

Dpto. de Medicina Interna de la Ciudad
Sanitaria La Paz.
Servicio de Neumología (Dr. Villamor).
Universidad Autónoma de Madrid.
(Prof. Ortiz Vázquez)

ALVEOLITIS FIBROSANTE CRIPTOGENÉTICA

J.A. Serrano, A. Sueiro, J. Villamor, F. Martínez-Alzamora y A. Ruiz*

Introducción

Por Alveolitis Fibrosante Criptogenética entendemos un síndrome clínico de etiología desconocida, pero con una serie de características clínicas, radiológicas, funcionales y anatomopatológicas, que hacen posible el reconocerlo y diagnosticarlo¹, las cuales serán discutidas en nuestro comentario.

Corresponde éste a la enfermedad descrita en el 1933 por Hamman y Rich como un tipo de fibrosis pulmonar de curso agudo o subagudo, aunque posteriormente se publicaron casos similares con una evolución más crónica.

Desde esa fecha se la viene denominando con el nombre de los autores o con los términos de fibrosis o neumonías intersticiales idiopáticas difusas, que en un afán puramente descriptivo, tratan de acentuar el hecho de que la afectación es a nivel del intersticio pulmonar², ser de origen desconocido y que la lesión se extiende por todo el pulmón.

Ha sido Scadding³, por encontrar confuso el término de intersticio cuando se aplica al pulmón, quien ha propuesto el nombre de *alveolitis*, con

el apellido de *fibrosante*, para describir esos cambios inflamatorios de las paredes alveolares, con tendencia a la *fibrosis progresiva*, que es en definitiva la responsable de las alteraciones funcionales comunes al grupo: Insuficiencia ventilatoria restrictiva y disminución de la transferencia gaseosa.

En cuanto al término de Neumonía lo reserva para cuando la inflamación se caracteriza por exudación en los espacios alveolares, con tendencia a la consolidación y que suele regresar sin producir fibrosis, cuando la hace es por organización del exudado intraalveolar, fácilmente reconocible por su patrón histológico.

A pesar de esta confusión semántica, en la clínica somos capaces de reconocer una patología pulmonar caracterizada por una serie de datos clínicos, radiológicos, histológicos y de exploración funcional, que puede obedecer a multitud de causas y que por lo general llamamos *fibrosis pulmonares difusas*. Ahora bien, cuando no podemos reconocer una causa etiológica, como podría ser una infección, una neoplasia, colagenosis, trastornos circulatorios, alérgicos o metabólicos, antecedentes de radiaciones o tratamientos citostáticos, enfermedades profesionales y ambientales, etc., nos basta con poner el apellido de criptogenética o idio-

pático, para completar la descripción del término.

Algunas de estas fibrosis de causa desconocida aparecen en el curso de enfermedades sistemáticas, y el pulmón es un órgano más de los afectados, cuyas lesiones histológicas son similares a las de los otros órganos, como sucede en la sarcoidosis y en las Histiocitosis X. Pero otras veces en el pulmón el único órgano lesionado.

Nuestra observación clínica corresponde a uno de estos últimos casos, que denominamos, siguiendo a Scadding, Alveolitis Fibrosante Criptogenética y que fue diagnosticado por reunir aquellos criterios apuntados al principio y participar de aquellos otros que sugieren un origen inmunológico para algunos de estos trastornos, los cuales también serán objeto de nuestra atención en el comentario final.

Observación clínica

Se trata de una enferma de 60 años, que se ha encontrado bien hasta hace un año, en que comienza con disnea de esfuerzo que se va haciendo lentamente progresiva.

