



VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet

Del 1 al 31 de octubre de 2005



Neumonías intersticiales idiopáticas: criterios actuales para su clasificación

Dr Manuel Vaquero*

* Hospital Donostia. San Sebastián ESPAÑA

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales engloban tres grupos de procesos (1): los de causa conocida o asociados a entidades clínicas bien conocidas (enfermedades del colágeno, ciertos fármacos, radiación); los primarios o asociados a otras enfermedades no bien definidas (sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, amiloidosis); y, finalmente, los idiopáticos. Apenas conocemos la patogénesis de la neumonía intersticial y sólo se identifica un agente causal en el 35% de los pacientes, por lo que la mayoría de los casos se consideran idiopáticos.

La primera clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) fue propuesta por Liebow y Carrington en 1969 (2). Más de un cuarto de siglo después Katzenstein y Myers (3) revisan la clasificación e introducen el término de neumonía intersticial no específica (NINE) donde incluyen un grupo de pacientes con características morfológicas diferentes a la de los grupos conocidos y que, además, tienen un curso clínico más favorable que la neumonía intersticial usual. En junio de 2001 se alcanza un consenso entre clínicos, radiólogos y patólogos de la American Thoracic Society y de la European Respiratory Society sobre las definiciones y los criterios diagnósticos de las NII (4). El cambio más sustancial consiste en que la definición de cada entidad descansa en criterios clínicos, de la TACAR y en los hallazgos anatomopatológicos. El diagnóstico final es por tanto multidisciplinar, lo que mejora las variaciones interobservador en el diagnóstico final.

Flaherty et al (5) revisaron 58 pacientes consecutivos con sospecha de NII. En 30 de ellos el diagnóstico de consenso fue de fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Antes de la información morfológica los clínicos identificaron el 75% de los casos y los radiólogos el 48%. El mayor impacto de los datos anatomopatológicos sobre el diagnóstico final se produjo en los casos que no eran FPI, con rectificación del diagnóstico en el 54 al 71% de los pacientes. Sin embargo, el acierto clínico-radiológico fue elevado en los casos de fibrosis pulmonar idiopática, lo que apoya las recomendaciones previas del panel de expertos (4) que propone obviar la biopsia quirúrgica en adultos inmunocompetentes que cumplan con determinados criterios clínico-radiológicos (tabla 1). Wells (6) también llega a las mismas conclusiones. En tan sólo 5 de 104 pacientes con FPI el diagnóstico clínico-radiológico fue discordante con la histología (valor predictivo >95%). Los mayores problemas se debieron al error de muestreo y a las variaciones interobservador. El error de muestreo es mayor en los casos donde debe diferenciarse una neumonía intersticial no específica (NINE) de la FPI y puede disminuirse si el cirujano planifica la zona de biopsias mediante los hallazgos de la TACAR y cumple una serie de requisitos (7) (tabla 2). Las importantes variaciones interobservador (κ 0.4) refleja el gran número de casos con morfología intermedia entre las entidades (9).

La reunión internacional de consenso se propuso como objetivo la estandarización de la clasificación de las NII (4). Para ello, se revisaron tanto pacientes como la evidencia científica publicada en inglés (Medline 1966 a 1988) y se aceptaron las entidades clínico-radiológico-morfológicas que comentaremos a continuación. Para aquellos casos en que el patólogo no cuente con las aportaciones necesarias de los clínicos o radiólogos, Leslie (9) plantea una clasificación muy útil del proceso dentro de seis patrones morfológicos y en cada uno de ellos valora los diagnósticos diferenciales posibles según el tipo de células inflamatorias, las estructuras afectadas, si hay pleuritis asociada, así como por el tipo de fibrosis y otros datos anatomopatológicos.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de FPI en ausencia de biopsia quirúrgica (*)

Criterios mayores	Criterios menores
1. Exclusión de otras causas de enfermedad pulmonar	1. Mayor de 50 años
2. Pruebas de función respiratoria con evidencia de restricción e impedimento del intercambio de gases	2. Presentación insidiosa de disnea de esfuerzo inexplicada
3. TACAR con reticulaciones bibasales y ausencia o mínimas opacidades en "vidrio deslustrado"	3. Más de 3 meses de evolución
4. Biopsia transbronquial o LBA sin signos de otras alternativas diagnósticas	4. Crepitantes bibasales en inspiración

