

MUJER FUMADORA CON TOS Y EXPECTORACIÓN

Dres. Roberto Franco*, Luis Wehbe*, Ricardo Paz**

Una mujer de 46 años consultó en noviembre de 1992 por tos y expectoración mucosa de dos meses de evolución. Tenía historia de ser fumadora de 20 cigarrillos por día y relató que su madre sufría un cuadro similar desde hacía 40 días. En el momento de la consulta estaba siendo estudiada por una anemia ferropénica y relataba haber tenido registros de 37.5 Celcius.

La radiografía de tórax mostró un infiltrado intersticial (fig.1) por lo que fue derivada al servicio de neumonología. Este infiltrado era a predominio de campos superiores. Tenía una PPD de 20mm, factor reumatoideo negativo, eritrosedimentación de 70mm, hematocrito de 32 %, 8100 glóbulos blancos con 60% de segmentados, 30% de linfocitos y 3% de eosinófilos. Los cultivos de esputo fueron negativos y también lo fue la investigación de células LE. Una TAC de tórax

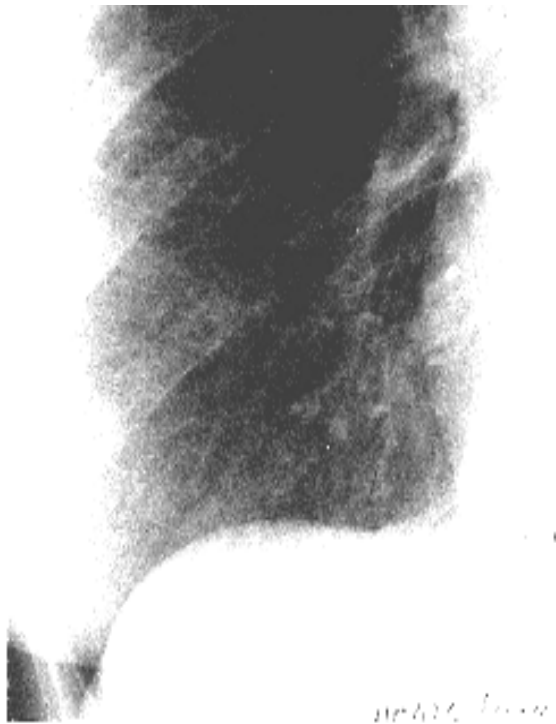


Fig. 1

*Servicio de Neumonología

**Servicio de Patología

Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545
(7600) Mar del Plata

(fig. 2) confirmó el patrón radiológico descrito y también mostró áreas de enfisema y cambios quísticos en lóbulos superiores. HIV negativo.

Debido a estos elementos sumados al hecho de existir epidemiología positiva para tuberculosis en la familia se decidió comenzar tratamiento para esta enfermedad con Rifampicina e Isoniazida. Paralelamente comenzó a estudiarse la presencia de un nódulo tiroideo que resultó ser un bocio multinodular eutiroideo. Las pruebas funcionales de pulmón fueron normales sin evidencia de obstrucción de la vía aérea y con conservación de volúmenes.

Pese a una mejoría inicial, una nueva tomografía no mostró atenuación del infiltrado inicialmente descrito y se seguían observando una combinación de imágenes de tipo intersticial mas enfisema por lo que se realizó una biopsia pulmonar a cielo abierto en marzo de 1993. Habían transcurrido aproximadamente 4 meses desde la primera consulta.

Diagnóstico diferencial pre-quirúrgico

Como siempre, el primer paso diagnóstico en un paciente con enfermedad pulmonar intersticial es el interrogatorio exhaustivo y un examen físico completo. Una historia de tos y expectoración en una persona de 46 años que es fumadora orienta sobre todo a pensar en EPOC. Esta última es la causa más frecuente que explica el hallazgo de volúmenes conservados en las pruebas funcionales respiratorias en un contexto de enfermedad pulmonar intersticial.

Hay un grupo de enfermedades intersticiales



Fig.2

que se puede presentar con volúmenes conservados tanto en la radiografía simple de tórax como en las pruebas funcionales respiratorias. Estas son la sarcoidosis en estadio III, la alveolitis extrínseca crónica, linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa, bronquiolitis obliterante, pero es necesario volver a recalcar que la causa más frecuente de asociación entre enfermedad pulmonar intersticial y patrón espirométrico obstructivo más volúmenes conservados es la presencia concomitante de EPOC.

