

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL LINFOIDE: A PROPÓSITO DE OCHO CASOS

F. Ortega Ruiz, T. Montemayor Rubio, F. Borderas Naranjo*, A. Pereira Vega, A. Valera Sánchez y R. Otero Candelera

Servicios de Neumología y *Anatomía Patológica.
Hospital Univesitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Se presentan ocho casos de neumonía intersticial linfoide (LIP) diagnosticados por nuestro servicio en los últimos 10 años. Se analiza la sintomatología y formas de presentación de esta enfermedad, los resultados obtenidos con diversas pruebas complementarias, la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo y la respuesta al tratamiento corticoideo. Por último, se exponen los principales aspectos que se conocen actualmente sobre esta entidad, discutiendo especialmente su etiopatogenia, su posible asociación a enfermedades autoinmunes y su ocasional degeneración maligna.

Arch Bronconeumol 1990; 26: 239-243

Lymphoid interstitial pneumonia: report of eight cases

Eight patients with lymphoid interstitial pneumopathy observed during the last 10 years are reported. The symptoms, forms of presentation, the results obtained with complementary tests, the evolution of the disease along the time and the response to corticosteroid therapy were analyzed. The study also considered the most recent aspects related to the disease and the pathogenesis and possible association with autoimmune processes and to an occasional malignant degeneration is considered.

Introducción

La neumopatía intersticial linfoide (LIP) fue descrita inicialmente por Liebow y Carrington en 1966¹. Es una afección rara que se caracteriza por una infiltración del intersticio pulmonar de forma difusa, principalmente de linfocitos maduros y células plasmáticas. Por los tabiques alveolares y el intersticio peribronquiolar y perivascular, se extiende todo el infiltrado celular con ocasional formación de centros germinales. Pese a todo, la arquitectura pulmonar suele quedar preservada. El infiltrado celular puede afectar a pleura visceral, pero la pleura parietal, así como los ganglios hiliares, no suelen estarlo^{1,2}.

La LIP es difícil de diferenciar de otras patologías pulmonares como el pseudolinfoma y el linfoma linfocítico. Ya los autores que lo describieron intentaron separarlas argumentando que indicaría la presencia de LIP, la existencia de centros germinales y la no afectación de pericondrio, cartílago, ganglios linfáticos locales ni tejidos extrapulmonares³. Posteriormente se vio que esta afección podría acompañarse de linfadenop

patías y de otras lesiones no descritas originariamente^{4,5}.

El síntoma más frecuente de la enfermedad suele ser de disnea que se acompaña de otros como tos, cianosis y síntomas constitucionales generales⁶ que poco aportan a su caracterización.

Radiológicamente, las lesiones tampoco son específicas. Suelen ser infiltrados reticulonodulillares preferentemente basales y periféricos, aunque también se presentan como consolidación más homogénea y central⁶. El interés de esta afección reside en su frecuente asociación con enfermedades de reconocida patogenia autoinmune (síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, dermatomiositis, etc)^{3,7}, el posible desarrollo posterior de un linfoma y, al parecer, la buena respuesta a tratamiento esteroideo y/o ciclofosfamida^{6,8,9}.

Nuestro grupo publicó previamente dos casos de esta enfermedad¹⁰. Sin embargo, la relativa extrañeza de esta entidad y el escaso número de las series publicadas (en las que no se suele incluir el seguimiento), nos han inducido a la presentación de ocho pacientes con LIP (incluyendo los de la anterior publicación) en donde discutimos su patogenia, evolución de los enfermos (de hasta 10 años) y valoramos el controvertido papel de los esteroides en su tratamiento.

Recibido el 24-1-1990 y aceptado el 27-2-1990.



Material y métodos

En los últimos 10 años, se han diagnosticado en nuestro servicio ocho pacientes afectados de LIP. La edad media de estos pacientes era de 42,4 años (edades extremas de 14 y 54 años); de ellos 4 eran varones y 4 mujeres. Cinco de ellos eran moderados o importantes fumadores (más de 20 paquetes/año).