(*) Deben cumplirse todos los criterios mayores y, al menos, tres menores. LBA- lavado bronquioloalveolar

Tabla 2. Requisitos de la biopsia pulmonar quirúrgica (*)

- ≠ Tamaño suficiente (3-5 cm) y profundas
- ≠ Muestras sin artefactos de aplastamiento ni hemorragia quirúrgica
- ≠ Adecuada selección de la zonas: ideal tres muestras con diferentes grados de afectación
- ≠ Muestreo del borde de las lesiones visibles microscópicamente.
- ≠ Evitar las zonas con patrón "en panal" marcado

(*) Puede realizarse mediante videotoracoscopia

FPI

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

El 50- 60% de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa se corresponden con esta entidad. La prevalencia es de 13 y 20 casos/ 100 000 habitantes, en mujeres y hombre respectivamente. Afecta preferentemente a mayores de 50 años y en un 10-20% de los casos hay títulos bajos de anticuerpos antinucleares y de factor reumatoide. En el lavado bronquioloalveolar (LBA) predominan los polinucleares. La respuesta al tratamiento con corticoides-azatioprina es incompleta y el pronóstico malo (1).

La histología es de neumonía intersticial usual cuyo signo distintivo es la presencia de focos fibroblásticos, con áreas en distintos estadios de evolución y frecuente patrón "en panal" (4,9,10).

En la patogénesis de la enfermedad pulmonar intersticial se cree que son fundamentales las alteraciones en la reparación llevada a cabo por los neumocitos tipo II – reconocibles por su positividad frente a la proteína A asociada al surfactante- así como en el remodelamiento vascular, estudiados fundamentalmente en la fibrosis pulmonar idiopática (12). En la FPI la reepitelización de los espacios alveolares y del tejido neoformado intraluminal está disminuida. En esa reepitelización parece importante la laminina-5 g2 (13), presente en las membranas basales - para promover la unión del epitelio a la membrana basal- y en los propios neumocitos tipo II que están emigrando.

En cuanto al remodelamiento vascular en la FPI hay datos aparentemente contradictorios (14). Mientras en las lesiones no fibróticas hay aumento del número de capilares (reconocibles por su endotelio CD34+), con un aumento de su proliferación; en las zonas fibróticas se produce una disminución progresiva de capilares hasta su desaparición y quedan únicamente reconocibles las vénulas poscapilares (por su endotelio CD34 negativo pero positivo con el factor von Willebrand). Como factores implicados en estos hechos se ha encontrado una disfunción entre el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor derivado del epitelio pigmentado ocular (PEDF que regula el desarrollo vascular intraocular). La producción de este último puede regularse por el TGF- β 1 que se encuentra aumentado en el epitelio que reviste los focos fibroblásticos (15).

En la fase de iniciación del proceso de la FPI la apoptosis de los neumocitos tipo II parece importante y estaría promovida por sustancias oxidantes y por TGF- β y TNF- α (11). El TGF- β , además, promueve la fibrogénesis al incrementar su síntesis e inhibir la degradación.

En una serie publicada (16), 330 pacientes con FPI se trataron con IFN-g1F, por sus propiedades antifibróticas, antiproliferativas e inmunorreguladoras, sin que se produjesen cambios significativos en la supervivencia libre de progresión aunque hubo una tendencia a disminuir la mortalidad por el proceso.

Los hallazgos de la TACAR son muy importantes en el diagnóstico y selección de las zonas a biopsiar (17). Lynch et al (18) realizan un estudio de 315 pacientes diagnosticados de FPI y seguidos durante 58 semanas. El análisis estadístico multivariante identificó tres marcadores independientes de la mortalidad: el score de la fibrosis en la TACAR -combinación de la severidad de la reticulación y del patrón "en panal"-, el grado de afectación de la capacidad de difusión del monóxido de carbono y el tratamiento con IFN-g 1b (versus placebo). Es una aportación importante (19) en la que además hubo un grado de correlación entre los radiólogos locales y los expertos del 86%. El patrón de panalización estuvo presente en el 91% de los pacientes aunque no fue reconocido en bastantes ocasiones por los radiólogos locales. Por ello proponen la creación de unas imágenes de TACAR estandarizadas semejantes a las utilizadas por la Internacional Labour Organization para la valoración de la enfermedad pulmonar ocupacional.

