

Fibrosis pulmonar idiopática de rápida evolución. Síndrome de Hamman-Rich

V. Estrada Pérez, S. González Quijada, L. Ortega Medina*, F. Del Río Gallegos, L. Audibert Mena y R.V. Estrada Saiz

Servicios de Medicina Interna 3 y *Anatomía Patológica. Hospital Universitario de San Carlos. Madrid.

Se presentan dos casos de fibrosis pulmonar idiopática de rápida evolución, conduciendo ambos al fallecimiento por insuficiencia respiratoria aguda, en un plazo inferior a los 60 días, sin respuesta al tratamiento con esteroides. En uno de los pacientes, los hallazgos anatomopatológicos eran sugestivos de neumonía intersticial descamativa y en el otro caso se apreciaba intensa fibrosis con áreas de panalización. El curso clínico coincide con la descripción inicial de fibrosis pulmonar idiopática por parte de Hamman y Rich.

Arch Bronconeumol 1992; 28:119-121

Rapidly evolving idiopathic pulmonary fibrosis: Hamman-Rich syndrome

We report two patients with rapidly evolving idiopathic pulmonary fibrosis who died because acute respiratory failure lasting less than 60 days which did not respond to steroid therapy. One patient presented pathologic findings suggestive of desquamative interstitial pneumonia and the other patient showed marked fibrosis. The clinical course coincides with the initial description of idiopathic pulmonary fibrosis by Hamman and Rich.

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, caracterizada por lesión de las células parenquimatosas y de la matriz extracelular de las paredes alveolares, que conduce el reemplazamiento por fibroblastos y tejido conjuntivo fibroso del parénquima pulmonar normal^{1,2}. Su curso suele ser agresivo y fatal a los 3-6 años del diagnóstico³; ocasionalmente, su evolución es subaguda, similar a la descripción inicial de la FPI por Hamman y Rich^{4,5}. Presentamos dos casos de FPI de rápida evolución, inferior a los 60 días, conduciendo ambas al fallecimiento por insuficiencia respiratoria aguda.

Casos clínicos

Caso 1: Mujer de 62 años, sin antecedentes de interés excepto hepatitis B a los 50 años. Se encontró en buen estado de salud hasta 45 días antes del ingreso cuando comenzó con artromialgias, astenia y anorexia. Dos semanas más tarde, al cuadro se añadió fiebre de hasta 38 °C, tos seca y disnea progresiva. La Rx de tórax realizada entonces fue normal;

recibió tratamiento con eritromicina y amoxicilina sin mejoría del cuadro, por lo que ingresó en el hospital. Se dedicaba a tareas domésticas y no refería ingesta de alcohol, ni de ningún fármaco. No era fumadora. En la exploración presentaba tensión arterial 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca 100 lat/min, temperatura 38 °C, frecuencia respiratoria 24 resp/min. No se apreciaban adenopatías y las mamas eran normales; en la auscultación pulmonar presentaba crepitanes basales, sin sibilancias. Había hepatomegalia a 4 cm, siendo el resto de la exploración normal. Presentaba hematocrito 39 %, 9.500 leucocitos/mm³ (74 N, 18 L, 1 M, 3 E), 157.000 plaquetas/mm³; VSG 80 mm. Gasometría arterial basal al ingreso: pH 7,42; pO₂ 53 mmHg; pCO₂ 33 mmHg; HCO₃ 21 mEq/L. Bioquímica normal, excepto ALT 134 U/L, AST 180 U/L, LDH 318 U/L, fosfatasa alcalina 130 U/L, gammaglobulina 1,7 g/L (22 % del total), IgG 2.470 mg/dl y PCR 7,4 mg/dl. El factor reumatoide fue positivo (200 UI/ml), así como el Ac-antiHBC, Ac-antimúsculo liso (+1/160) y Ac-anti-DNA desnaturalizado (+1/3.575); inmunocomplejos circulantes 404 µg/ml. Los Ac-anti-VIH, Ac-antiDNA nativo y Ac-antimitocondriales resultaron negativos. La espirometría mostró datos indicativos de déficit ventilatorio de tipo restrictivo de grado severo (FVC 51 %, FEV₁ 60 %. En la Rx de tórax (fig. 1) se apreciaba un patrón intersticial bilateral sin cardiomegalia. Tres hemocultivos resultaron negativos. Se realizó una broncoscopia con biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar; la biopsia no obtuvo material pulmonar valorable y en el lavado no se apreciaron bacilos ácido-alcohol-resistentes, siendo el cultivo negativo; la tinción con

Recibido el 13.3.1991 y aceptado el 9.7.1991.