A todos ellos, además de la historia clínica y exploración física, se les realizó radiografía de tórax, analítica elemental (hemograma, VSG, glucemia, urea e iones séricos, bioquímica hepática, proteinograma y elemental de orina), pruebas reumáticas y fenómeno LE. Sólo a cinco se les realizó complemento, inmunocomplejos circulantes y anticuerpos antinucleares y antiDNA.

A todos los enfermos se les realizaron pruebas funcionales respiratorias que incluían parámetros espirográficos y gasométricos, volúmenes pulmonares estáticos pletismográficos, difusión por el método de respiración única y, en algunos casos, medidas de compliance y de elasticidad pulmonar. Las técnicas y metodología de nuestro laboratorio ya han sido señaladas en trabajos previos^{11,12}. Las determinaciones se hicieron al inicio y de forma repetida a lo largo de la evolución.

Se les practicó fibrobroncoscopia, realizándose cepillado, aspirado y biopsia bronquial directa. En sólo dos casos se hizo biopsia transbronquial y en uno, además, punción transtorácica.

Finalmente, el diagnóstico se obtuvo en todos los casos tras biopsia pulmonar por toracotomía. Las técnicas de tinción realizadas fueron hematoxilina-eosina, amilasa-PAS, PAS, azul de Prusia, Masson Fontana y reticulina. En tres casos se practicó estudio de inmunoperoxidasas (con la técnica del PAP) en la biopsia pulmonar para la demostración de inmunoglobulinas (cadenas ligeras y pesadas).

Resultados

En nuestros enfermos, el tiempo que transcurrió desde el inicio de los síntomas o signos sospechosos de enfermedad hasta la biopsia diagnóstica fue de 6,4 meses de media. El síntoma de inicio más frecuente fue la disnea, presentándola seis pacientes, pero el síntoma más común en la evolución fue la tos, síntoma manifestado por los 8 pacientes (en 2 tos seca, 4 expectoración mucosa y 2 expectoración hemoptoica).

A la exploración física, cuatro presentaron crepitanes bibasales y dos acropaquias en dedos de la mano.

En la Rx de tórax, cinco pacientes mostraron un patrón intersticial reticulonodular de predominio basal (uno de ellos acompañado de masa mediastínica anterior), dos presentaron condensaciones nodulares mal definidas y uno una atelectasia lobular.

Respecto a las pruebas funcionales respiratorias, en tres casos se obtuvo un patrón restrictivo (FVC 70, 70 y 66 % y TLC 87, 76 y 80 %, respectivamente), en uno obstrucción de vías aéreas finas (MMEF 40 %, FEV₁ % 83 % y FVC 98 %), lo que haría pensar en la posibilidad de una bronquiolitis, en un caso un patrón obstructivo (FEV₁ 61 % y FEV₁ % 50 %) y en tres casos la exploración fue normal. La gasometría arterial estaba dentro de los límites de la normalidad, excepto en dos casos que presentaban una ligera hipoxemia.

Los resultados del hemograma, bioquímica hepática y orina eran anodinos. La VSG estaba elevada en todos. El proteinograma fue normal en cinco casos, en dos existía hipergammaglobulinemia policlonal y en un caso hipogammaglobulinemia. El factor reumatoide fue positivo en sólo tres casos.

La fibrobroncoscopia no aportó datos concluyentes, ya que tanto la visión directa como la toma de mues-

tras, o fueron normales o tan sólo mostraron signos inflamatorios crónicos inespecíficos. Tampoco la biopsia transbronquial ni la punción transtorácica, en el caso en que se realizó, fueron diagnósticas.

En todos los casos se acabó practicando biopsia pulmonar por toracotomía. Todas las biopsias pulmonares obtenidas de esta forma fueron diagnósticas de LIP y en un caso, la biopsia de un ganglio mediastínico demostró la coexistencia de un linfoma linfocítico. En tres casos se realizó estudio de inmunoperoxidasas de la pieza biopsiada, siendo en un caso negativo para inmunoglobulinas, otro positivo para todas ellas, especialmente para cadenas lambda e IgG y en la tercera fue positiva para IgG a una dilución del 1 %, con cadenas ligeras kappa y lambda.