NINE

Neumonía intersticial no específica (NINE)

No hay certeza sobre si la neumonía intersticial no específica es una entidad en sí misma (4,10) pero su reconocimiento y separación de la FPI ha tenido un impacto importante en el conocimiento de la neumonías intersticiales idiopáticas (7). Corresponde al 14-36% de la FIP diagnosticadas antes de considerarse separadamente de la FPI. Un 39% de los casos son idiopáticos, mientras que puede ser simulado fundamentalmente por la esclerosis sistémica, la dermatomiositis, la neumonitis por hipersensibilidad, ciertos fármacos y la infección por HIV (20). La mitad de los pacientes presentan síntomas sistémicos: astenia, fiebre, disminución de peso y, hasta un tercio, acropaquias. El LBA es variable, con linfocitosis en la mitad de los casos y cociente T4/T8 disminuido. Las pruebas de función respiratoria son normales en el 14% de los pacientes, con patrón restrictivo puro en prácticamente el resto (21).

En la TACAR no hay panalización, y predominan las imágenes en "vidrio deslustrado", generalmente bilaterales, con distribución subpleural y asociadas a pérdida de volumen de los lóbulos inferiores (4,10,21).

A nivel microscópico las lesiones se encuentran en un mismo estadio. Si se ven áreas de neumonía intersticial usual se clasificará como fibrosis intersticial idiopática.

Muchos pacientes, sobre todo los que tienen la forma celular, responden al tratamiento con corticoides (1). El pronóstico en conjunto es mejor que el de la fibrosis intersticial idiopática. La supervivencia a los 10 años en la forma celular alcanza el 100%. La forma fibrosante tiene una supervivencia a los 5 y 10 años de 90 y 35% respectivamente frente al 43 y 15% de la FPI (21).

BR-EPI y NID

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI)

La bronquiolitis respiratoria es muy frecuente en los fumadores (> 30 paquetes/año) pero no produce síntomas (4,10). En 1987 Myers (22) describe seis pacientes con bronquiolitis respiratoria morfológicamente -cúmulos de macrófagos pigmentados en espacios peribronquiales- y con manifestaciones clínico-radiológicas de enfermedad pulmonar intersticial difusa (1). La TACAR puede mostrar escasas imágenes en "vidrio deslustrado" y engrosamiento de los septos alveolares con micromódulos (23) sin panalización.

El proceso no progresa a fibrosis y regresa al dejar el hábito tabáquico (1). Algunos sujetos seguidos mediante LAB seriados, una vez dejado el hábito tabáquico, tardaron hasta tres años en normalizar sus niveles de macrófagos pigmentados (23).

Neumonía intersticial descamativa (NID)

Parece estar relacionada con la entidad precedente aunque no hay evidencia de evolución desde una BR-EPI (4,10,23). No se asocia a síntomas sistémicos ni, generalmente, a otras enfermedades. En la TACAR predominan las imágenes de atenuación en "vidrio deslustrado" aunque puede haber engrosamiento difuso de los septos alveolares (23).

Morfológicamente los alveolos están rellenos de macrófagos con un fino pigmento granular parduzco (Perls y PAS positivos), mientras los septos alveolares no muestran prácticamente alteraciones (4, 10). Un aspecto semejante puede verse en la periferia de lesiones ocupantes de espacio, así como en enfermedades pulmonares difusas (20): hemorragia alveolar, asbestosis y coniosis inorgánicas, proteinosis alveolar y neumonía eosinofílica crónica. La abundancia de histiocitos gigantes multinucleados debe hacer pensar en patología por metales pesados.

La supervivencia alcanza el 70% a los 10 años y suele responder al cese del consumo de tabaco y al tratamiento con corticoides (1)