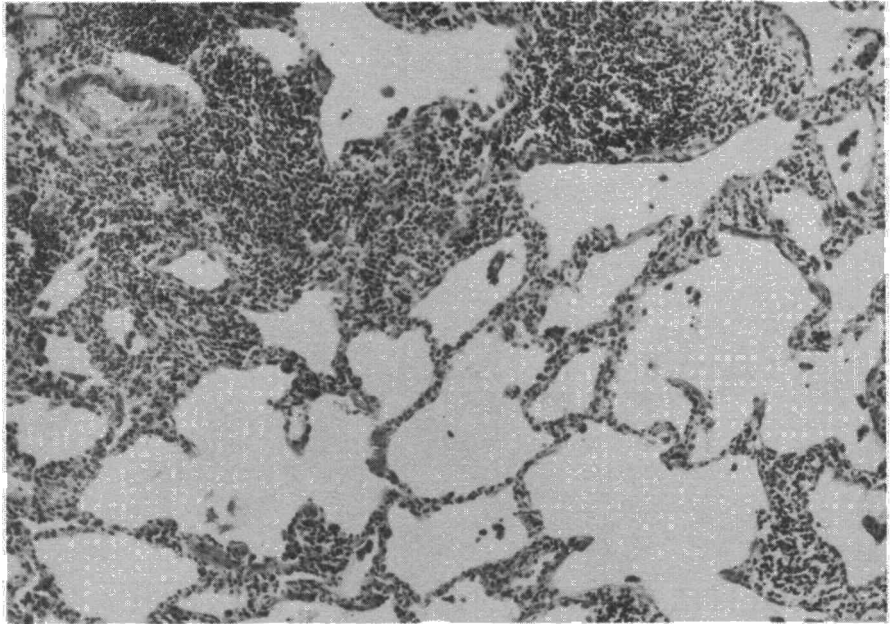
Carece de antecedentes familiares de interés y entre los personales refiere una historia de catarros invernales ocasionales y banales en los últimos 30 años. Desde hace 3 años se queja de molestias dolorosas articulares en manos y pies, sin signos de flogosis ni de-

* Departamento de Anatomía Patológica.



Fig. 1. Radiografía P.A. de tórax, en el momento del ingreso.

Fig. 2. Tejido pulmonar en el que junto a zonas relativamente conservadas, aunque con inflamación intersticial, se observan áreas de intensa infiltración linfoplasmocitaria. (HE 25 X).



formidad articular. Hace dos años diagnósticada de diabetes, por lo que fue sometida a un tratamiento con antidiabéticos orales durante dos meses solamente.

En la exploración destaca una obesidad marcada, discreta cianosis de labios y uñas, no había dedos en palillo de tambor, y en la auscultación pulmonar eran audibles numerosos crepitantes en ambas bases.

Análiticamente el hematocrito y la hemoglobina eran normales. Los leucocitos de 6.700, con fórmula normal y una velocidad de sedimentación de 65 en la 1.^a hora, existían discretas elevaciones de la LDH, glucemia y ácido úrico. El calcio, en sangre y orina, ionograma, hierro, plaquetas, fibrinógeno y tiempos de hemorragia, coagulación y protrombina eran normales.

Las proteínas totales se mantenían siempre por encima de los 8,5 g %, con un gran aumento de todas las fracciones globulínicas. El cociente Albúmino/Globulina era de 0,5. En la Inmunolectroforesis del suero destacaba el gran aumento de la IgA, de aspecto policlonal, con discretas elevaciones de la IgG e IgM.

El factor reumatoide (Singer-Plotz) fue reiteradamente muy positivo. Se investigó además la existencia de anticuerpos antinucleares, fenómeno LE y test de Coombs directo, siempre con resultado negativo.

En la radiografía de tórax (fig. 1), existían unas densas opacidades confluentes localizadas preferentemente en campo inferiores. El estudio radiológico de manos y pies fue prácticamente normal.

En el esputo la baciloscopia fue negativa y en una ocasión se aisló una flora bacteriana sin significación patógena. La reacción de Mantoux era moderadamente positiva. En el ECG había un discreto predominio derecho.