Como ya hemos comentado, uno de nuestros enfermos desarrolló un linfoma linfocítico. El enfermo que fue positivo en el estudio de inmunoperoxidasas para lambda e IgM, tenía pruebas reumáticas positivas, proliferación policlonal (más acentuada de IgM) y desarrolló posteriormente una artritis reumatoide. Otros dos enfermos desarrollaron un síndrome de Sjögren, uno de ellos acompañado de esclerodermia (en la biopsia renal se obtuvo por inmunofluorescencia un depósito de C3 e IgM en paredes arteriolas con patrón granular grueso). El tiempo de seguimiento, desde el diagnóstico anatomopatológico, de los pacientes vivos actualmente (6) oscila entre 10 meses y 10 años. Un paciente murió a los dos años de la biopsia y otro a los ocho años del diagnóstico. El primero falleció tras un episodio agudo de insuficiencia respiratoria y no se pudo obtener la necropsia. El otro paciente murió en insuficiencia renal crónica secundaria a la esclerodermia.

Cinco de nuestros enfermos siguieron pauta de tratamiento con corticoides. La dosis media utilizada fue entre 40 y 60 mg/día de prednisona, para ir descendiendo progresivamente hasta dejar al paciente asintomático con la dosis mínima. Normalmente la hemos mantenido durante 6-9 meses. Todos obtuvieron mejoría clínica inmediata de sus síntomas respiratorios. Los seis enfermos que viven actualmente se mantienen asintomáticos de su patología respiratoria y sus pruebas funcionales respiratorias se mantienen estables. El enfermo al que se le diagnosticó el linfoma ha seguido pauta de tratamiento con quimioterápicos (CHOP) y radioterapia, persistiendo a los 5 años clínicamente asintomático. Dos de nuestros enfermos no han seguido pauta de tratamiento esteroideo ni inmunosupresor (tan solo tratamiento sintomático) y, pese a ello, la mejoría clínica ha sido evidente y actualmente están asintomáticos (tras 10 meses y 7,5 años de la toracotomía diagnóstica).

En la tabla I se recogen los datos de mayor interés obtenidos en nuestros enfermos.

Discusión

La etiología de la LIP está lejos de ser aclarada, aunque su frecuente asociación con las enfermedades de base inmunológica como el síndrome de Sjögren,



TABLA I
Datos de mayor interés en los enfermos de nuestra serie

Casos	Síntomas iniciales	Radiografía de tórax	Patrón de función p.	Diagnósticos asociados	Tratamiento	Evolución
1	Disnea	Intersticial reticulonodular	Restrictivo	S. Sjögren + esclerodermia	Esteroides	Fallecido
2	Disnea	Intersticial reticulonodular	Normal	Artritis reumatoide	Esteroides	Estable (8,5 años)
3	Disnea	Condensación nodular	Normal	S. Sjögren	Esteroides	Estable (6 años)
4	Tos y expectoración	Intersticial reticulonodular	Normal	—	—	Estable (10 meses)
5	Disnea	Intersticial reticulonodular + masa mediast.	Restrictivo	Linfoma linfocítico	Quimioterapia + radioterapia	Estable (5 años)
6	Disnea	Atelectasia	Obstructivo	—	Esteroides	Fallecido
7	Disnea	Condensación nodular	Restrictivo	—	Esteroides	Estable (10 años)
8	S. febril astenia	Intersticial reticulonodular	Obstrucción de vías aéreas finas	—	—	Estable (7,5 años)