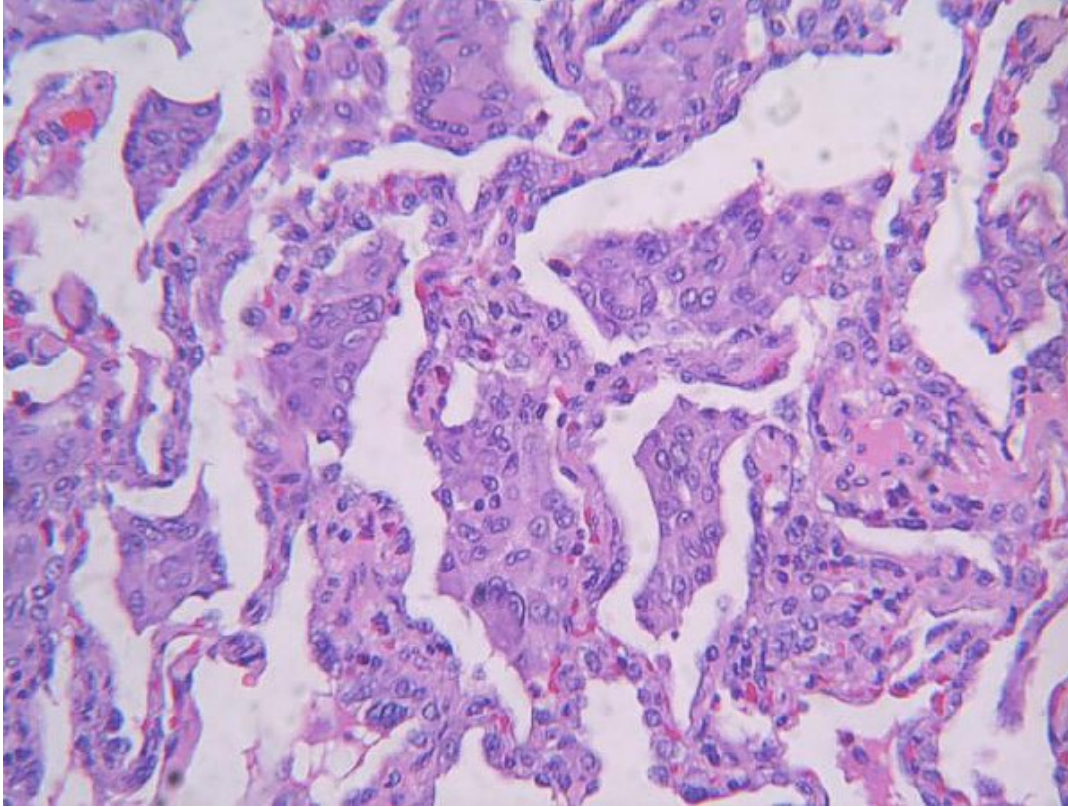


Figura 1. Neumonía descamativa.