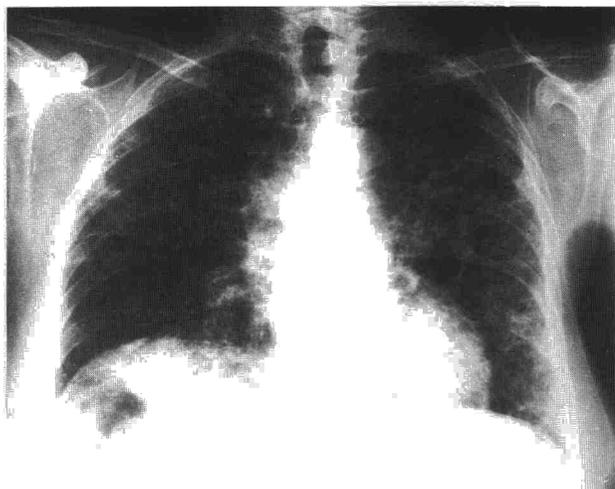


Fig. 1. Rx de tórax en la que se aprecia un patrón intersticial bilateral, de predominio en bases pulmonares.

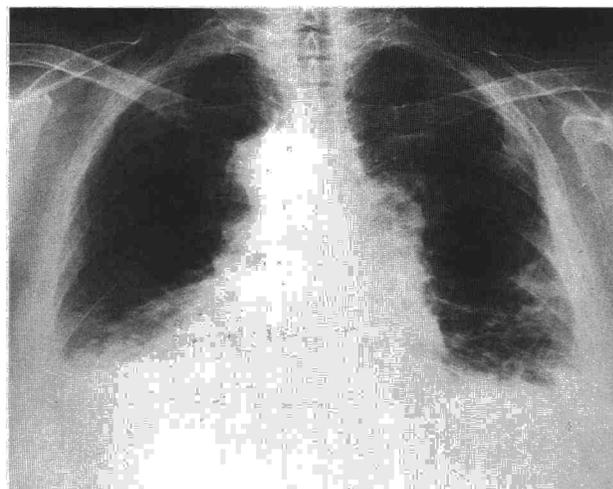


Fig. 3. Rx de tórax del caso 2 en la que se aprecia un patrón alveolo-intersticial de predominio basal, con imágenes sugestivas de panalización.

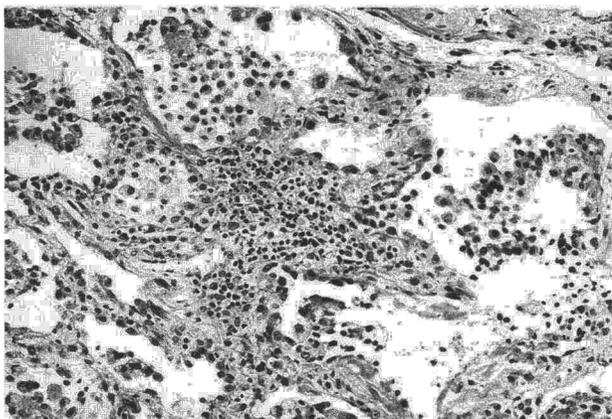


Fig. 2. Biopsia pulmonar: discreta fibrosis intersticial con infiltrado inflamatorio crónico y descamación alveolar. Neumonía intersticial usual.