No son muchas las enfermedades que producen un patrón de tipo intersticial de predominio en los lóbulos superiores. Estas son la sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, tuberculosis residual, espondilitis anquilopoyética, beriliosis, histiocitos x, silicosis y algunas veces la artritis reumatoidea. Muchas de estas entidades (las subrayadas) pueden ser fácilmente descartadas con el interrogatorio y el examen físico. La linfangioleiomatosis merece algunos conceptos especiales. Debe sospecharse en toda mujer joven, que se presenta con enfisema, neumotórax y derrame pleural quiloso asociado a enfermedad pulmonar intersticial. La hemoptisis es más frecuente en esta entidad que en la histiocitosis x. También la presencia de líneas B de Kerley son más frecuentes en la primera. Cuando el cuadro clínico muestra dolores óseos asociados a neumotórax y enfermedad pulmonar intersticial la sospecha debe ser orientada a histiocitosis x. Si bien la tomografía computada de alta resolución en general diferencia a estas dos entidades, también es cierto que no siempre los patrones son tan típicos. Cuando la presencia de nódulos y engrosamiento intersticial no es predominante y si lo son las lesiones quísticas, el diagnóstico de certeza con TAC de alta resolución es más difícil. La sarcoidosis quística y el enfisema panacinar del adicto a drogas endovenosas deben también ser considerados en este último caso.

Dr. Ricardo Paz

(Biopsia 93 .1099) Material obtenido del vértice pulmonar izquierdo.

Datos clínicos: volumen pulmonar conservado; enfisema focal vs. panalización; afectación intersticial. Diagnóstico clínico presuntivo Linfangiomiomatosis vs. Granuloma eosinófilo (Dr Franco)

Macroscopía: segmento de parénquima subpleural que mide 5x3x2 cm, de consistencia levemente aumentada, con pleura visceral lisa. Se ven pequeñas ampollas de enfisema marginal Al corte alternan zonas aireadas con enfisema y áreas condensadas parduscas.

Microscopía: pulmón con alteraciones focales proliferativas, generalmente relacionadas con la pequeña vía aérea, formadas por células del tipo histiocitarias, no fagocíticas (carecen de gránulos antracóticos) y eosinófilos en regular cantidad. En

algunos casos dichas granulomas irrumpen en la pequeña vía aérea (Figs. 3, 4, 5) y corresponden a las llamadas lesiones activas. Hay otras lesiones inactivas o cicatrizales de fibrosis estrellada (Fig. 6)

También se observaron lesiones estrelladas intermedias en las que persistía algún foco activo (Fig. 7). El parénquima pulmonar restante tiene extensas zonas de caracteres conservados. Algunas arterias pulmonares presentan una reacción proliferativa de la íntima con infiltración inflamatoria crónica transmural que ha sido mal llamada vasculitis en el granuloma easinófilo de pulmón (Fig.8). La inmunohistoquímica con el anticuerpo S 100 mostró positividad nucleocitoplasmática en los histiocitos no fagocíticos como corresponde a las células de Langerhans y fue negativa en los macrófagos cargados de carbón (Fig 9). En zonas vecinas a lesiones diagnósticas se observan macrófagos en la luz alveolar con escaso compromiso intersticial (Fig 10). Si la muestra de biopsia no es adecuada, esas zonas pueden inducir a un diagnóstico erróneo de neumonitis descamativa (DIP).

El hallazgo de granulomas estrellados, con compromiso intersticial, constituidos por histiocitos no fagocíticos con citoplasma eosinófila y hendidura nuclear, positividad nucleocitoplasmática para el anticuerpo S 100 y presencia de una variable cantidad de eosinófilos, separados por parénquima conservado o con lesiones cicatrizales estrelladas, favorecen el diagnóstico de granuloma eosinófilo de pulmón por cumplir con criterios histológicos suficientes para sostener que se trata de una proliferación de células de Langerhans («histiocitos x»). Para trabajos de investigación es recomendable agregar la microscopía electrónica, que permita observar los gránulos citoplasmáticos raquetoides, específicos, llamados gránulos de Birbeck. La obstrucción de las pequeñas vías aéreas por dichos granulomas puede producir un mecanismo valvular que es el que conduce al enfisema y en un 25 % de los casos a neumotórax espontáneos recidivantes (5). La relativa normalidad del parénquima interpuesto explica el buen pronóstico del granuloma eosinófilo si las lesiones no están demasiado avanzadas («panalizadas») cuando se detiene el curso de la enfermedad.