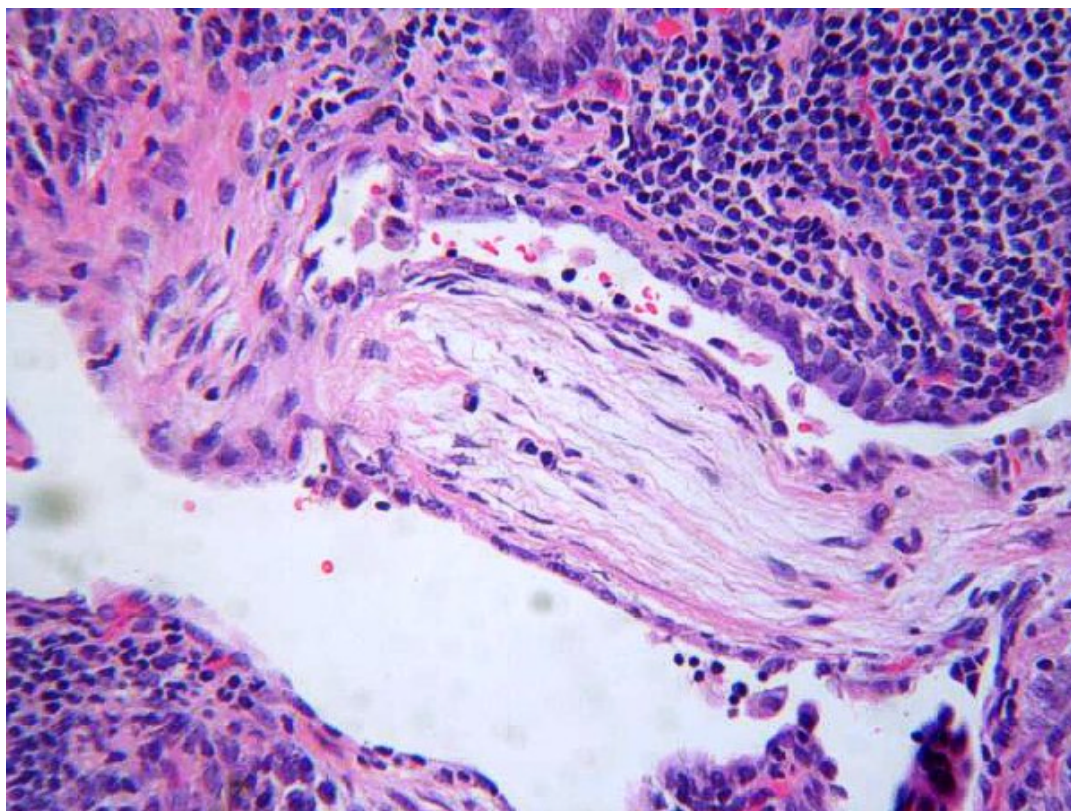


Figura 2. Bronquiolitis obliterante

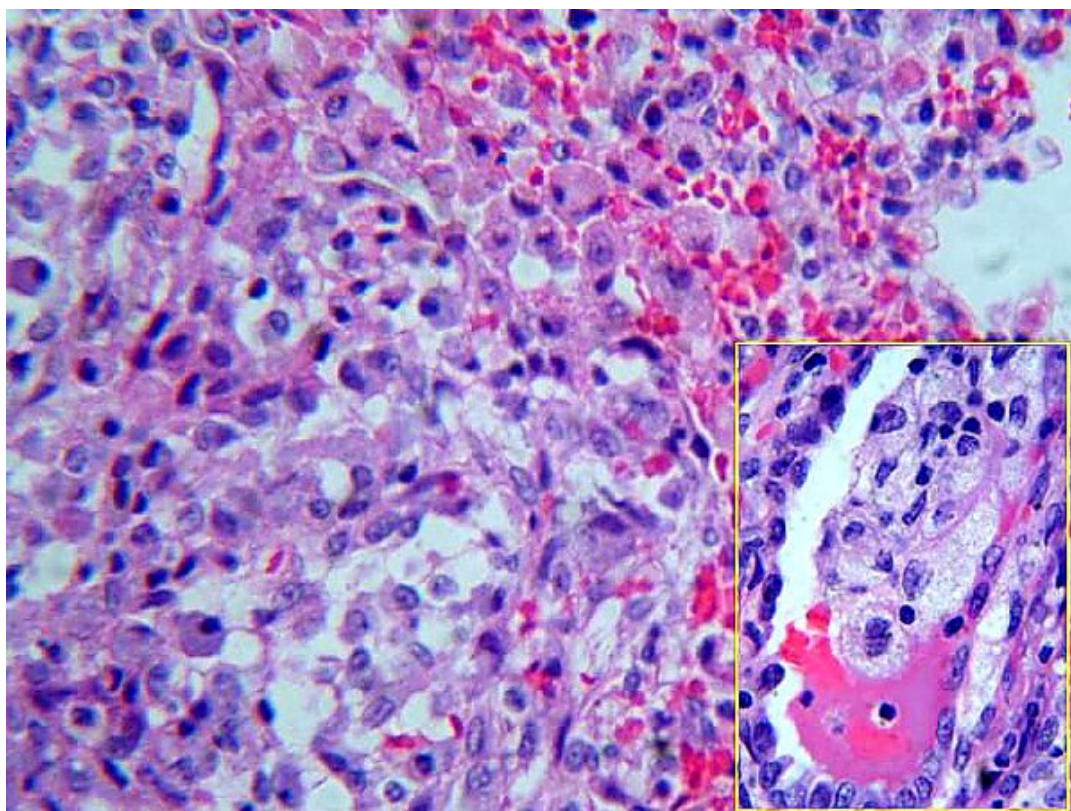


Figura 3. Bronquiolitis respiratoria. Detalle histiocitos granulares

Neumonía intersticial aguda (NIA)

Descrita por Hamman y Rich en 1935, tiene una presentación aguda y un curso fulminante. La TACAR muestra desde imágenes en "vidrio deslustrado" a consolidación confluyente y difusa de los espacios aéreos. Se corresponde morfológicamente con el daño alveolar difuso (3,4,10). El lavado bronquiolo-alveolar muestra polinucleares y puede ayudar en el diagnóstico diferencial inicial con procesos como la neumonía eosinófila aguda o las neumonitis asociadas a colagenosis, medicamentos o hipersensibilidad (24). Además de otras causas de distrés respiratorio agudo, debe descartarse una agudización de una fibrosis pulmonar idiopática.