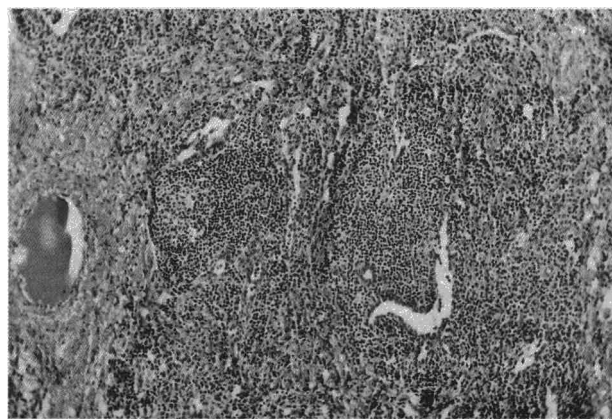
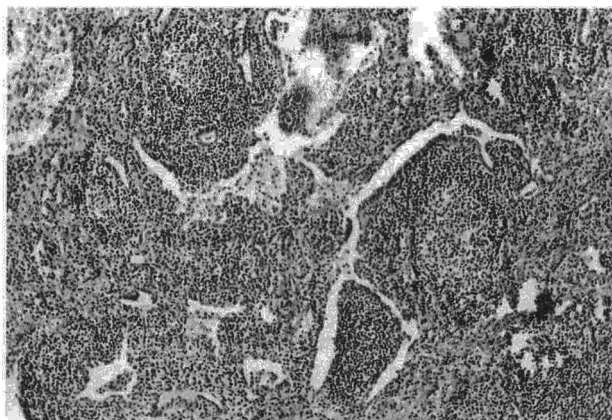
artritis reumatoide, miastenia gravis, hepatitis crónica activa, periarteritis nodosa y otras, hacen pensar que se trate de una enfermedad autoinmune^{9, 13, 14}. En nuestra serie, tres de los pacientes (37,5 %) presentaron algunas de estas enfermedades (una artritis reumatoide y dos síndrome de Sjögren, uno de los cuales se acompañó de una esclerodermia).

Al contrario de otras series¹⁶, nosotros no encontramos mayor incidencia de esta enfermedad en la mujer, sino que se reparten al 50 % entre ambos sexos. En cuanto a la clínica, como en otros estudios, la tos junto con la disnea y afectación general fueron los síntomas más habituales.

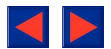
Con respecto a la función pulmonar, la aparición de un patrón restrictivo con difusión baja es lo más frecuente y el grupo de la Mayo Clinic⁶, lo describe en todos los pacientes de su serie. Sin embargo, en nuestra serie solo tres pacientes presentaban este patrón. En un caso había afectación periférica obstructiva por posible bronquiolitis, pero en otro el patrón obstructivo era la única manifestación y en tres casos, la exploración funcional fue rigurosamente normal con los tests empleados.

En la LIP, ni la clínica, ni los análisis de laboratorio ni las pruebas complementarias incruentas ayudan al diagnóstico definitivo y tan sólo la biopsia pulmonar por toracotomía lo proporciona^{6, 9, 15}. Igualmente en nuestra serie, se requirió la toracotomía para llegar al diagnóstico en todos los casos. Además, la biopsia pulmonar abierta es necesaria para diferenciar la LIP de otras entidades como el pseudolinfoma (cuya imagen histológica es muy similar pero en donde existe "masa" y obliteración de luces alveolares) y el linfoma linfocítico en el que la infiltración es a base de un único tipo celular a diferencia de la LIP, donde se entremezclan linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, además de la presencia de centros germinales primarios y/o secundarios, ausentes en el linfoma. De todas maneras, en un caso concreto, el diagnóstico

diferencial entre estas tres entidades puede ser muy difícil. Otra enfermedad que para algunos autores parece relacionada con las anteriores es la granulomatosis linfomatoidea^{16, 17} (figs. 1 y 2).



Figs. 1 y 2. Infiltrado intersticial de tipo mixto, con presencia de centros germinales. (H E x 80).



Varios trabajos han demostrado con estudios de inmunofluorescencia de la pieza quirúrgica, el depósito de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) a lo largo de la membrana basal alveolar^{9, 17, 19}. Sin embargo, en otros pacientes afectos de LIP, sobre todo si se acompaña de agammaglobulinemia, no se han podido demostrar dichos depósitos, lo que sugiere que éstos son más indicativos de proliferación linfoide y que no intervienen en la patogenia de la enfermedad¹⁵. En nuestra serie, dicha prueba se realizó en tres pacientes y en uno de estos, el depósito encontrado en la membrana basal (IgM) coincidía con un aumento significativo de la IgM sanguínea, aunque también mostró un ligero aumento del resto de las inmunoglobulinas.