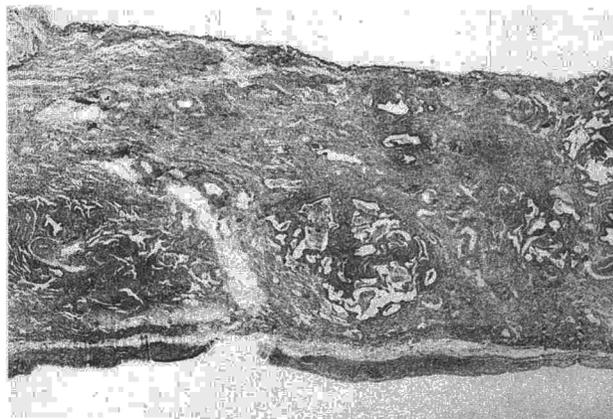
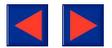


Fig. 4. Biopsia pulmonar: pulmón en panal, con extensa fibrosis y luces aéreas revestidas por epitelio alveolar y bronquial.

plata metenamina no mostró *Pneumocystis carinii* y la IFD a legionella fue negativa. En el recuento celular se apreciaron 72 % de macrófagos, 17 % de neutrófilos, 10 % de linfocitos. Se inició tratamiento con metilprednisolona, 120 mg/8 h, pero la situación clínica se deterioró en días posteriores. Se realizó una biopsia pulmonar (fig. 2), en la que se apreció intensa descamación intraalveolar con focos aislados de fibrosis intersticial, escasamente celular y con abundantes fibras de colágeno. De forma parcheada se observaba infiltrado inflamatorio crónico que ocasionalmente formaba folículos. Falleció al sexto día de la realización de la biopsia, aproximadamente a los 60 días del comienzo de la clínica. En la autopsia se apreciaron lesiones similares a las observadas en la biopsia, con afectación pulmonar variable en intensidad, más marcada en lóbulos inferiores, sin áreas de pulmón sano; igualmente presentaba una hepatitis crónica activa.

Caso 2: Mujer de 68 años sin antecedentes de interés, que comenzó con disnea de medianos esfuerzos desde unos 2 meses antes del ingreso, junto con fiebre y deterioro general. La disnea fue incrementándose de forma paulatina hasta hacerse de reposo, presentando tos seca y dolor torácico en

los últimos 15 días. Recibió tratamiento con antibióticos (cefazolina) sin apreciar mejoría. No refería ingesta de fármacos, no era fumadora, su ingesta de alcohol no era significativa y su ocupación era ama de casa. En la exploración presentaba tensión arterial 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca 110 lat/min, frecuencia respiratoria 30 resp/min, temperatura 37 °C. En la auscultación pulmonar presentaba crepitantes desde las bases hasta campos medios, sin sibilancias. El resto de la exploración era normal. Presentaba hemoglobina 14 g/dl; hematocrito 36%; 14.200 leucocitos/mm³ (76 N, 15 L, 7M); 367.000 plaquetas/mm³; VSG 80 mm. La orina y la bioquímica hemática fueron normales, excepto LDH 279 U/L. Presentaba factor reumatoide positivo (18 UI/ml), PCR 18,6 mg/dl. Los Ac-antinucleares fueron negativos. La gasometría arterial basal al ingreso era: pH 7,42; pO₂ 60 mmHg, pCO₂ 31 mmHg, HCO₃ 20 mEq/L. Presentaba una FVC 53 %, FEV₁ 57 %. En la Rx se apreciaba un patrón alveolo-intersticial de predominio basal, con imágenes sugestivas de panalización (fig. 3). Espujo: cultivo, citología y BAAR negativos. No fue posible obtener material valorable en una broncoscopia con biopsia transbronquial. La situación clínica de la paciente se deterioró en los días



siguientes, presentando al cuarto día de su ingreso pO_2 45 mmHg con FiO_2 de 0,5. Se realizó una biopsia pulmonar por toracotomía al séptimo día, en la que se apreció (fig. 4) fibrosis intersticial extensa con zonas de panalización e infiltrado intersticial y alveolar moderado, compuesto por neutrófilos y linfocitos. Recibió tratamiento con metilprednisolona 40 mg/6 h, falleciendo por deterioro respiratorio progresivo al 12º día de su ingreso.