Se realizó un completo estudio de exploración funcional en el Servicio de Exploración Funcional de la Clínica Puerta de Hierro. El resultado fue el de una importante restricción de volumen aéreo movilizable, con aumento de la elastancia pulmonar y una importante disminución de la capacidad de transferencia gaseosa, medida por la técnica del CO. Todo ello planteaba una insuficiencia respiratoria parcial acompañada de hiperventilación.

Como con los datos disponibles no era identificable la causa de este proceso, y pensando en el interés terapéutico que podría suponer el conocerla, se decidió realizar un estudio histológico del pulmón, para lo cual se obtuvo una biopsia a través de una pequeña toracotomía.

El estudio histológico reveló: Parénquima pulmonar que presenta su arquitectura perdida salvo en pequeñas zonas. Hay bronquiolos con epitelio bien conservado, con luz irregular que en ocasiones está comprimida por el tejido circundante. El tejido alveolar aparece en su mayor parte sustituido y ahogado por una proliferación de tejido fibroso denso, bastante colagenizado, en el que aparece una intensa reacción inflamatoria, constituida por linfocitos y células plasmáticas, que si bien es difusa, en algunas zonas se hace más evidente condensándose en folículos linfoides secundarios con centros reactivos prominentes. En el seno de este tejido se encuentran aislados alveolos de luz irregular con escasos macrófagos en su interior y con un epitelio prominente que presenta intensa metaplasia cuboidea. La trama elástica del pulmón está alterada, observándose fibras rotas, gruesas y fragmentarias. Hay una hiperplasia difusa del tejido muscular, que forman haces dirigidos en todas las direcciones y visibles incluso en las paredes alveolares. La pleura y los vasos no presentan alteraciones (figs. 2, 3 y 4). Por dificultades técnicas no se pudo realizar el estudio inmunopatológico de la pieza de biopsia.

Con el diagnóstico de Alveolitis Fibrosante Criptogénica, la enferma fue dada de alta con un tratamiento esteroideo, único efectivo en la actualidad, y a pequeñas dosis por su disglucosia y obesidad. Actualmente ha pasado un año desde el inicio de dicho tratamiento con el resultado de una mejoría subjetiva y funcional aunque no radiológica.

Comentario

Intentaremos brevemente describir aquellos criterios apuntados y que caracterizan al síndrome clínico que

conocemos como Alveolitis Fibrosante Criptogénica (AFC).

Aunque realmente se tenía por enfermedad rara, son cada vez más frecuentes las publicaciones de nuevos casos. Incide prácticamente por igual en hombres que en mujeres y aunque puede aparecer en todas las edades por lo general lo hace en la quinta década de la vida.⁴

Clínicamente domina la disnea, de comienzo insidioso y que se va haciendo progresiva. Por lo general el curso es crónico aunque se describen formas agudas o subagudas, como en los primeros casos comunicados por Hamman y Rich. Puede cursar con tos, que no es productiva y los dedos en palillo de tambor se encuentran hasta en un 70 % de los casos, incluso a veces hay una osteopatía hipertrófica. La cianosis aparece al principio tras los esfuerzos, siendo ya constante en los estadios finales. En la auscultación se oyen crepitantes finos localizados preferentemente en las bases.^{1,3,4,5}

No es raro encontrar una sintomatología extrapulmonar como pueden ser poliartalgias o un fenómeno de Raynaud. Así mismo, aunque son muchas las formas aisladas de AFC, se encuentra asociada a otras enfermedades como es la artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, polimiositis, hepatitis crónica activa y acidosis tubular renal. Casi todas ellas ligadas a auto-anticuerpos no específicos de órgano, los cuales tam-

bién se encuentran en las formas aisladas de AFC con una cierta frecuencia^{1, 4, 6}.

Son también conocidos numerosos casos de AFC con una clara presentación familiar, lo que sugiere que algún factor genético puede jugar un papel importante en la patogenia^{1, 3, 4, 7}.