Por otro lado, es frecuente que los enfermos presenten disproteinemias, sobre todo hipergammaglobulinemias, aunque también pueden presentar hipogammaglobulinemias. Para algunos autores, los criterios inmunopatológicos serían fundamentales para el diagnóstico y así, el carácter linfoproliferativo policlonal apoyaría el diagnóstico de LIP, mientras que la proliferación monoclonal indicaría más un linfoma^{5, 19}. La cuestión se complica mucho más en cuanto se han descrito casos de LIP asociado a linfoma pulmonar^{5, 9}. Diversos autores opinan que la mayoría de pseudolinfomas y de LIP serían en realidad linfomas pulmonares linfocíticos o linfoplasmocíticos de evolución poco agresiva³. Otros autores refieren la correlación de hipogammaglobulinemia y el desarrollo de un linfoma maligno, sobre todo los asociados a un síndrome de Sjögren. La asociación de LIP, síndrome de Sjögren y gammapatía monoclonal IgM es la más claramente relacionada con la transformación maligna²⁰. Sin embargo, uno de nuestros enfermos se le ha diagnosticado un linfoma linfocítico sin haber desarrollado hasta la actualidad síndrome de Sjögren ni gammapatía monoclonal. En nuestra serie, tan solo un paciente presenta hipogammaglobulinemia y hasta el momento no ha desarrollado enfermedad autoinmune ni signos de degeneración maligna, si bien, es el de menor tiempo de seguimiento (10 meses). No hay acuerdo, pues, entre los diversos autores si la asociación se debe a que ambas enfermedades tengan factores patogénicos similares o si la LIP puede terminar abocando en un linfoma linfocítico o, lo que parece más probable, que los criterios diagnósticos anatomopatológicos son tan poco precisos entre ambas afecciones que hacen que puedan ser confundidas fácilmente.

Por otro lado, ya los autores que describieron esta entidad pensaron en un posible origen vírico², pero sólo hasta hace poco tiempo se ha demostrado, en trabajos experimentales, la posibilidad de provocar lesiones de LIP mediante la inoculación de lentovirus en corderos recién nacidos²¹. Son varios los trabajos en los últimos años, que han demostrado lesiones de LIP en pacientes, sobre todo niños, afectados por el virus VIH²². No se conoce que la LIP predisponga a infecciones aunque hay casos descritos asociados a infección por *Mycobacterium tuberculosis*²³. Ninguno de nuestros enfermos pertenecen a grupos de riesgo, por lo que no se les ha determinado los marcadores

serológicos de infección por VIH. Igualmente, ninguno ha desarrollado tuberculosis pulmonar.

En los últimos años se está dando gran importancia a los resultados de la determinación de linfocitos en el lavado broncoalveolar, encontrándose en algunos casos un ligero incremento de células B, junto con niveles en los límites bajos de la normalidad de células T y dentro de éstos, se encuentra una disminución de OKT8 (supresor), con recuento normal de OKT4 (helper)⁸.

La evolución de la enfermedad es muy variable y ha sido descrita la progresión a fibrosis pulmonar⁶. En nuestra serie, ningún caso, hasta ahora, ha terminado en fibrosis. La estabilidad clínica y funcional es la norma, la mayoría con períodos de seguimiento entre 6 y 10 años.

No hay estudios que indiquen claramente la eficacia e influencia de los diversos tratamientos empleados sobre la evolución y el pronóstico de la enfermedad. De todas formas, todos los autores suelen utilizar empíricamente corticoides, sólo o asociados con inmunosupresores^{6, 8, 9} (clorambucil y últimamente ciclofosfamida). Tampoco existen estudios sobre dosis y tiempo de duración de este tratamiento. No está demostrado que la ciclofosfamida mejore el resultado ni acorte el tiempo de tratamiento con los corticoides solos. De nuestra serie tampoco se pueden sacar claras conclusiones al respecto de estos tratamientos. Por otro lado, la evolución positiva sin tratamiento esteroideo, en algunos casos de varios años, tampoco estimula su utilización sistemática y, además, pensamos que en ocasiones los corticoides podrían enmascarar la sintomatología de aparición de un linfoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrington CB, Liebow AA. Lymphocytic interstitial pneumonia. Am J Pathol 1966; 48:36a (abstract).
2. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonia in frontier of pulmonary radiology: Pathophysiologic, roentgenographic and radioisotopic considerations. Simon M, Potcher EJ, Le May M. (ed). New York. Grune and Stratton 1969:102-141.
3. Colby TV, Carrington CB. Pulmonary lymphomas: Current concepts. Hum Pathol 1983; 14:884-887.
4. Marchesky A, Padilla M, Kaneko MK, Kleinerman J. Localized lymphoid nodules of lung. A reappraisal of the lymphoma versus pseudolymphoma dilemma. Cancer 1983; 51:2070-2077.
5. Valeyre D, Amouroux J, Schmitt-Hausman I, Battesti JP. Pneumopathies interstitielles a lymphocytes et lymphomes pulmonaires primitifs. Diagnostic différentiel. Presse Medic 1985; 14:1.787-1.789.
6. Vaughn Strimlan C, Rosenow EC, Weiland LH, Brown LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases. Ann Intern Med 1978; 88:616-621.
7. Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, Harrison EG. Pulmonary manifestation of Sjögren's syndrome. Chest 1976; 70:354-361.
8. Yoshizawa Y, Ondama S, Ikeda A et al. Lymphoid interstitial pneumonia associated with depressed cellular immunity and polyclonal gammopathy. Am Rev Respir Dis 1984; 130:507-509.
9. Schuurman HJ, Gooszen CH, Tan I et al. Low-grade lymphoma of immature T-cell phenotype in a case of lymphocytic intersti-