Discusión

En nuestros dos casos, el curso clínico fue similar (insuficiencia respiratoria de rápida evolución y muerte), mientras que en la biopsia pulmonar se apreciaron hallazgos de neumonía intersticial usual de distinto grado de evolución (con zonas de panal en el caso 2). En la evolución de la FPI, se considera central el papel de la alveolitis en el desarrollo de alteraciones posteriores⁶. El macrófago alveolar es capaz de secretar factores quimiotácticos que son responsables de la acumulación de neutrófilos que caracterizan la fase activa de la enfermedad, así como de participar directamente en la destrucción del parénquima pulmonar⁷. La persistencia del estímulo antigénico desconocido y la formación de complejos inmunes se relaciona con la cronicidad de la FPI y quizá el balance inflamación/regeneración con la agresividad de la enfermedad. Se han considerado como asociados a mal pronóstico en la FPI, la presencia de alveolitis extensa⁸ y la eosinofilia en el lavado broncoalveolar⁹; en nuestros casos, la alveolitis fue variable y no se apreció un número de eosinófilos elevado en el parénquima pulmonar. La asociación con hepatitis crónica activa ha sido ocasionalmente descrita¹⁰, habitualmente asociada a hipergammaglobulinemia, presencia de anticuerpos no órgano-específicos, inmunocomplejos circulantes y factor reumatoide positivo. Aunque el tratamiento con esteroides se ha mostrado eficaz en pacientes con FPI, en los que destaca el componente de alveolitis por linfocitos¹¹, a diferencia de aquellos con marcada fibrosis, en nuestros casos no se apreció ninguna variación de su curso clínico.

El síndrome de Hamman-Rich representa probablemente un subgrupo de la FPI que, por causas desconocidas, evoluciona fatalmente en un corto período de tiempo; de hecho, nuestros casos no corresponden morfológicamente a la entidad denominada neumonía intersticial aguda (NIA)¹², en la que los cambios morfológicos son similares a los del daño alveolar

difuso en estadio proliferativo, con fibrosis ricamente celular en un estroma compuesto por abundantes mucopolisacáridos, pero pobre en fibras de colágeno. Más aún, en la NIA, las lesiones muestran una arquitectura homogénea, mientras que en nuestros dos casos las lesiones eran muy variables de unas zonas a otras de la biopsia. En la descripción original de Hamman y Rich⁴ y en una reciente revisión⁵, la característica anatomopatológica más destacable fue la proliferación intersticial fibroblástica, con diferencias en su severidad en diferentes áreas del pulmón, aunque sin áreas libres de lesión. Es posible que la intensidad de la fibrosis intersticial se relacione con el tiempo entre la presencia del estímulo inicial y la realización de la biopsia⁵, aunque en nuestros casos fue de aproximadamente 60 días. Por ello creemos que el concepto de síndrome de Hamman-Rich debe ser mantenido en el contexto de la FPI cuando clínicamente el cuadro es progresivo y con mala evolución a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI et al. Interstitial lung diseases of unknown cause. *N Engl J Med* 1984; 310: 154-156.
2. Keogh BA, Crystal RG. Chronic interstitial lung disease. En: Simmons DH ed. *Current pulmonology*. N York: J Wiley 1981; 237-240.
3. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-809.
4. Hamman L, Rich AR. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944; 74: 177-212.
5. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1.538-1.548.
6. Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ et al. Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981; 70: 542-568.
7. Martinet Y, Rom WN, Grotendorst GR, Martin GR, Crystal RG. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 202-209.
8. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis. A rational clinical approach. *Chest* 1987; 92: 148-154.
9. Peterson MW, Monick M, Hunninghake GW. Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. *Chest* 1987; 92: 52-56.
10. Turner-Warwick M. Fibrosing alveolitis and chronic liver disease. *Q J Med* 1968; 37: 133-149.
11. Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 696-704.
12. Katzenstein ALA, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell and kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 256-267.