Radiológicamente lo habitual es encontrar opacidades localizadas preferentemente en las bases, que van desde un aspecto moteado fino hasta extensas opacificaciones parcheadas. También puede coexistir con una radiología normal. En los estadios finales es típico e inespecífico hallar un pulmón en panal. Los hallazgos broncográficos han sido descritos por Scadding^{1, 3, 4}.

En la exploración funcional se encuentra un defecto ventilatorio restrictivo y una disminución de la capacidad de difusión de los gases desde los alveolos hasta la sangre arterial. Este trastorno de la difusión, conocido anteriormente como bloqueo alveolo-capilar, se explica actualmente por una serie de factores que son el engrosamiento de la membrana alveolar, la reducción del volumen sanguíneo capilar del pulmón y el desequilibrio entre la perfusión y la ventilación^{1, 3, 4}.

La histología, aunque dependerá del momento evolutivo de la enfermedad, ha sido descrita por Hinson y Scadding^{8, 9} según dos tipos de patrones histológicos, que estarían en los extremos de una escala, dentro de la cual se encuentran todos los casos. Uno es el patrón descamativo que se caracteriza por la presencia de grandes células mononucleares, muy parecidas a los neumocitos tipo II, dentro de los espacios alveolares y con un relativamente pequeño engrosamiento inflamatorio de las paredes alveolares. El otro es el tipo mural, en el que predominan la fibrosis y el engrosamiento de las paredes alveolares, con distorsión de la estructura alveolar, conservada en el patrón descamativo, encontrándose dentro de los alveolos diversos tipos celulares tales como fagocitos, linfocitos, células plasmáticas y granulocitos. Como dijimos la mayor parte de las AFC muestran hallazgos intermedios que una gran proporción entre estos dos patrones.

Por último señalaremos que en una gran proporción de casos, aproximadamente en el 33 %, se encuentra un factor antinuclear y que en otro 33 % es positivo el factor reumatoide, e incluso en algunos coexisten ambos factores. Desde las primeras descripciones



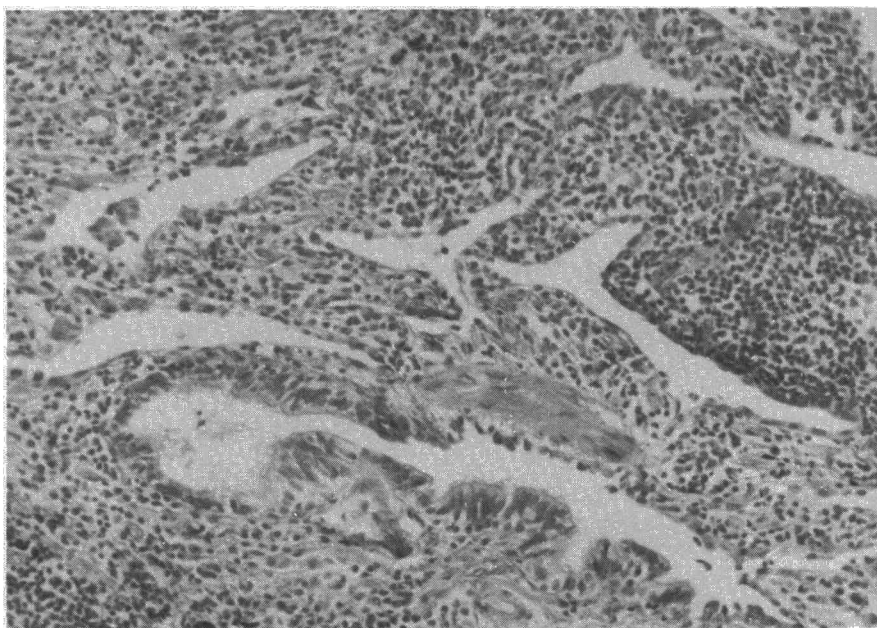
Fig. 3. Pared de bronquiolo con intensa desestructuración. Presencia de folículos peribronquiales (HE 64 X).

de la AFC, y en las fases más agudas es frecuente encontrar una elevación de la velocidad de sedimentación y un aumento de las globulinas séricas. La determinación cuantitativa de las inmunoglobulinas ha demostrado incrementos de IgA, IgM e IgG. Se han realizado también estudios inmunopatológicos sobre las biopsias pulmonares, encontrándose en algunos

casos depósitos de anticuerpos y complemento en las paredes de los capilares alveolares, hallazgo éste que suele asociarse a un factor antinuclear positivo^{1, 3, 4, 5, 6, 10, 11}.