- tial pneumonia and Sjögren's syndrome. *Histopathology* 1987; 11:1.193-1.204.
10. Muñoz Gutierrez FJ, Gonzalez Castro A, Rodriguez Panadero F, García Cantón JA, López Mejías J. Neumonía intersticial linfoide (LIP). A propósito de dos casos. *Arch Bronconeumol* 1985; 21:43-45.
 11. Rodríguez Becerra E, Díaz M, Castillo J, Montemayor T, Ramis P, Verano A. Valores gasométricos normales en nuestro laboratorio; su relación con otros parámetros de la exploración funcional respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1976; 12:68-72.
 12. Montemayor T, Castillo J. Estenosis de vías altas experimentales. *Arch Bronconeumol* 1981; 17:297-320.
 13. Ferreiro JE, Robalino BD, Saldana ML. Primary Sjögren's syndrome with diffuse cerebral vasculitis and lymphocytic interstitial pneumonitis. *Am J Med* 1987; 82:1.227-1.232.
 14. Accarino A, Richart C, Lucas A, Pedreira JD, Alomar C. Neumonía intersticial linfoidea y periarteritis nodosa. *Rev Clin Esp* 1983; 171:363-364.
 15. Vath RR, Alexander CB, Fulmer JB. The lymphocytic infiltrative lung diseases. *Clin Chest Mes* 1982; 3:619-634.
 16. Kradin RL, Mark EJ. Bening lymphoid disorders of the lung, with a theory and regarding their development. *Hum Pathol* 1983; 14:857.
 17. Herbert A, Wright DH, Isaacson PG, Smith JL. Primary malignant lymphoma of the lung. Histologic and immunologic evaluation of nine cases. *Hum Pathol* 1984; 15:415.
 18. Decoteau WE, Tourville D, Ambrus JL, Montes M, Adler R, Tomasi TB. Lymphoid interstitial pneumonia and autoerythrocyte sensitization syndrome: a case with deposition of immunoglobulins on the alveolar basement membrane. *Arch Intern Med* 1974; 134:519-522.
 19. Koss MN, Hock-Holzer L, Nichols PW et al. Primary non Hodgkin's lymphoma and pseudolymphoma of lung: a study of 161 patients. *Hum Pathol* 1983; 14:1.024-1.038.
 20. Liebow AA, Carrington CB. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrates associated with dysproteinemia. *Med Clin North Am* 1973; 57:809-843.
 21. Lairmore MD, Rosadio RH, DeMartini JC. Ovine lentivirus lymphoid interstitial pneumonia. Rapid induction in neonatal lambs. *Am J Pathol* 1986; 125:173-181.
 22. Rubinstein A, Morecki R, Goldman H. Pulmonary disease in infants and children. *Clin Chest Med* 1988; 9:507-517.
 23. Maurer JR, Ho-Soon, Choi H. Lymphocytic interstitial pneumonitis manifesting concurrently with active tuberculosis. *Arch Intern Med* 1984; 144:1.855-1.857.