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO:

GRANULOMA EOSINOFILO DE PULMON

Histiocitosis x pulmonar

La histiocitosis x también llamada granuloma eosinófilo o granulomatosis de células de Langerhans, se caracteriza por una anormal infiltración tisular por estas últimas células que provienen de la línea macrófago monocito.

La histiocitosis x pulmonar es una forma de enfermedad pulmonar intersticial poco frecuente relacionada con el cigarrillo. Afecta a adultos jóvenes.

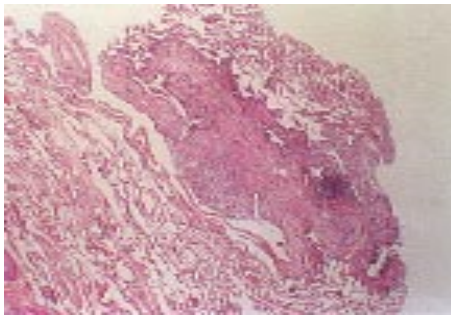


Fig. 3: Proliferación protruyendo en la pequeña vía aérea. Nótese la normalidad del parénquima alveolar vecino. Hematoxilina y eosina (2.5 X).

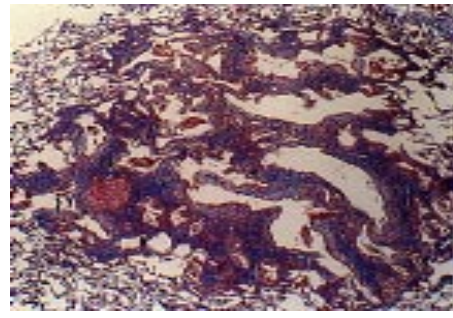


Fig.7: Lesión intermedia. Foco de actividad residual entre marcas. Tricrómico de Masson (10 X)

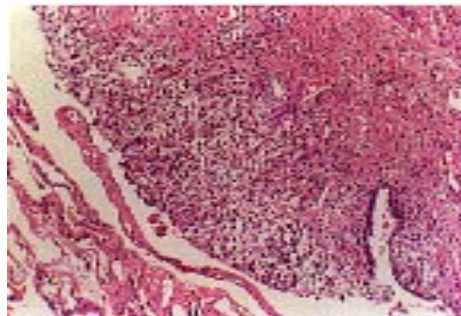


Fig.4: La misma zona a mayor aumento (25 X)

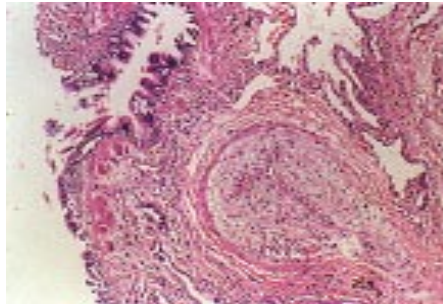


Fig.8: Rama de la arteria pulmonar con engrosamiento intimal por infiltración inflamatoria transmural mal llamada vasculitis. La luz vascular ha quedado reducida a un hendidura. Hematoxilina y eosina (25 X).

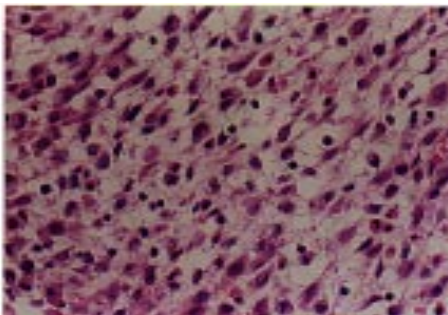


Fig.5: Detalle de las anteriores. Se observan histiocitos de citoplasma eosinófilo, algunos con hendidura nuclear, mezclados con eosinófilos.(40 X)

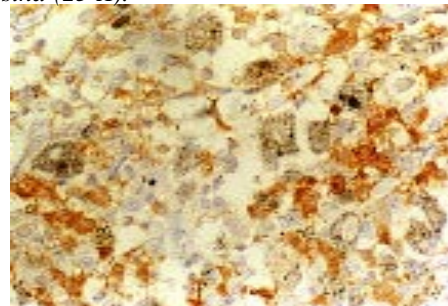


Fig. 9: Inmunohistoquímica con anticuerpo S100 (Dr. Sundblad). Se observa positividad nucleocitoplasmática en los histiocitos no fagocitarios. Nótese que los macrófagos cargados de carbón fagocitado son negativos para S 100.