Al inicio del proceso hay una fase exudativa, con presencia de membranas hialinas. Después de una o dos semanas se produce una organización del exudado intraalveolar tras la ruptura de la membrana basal alveolar y la migración y proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, que puede conllevar una fibrosis intersticial con zonas de panalización y metaplasia escamosa y bronquiolar. Son frecuentes los trombos en arterias pulmonares (4,10,20). En la fase exudativa es fundamental el daño irreversible de los neumocitos y la liberación de mediadores inflamatorios - TNF-alfa, IL-1beta- y citocinas (24). La pérdida de la barrera epitelial motiva la exudación proteinácea a los espacios alveolares y la formación las membranas hialinas.

La mortalidad en la fase aguda alcanza el 70%. El 40% de los sobrevivientes evolucionan a fibrosis, mientras otros recobran totalmente la función pulmonar o quedan con déficit funcional estable (24). Las recurrencias son raras. Los corticoides parecen ser efectivos en la fase exudativa (1).

En el año 2002 Beasley et al (25) describieron una neumonía aguda o subaguda que no cumplía los requisitos del daño alveolar agudo, de la bronquiolititis obliterante ni de la neumonía eosinofílica. Con el nombre de **neumonía fibrinoide y organizada aguda** reconocieron una posible variación del daño alveolar difuso con un patrón de daño pulmonar con los espacios alveolares repletos de ámulos fibrinoides en forma de "bolitas" pero sin membranas hialinas. La distribución es parcheada con leve engrosamiento de los tabiques alveolares con escasos linfocitos. Puede haber pequeñas áreas de bronquiolititis obliterante. La forma aguda tiene un curso fulminante. Más de la mitad de los casos se asociaron a enfermedades del colágeno, exposición a animales o laca.

NOC y NIL

Neumonía organizada criptogenética (NOC)

Suele tener un inicio subagudo con tos, disnea y, a menudo, fiebre, astenia y disminución de peso. Evoluciona en semanas o meses y su pronóstico es favorable. Las pruebas de función respiratoria tienen un patrón restrictivo leve a moderado. En los casos típicos la TACAR evidencia opacidades nodulares múltiples o consolidación de espacios aéreos de distribución subpleural o peribronquiolar, de predominio basal, que pueden migrar (20). En otras ocasiones hay una imagen única más o menos nodular e incluso hay pacientes con un patrón infiltrativo con pequeñas opacidades alveolares (h). En el LBA hay linfocitosis del 20 al 40% con disminución del cociente T4/T8 (h), a veces con neutrofilia y/o eosinofilia (menor del 25%).

El cuadro morfológico (4,10) es el de una reparación tisular inespecífica con ocupación de espacios aéreos distales por yemas de tejido fibroinflamatorio laxo que se extiende de un alveolo a otro a través de los poros de Kohn ocasionando una distribución de la afectación parcheada en torno a pequeñas vías aéreas. Deben buscarse microabscesos de eosinófilos y microgranulomas para descartar una neumonía eosinofila y una neumonitis por hipersensibilidad respectivamente (20).

La evolución es buena, con respuesta rápida a los corticoides en el 80% de los pacientes, aunque la recidiva es habitual al disminuir la dosis. Las recidivas no alteran el pronóstico (1).

Neumonía intersticial linfoide (NIL)

Se la considera actualmente una variante de la hiperplasia linfoide pulmonar con predominio de las alteraciones intersticiales. La forma idiopática es excepcional y deben descartarse sobre todo inmunodeficiencias (HIV) y enfermedades autoinmunes (Sjögren). Es un criterio para definir el sida pediátrico. El inicio suele ser subagudo con tos, disnea de esfuerzo y, en ocasiones, síntomas sistémicos con frecuente disglobulinemia. En el LBA hay linfocitosis evidente. La TACAR evidencia un patrón retículo-nodular o micronodular difuso (20).