Aunque en nuestra enferma no pudo realizarse tal estudio, y pese a no haber un factor antinuclear positivo, no dudamos que esta investigación hubiese sido de gran interés dados los

Fig. 4. Intensa inflamación, hiperplasia del músculo liso. Obsérvese el epitelio alveolar muy prominente. (HE 140 X).





restantes datos que hablan en favor de un trastorno inmunológico.

De todo esto no es extraño que se abogue por una etiología autoinmunitaria para muchos de los casos de AFC tras una infección vírica^{1,6}, junto con los casos de presentación familiar, es posible afirmar que hoy por hoy no existe una etiología única para este tipo de trastorno y de aquí que se defina más bien como un síndrome que como una enfermedad.

Resumen

Se presenta un caso de Alveolitis Fibrosante Criptogenética, que fue diagnosticada por reunir aquellos criterios clínicos, radiológicos, funcionales e histopatológicos que actualmente se consideran como característicos de este síndrome, así como participar de ciertos datos inmunopatológicos que sugieren una etiología autoinmunitaria para algunos de los casos de AFC.

Summary

CRYPTOGENIC FIBROTIC ALVEOLITIS

A case cryptogenic fibrotic alveolitis is presented. It was diagnosed as such because it had those clinical, radiological, functional and histopathological criteria that are currently considered as characteristic of this syndrome. It also participated in certain immunopathological data that suggest an autoimmunitary etiology for some of the cases of CFA.

BIBLIOGRAFIA

1. TURNER-WARWICK, M.: Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Brit. J. Hosp. Med.*, (Ed. español) 32: 17, 1972.
2. FRAIRE, A.E., GREENBERG, S.D., O'NEAL, R.M., WEG, J.G. y JENKINS, D.E.: Diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Am. J. Clin. Path.*, 59: 636, 1973.
3. SCADDING, J.G.: Diffuse pulmonary alveolar fibrosis. *Thorax*, 29: 271, 1974.
4. CROFTON, J. y DOUGLAS, A.: Respiratory diseases, pag. 521, Marín Barcelona, 1971.
5. STACK, B.H.R., CHOO-KANG, Y.F.J. y HEARD, B.E.: The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*, 27: 535, 1972.
6. NAGAYA, H. y SIEKER, H.O.: Pathogenetic mechanisms of interstitial pulmonary fibrosis in patients with serum antinuclear factor. *Am. J. Med.*, 52: 51, 1972.
7. WAGLEY, P.F.: A new look at the Hamman-Rich syndrome. *John Hopkins Med. J.*, 131: 412, 1972.
8. SCADDING, J.G. y HINSON, K.F.W.: Diffuse fibrosing alveolitis. (Diffuse interstitial fibrosis of the lung). Correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax*, 22: 291, 1967.
9. HINSON, K.F.W.: Diffuse pulmonary fibrosis. *Hum. Path.*, 1: 275, 1970.
10. NAGAYA, H., ELMORE, M. y FORD, C.D.: Idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. An immune complex disease? *Am. Rev. Resp. Dis.*, 107: 826, 1973.
11. McCOMBS, R.P.: Disease due to immunologic reactions in the lungs. (Second of two parts). *New Engl. J. Med.*, 286: 1245, 1972.
12. POON, M.C., EPSTEIN, S.W. y SEPP, H.: Immunofluorescent staining of lung biopsy in fibrosing alveolitis. *Can. Med. Assoc. J.*, 108: 734, 1973.