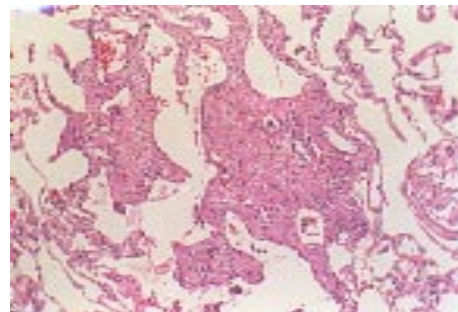


Fig.6: Cicatriz estrellada. Lesión inactiva Hematoxilina y Eosina (25 X).

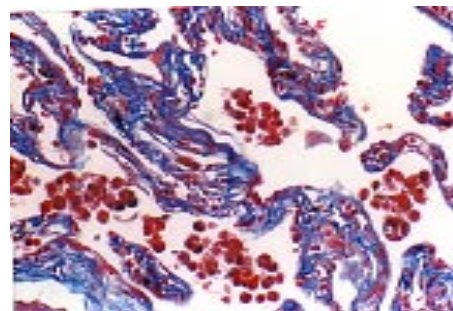


Fig. 10: Macrófagos descamados en la luz alveolar con escaso compromiso intersticial. Zonas como esta pueden inducir a error en una muestra inadecuada. Tricrómico de Masson (40 X).

Menos frecuentemente se ven lesiones osteolíticas aisladas o formas más agresivas que recuerdan a la enfermedad de Lettere Siwe o Hand Schuller Christian.

Si bien en estadios avanzados puede recordar a la fibrosis pulmonar idiopática, en general es de curso más lento y benigno.

Presentación clínica

Las formas de presentación clínica son variadas. Puede ser un hallazgo radiológico carente de síntomas o presentarse como tos y/o disnea de esfuerzo. A veces la forma de presentación es un neumotórax espontáneo. Cuando ocurre hemoptisis se debe pensar en la posibilidad de una infección por *Aspergillus* o un tumor concomitante.

Lesiones óseas de tipo quísticas se pueden ver hasta en un 15% de los casos, aunque la real incidencia es difícil de establecer pues no siempre son sintomáticas.

El compromiso del sistema nervioso central con diabetes insípida es un elemento que presagia un pronóstico peor. El examen físico es usualmente irrelevante y habitualmente no se escuchan rales.

Los análisis de laboratorio de rutina no son de utilidad como orientadores del diagnóstico

Radiología

La presencia de nódulos mal definidos de 2 a 10 mm, infiltrados retículo nodulillares, lesiones quísticas en los campos superiores, conservación de volúmenes pulmonares y falta de compromiso en los senos costofrénicos son signos bastante específicos para esta entidad. La progresión nódulos-cavitaciones-quistes a veces no es tan apreciada en la radiografía simple como en la tomografía computada.

Pruebas fisiológicas

La histiocitosis x puede mostrar todas las posibles combinaciones de patrones espiométricos. En general la capacidad pulmonar total está conservada y el deterioro de la capacidad de difusión con monóxido de carbono a veces es desproporcional, lo que sugeriría compromiso vascular pulmonar.

La diferencia alvéolo arterial de oxígeno a menudo está conservada en reposo pero aumentada durante el ejercicio.

El rasgo más notable encontrado en las pruebas de ejercicio es el aumento de la relación VD/VT, un parámetro que, se piensa, refleja la función pulmonar vascular.

Patogénesis

Si bien esta es desconocida, hay una fuerte asociación con el tabaquismo y sin duda esto implica una relación.

La hipótesis de la bombesina señala que este neuropéptido que se encuentra aumentado en los pulmones de fumadores jugaría un rol central siendo quimiotáctico para los monocitos, estimulando la producción de fibroblastos y células epiteliales, así como la producción de citoquinas. De esta forma, estos neuropéptidos contribuirían a la fibrosis e inflamación que se observan en la histiocitosis x.