A nivel microscópico hay un infiltrado linfocitario polimorfo exquisitamente intersticial, difuso y multifocal (4,10). A diferencia del linfoma no hay lesiones linfocitales, destrucción alveolar ni afectación pleural (20). El 70% de los pacientes responden a los corticoides, mientras un 5% evolucionan a linfoma (1).

En resumen, el diagnóstico y clasificación de las NII todavía son problemáticos para los patólogos. La reciente clasificación de consenso define los criterios clínicos, radiológicos y patológicos de cada una de las entidades. En caso de carecer de suficiente información clínico-radiológica puede ser útil, desde el punto de vista histológico, la clasificación según patrones morfológicos (9). Los nuevos avances en TACAR, el refinamiento de los criterios patológicos (4,10) y el mejor conocimiento de la historia natural puede ayudar al conocimiento sobre su evolución, patogenia y terapia (11).

Bibliografía

- 1.- Xaubet A. Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neumopatías intersticiales difusas. Med Clin (Barc) 2003; 121: 389-95
- 2.- Liebow AA, Carrington DB. Potchen EJ, Le May M editors. Frontiers of pulmonary radiology. New York: Grune & Stratteon; 1969. pp 102-141
- 3.- Kazenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1301-15
- 4.- American Thoracic Society / European Respiratory Society International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304
- 5.- Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby V, Travis WD et al. Idiopathic interstitial pneumonia. What is the effect of a

- multidisciplinary approach to diagnosis?. Am J Respir Crit Care Med 2004;170: 904-10
- 6.- Wells AU. Histopathologic diagnosis in diffuse lung disease. An ailing gold Standard. Am J Respir Crit Care Med 2004;170: 828-9
 - 7.- King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 268-79
 - 8.- Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. Thorax 2004; 59: 500-5
 - 9.- Leslie KO. Pathology of interstitial lung disease. Clin Chest Med 2004;25: 657-703
 - 10.- Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Müller NL, King TE Jr. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Atlas of nontumor pathology. First series. Fascicle2. AFIP. Washinton 2002. pp.49-114
 - 11.- Noble PW, Home RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. Clin Chest Med 2004;25: 749-58
 - 12.- Bradley TD, Millar YE, Martinez FJ, Angus DC, MacNec W, Abraham E. Interstitial lung disease, lung cancer, lung transplantation, pulmonary vascular disorders, and sleep-disordered breathing in AJRCCM in 2004. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 675-85
 - 13.- Lappi-Blanco E, Kaarteenaho-Wiik R, Salo S, Sormunen R, Määkkö P. Laminin-5 gamma2 chain in cryptogenetic organizing pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 27-33
 - 14.- Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, Kimura Y, Suzuki T et al. Heterogeneous increase in CD-34 positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1203-8
 - 15.- Cosgrove GP, Brown KK, SchiemannWP, Serls AE, Parr JE et al. Pigment epithelium-derived factor in idiopathic pulmonary fibrosis. A role in aberrant angiogenesis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 242-51
 - 16.- Strieter RM, Starko KM, Enelow RI, Noth I, Valentine VG et al. Effects of interferon-gamma 1b on biomarker expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 133-40
 - 17.- Pipavath S, Godwin JD. Imaging of the chest: idiopathic interstitial pneumonia. Clin Chest Med 2004;25: 651-6.
 - 18.- Lynch DA, Godwin D, Safrin S, Starko KM, Hormel P et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:488-93
 - 19.- McLaud TC. Role of high-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis. The final word? (editorial). Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:408-9
 - 20.- Gal AA, Staton GW. Current concepts in the classification of interstitial lung disease. Am J Clin Pathol 2005; 123 (suppl 1): 67-81
 - 21.- Nagai S, Handa T, Tabuena R, Kitaichi M, Izumi T. Nonspecific interstitial pneumonia: a real clinical entity?. Clin Chest Med 2004;25: 705-15
 - 22.- Myers JL, Veal CF, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. Am Rev Resp Dis 1987; 135:880-4
 - 23.- Davies G, Wells AU, du Bois RM. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. Clin Chest Med 2004;25: 717-26
 - 24.- Vourlekis JS. Acute interstitial pneumonia. Clin Chest Med 2004;25: 739-48
 - 25.- Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Travis WD. Acute fibrinous and organizing pneumonia. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 1064-70
 - 26.- Cordier JF. Cryptogenetic organizing pneumonia. Clin Chest Med 2004;25: 727-38