Recientemente se ha puesto interés en la regulación del tráfico de los glóbulos blancos y las moléculas de adhesión que contribuyen a la interacción glóbulos blancos-células endoteliales.

Tratamiento y pronóstico

La historia natural es extraordinariamente variable y puede oscilar entre la remisión de los síntomas y la progresión a la fibrosis. Muchos pacientes muestran una progresión gradual al seguir fumando y regresión al dejar de fumar, por lo que es muy importante aconsejar y alentar a los pacientes a dejar el cigarrillo. No se ha visto que los corticoides sean de algún valor en esta enfermedad.

Evolución ulterior

La paciente es seguida en su evolución clínica hasta hoy en esta institución. Se encuentra bien y nunca tuvo consultas por problemas respiratorios desde aquellos días. Dejó de fumar totalmente. Aumentó de peso y no volvió a consultar por tos. Se realizan tomografías cada dos años y las mismas no muestran demasiados cambios, salvo en el último control (febrero 1999) en que persisten cambios quísticos en campos superiores pero sin anormalidades en los lóbulos inferiores. Nunca requirió tratamiento con medicamentos.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Aguayo y Schwarz. *The role of chest radiograph in the evaluation of disease severity and clinical course in eosinophilic granuloma.* *Am Rev Respir Dis* 1990;141:61.
2. Basset y Corrin. *Pulmonary histiocitosis x.* *Am Rev Respir Dis* 1978;118:811-20.
3. Friedman, Liebow, Sokoloff. *Eosinophilic granuloma lung.* *Medicine* 1981;60:385.
4. Fishman's *Pulmonary diseases and disorders.* 3rd. ed. McGraw Hill. vol1, cap 76.
5. Katzenstein AL, Askin FB. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease.* 2nd. ed. W B Saunders.1990:511-20.

Langerhans y Langhans

La similitud de los apellidos Langerhans y Langhans ha traído alguna confusión en el deletreo de las enfermedades epónimas ligadas a los descubrimientos de estos dos famosos anatomopatólogos alemanes.

Paul Langerhans (1847-1888) nació en Berlín, fue discípulo de Rudolf Virchow y se graduó en esa ciudad en 1869. En 1871 fue nombrado patólogo en Feiburg, donde permaneció hasta que, por razones de salud, se retiró tempranamente a la isla de Madeira, donde murió. En 1869 describió en conejos «grupos» de células tipo epiteliales ubicadas en el tejido interalveolar del páncreas, para las cuales no pudo encontrar una función. Sus hallazgos atrajeron poca atención en su momento y no fue hasta 1893 que Gustave Edouard Laguesse de Lille, las denominó islotes de Langerhans. Langerhans encontró tejidos similares en la pared intestinal de cordados inferiores y estos fueron llamados folículos de Langerhans. En 1873 también describió las células especiales ubicadas en el estrato de Malpighi de la epidermis, conocidas desde entonces como «células de Langerhans».(1)

Theodor Langhans (1839-1915) nació en Usingen y calificó como médico en Würzburg en 1864, después de ser asistente de von Recklinghausen, y en 1872 fue nombrado patólogo en Berna, donde permaneció el resto de su vida. En 1867 describió células grandes, multinucleadas (de las llamadas «tipo cuerpo extraño») en los granulomas tuberculosos. Estas son las ahora llamadas células de Langhans, aunque se reconoce que pueden encontrarse en otros granulomas, por ejemplo en la sarcoidosis. En 1872 fue el primero en describir la presencia de células gigantes en la enfermedad de Hodgkin, hacia las cuales treinta años más tarde dirigieran su atención en Viena, Carl Sternberg (1898) y en Johns Hopkins, Dorothy Reed (1902). Finalmente, en 1870, Langhans describió la capa de células que cubre las vellosidades corionicas debajo de la capa sincicial, también llamada capa de Langhans, y las células individuales «células de Langhans».

Alex Sakula

Tomado del J. of RCP of London, 1983 Vol.17 N°4,

(1) que corresponden a histiocitos sin función macrofágica, presentes también en otros órganos y responsables de las histiocitosis X. Por inmunohistoquímica el núcleo y el citoplasma son (+) para el anticuerpo S 100 y con microscopía electrónica, tienen gránulos citoplasmáticos en forma de raqueta llamados de Birbeck o de Langerhans o raquetoides. (Nota de la Redacción)