



Enfermedades intersticiales pulmonares relacionadas con el consumo de tabaco

TOMÁS FRANQUET

La mayoría de la literatura relacionada con los efectos del tabaco sobre el parénquima pulmonar se ha centrado en el estudio del enfisema pulmonar, la bronquitis crónica y el cáncer de pulmón.

La tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) y la tomografía computerizada con multidetectores (TCMD) son técnicas ampliamente aceptadas para el estudio de un gran número de enfermedades pulmonares difusas y de la pequeña vía aérea¹⁻⁵.

Gran cantidad de artículos se han publicado en los últimos años relacionando al tabaco con algunas enfermedades pulmonares difusas⁶⁻¹⁰. Por otro lado, el avance de las técnicas de imagen y sobre todo el de la tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) y recientemente la tomografía computerizada con multidetectores (TCMD), ha coincidido con un interés creciente en el estudio de las “otras” enfermedades pulmonares relacionadas con el tabaco.

Al menos tres enfermedades pulmonares intersticiales se han relacionado con el consumo de tabaco: bronquiolitis respiratoria (BR) / Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (BR-EIP), neumonía intersticial descamativa (NID) e histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HCL)⁷⁻¹³.

En este capítulo se describen las características clínico-radiológico-patológicas de algunas enfermedades pulmonares relacionadas con el consumo de tabaco. El enfisema pulmonar se trata en otros capítulos.

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar

La bronquiolitis respiratoria (BR) se creía que era un hallazgo histológico frecuente en fumadores impor-

tantes y aproximadamente el 90% de los casos eran asintomáticos^{10,11,14}.

Myers y col.¹⁵ describieron 6 pacientes, todos ellos fumadores importantes, con manifestaciones clínicas, radiológicas y fisiológicas sugestivas de padecer una enfermedad pulmonar intersticial crónica; sorprendentemente, en la biopsia quirúrgica de estos pacientes se demostraron exclusivamente hallazgos histológicos de bronquiolitis respiratoria. El término Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Intersticial Pulmonar (BR-EIP) se adoptó posteriormente en un intento para distinguir los hallazgos incidentales del tabaquismo, la BR-EIP y la neumonía intersticial descamativa (NID)¹⁶.

Histológicamente, la BR se caracteriza por el acumulo de macrófagos pigmentados en el interior de los alvéolos y de los bronquiolos respiratorios de primer y segundo orden¹⁷. El parénquima pulmonar circundante puede mostrar cambios enfisematosos y fibrosis pulmonar circunscrita.

En un pequeño porcentaje de pacientes, la enfermedad es más extensa y se parece a una enfermedad intersticial (BR-EIP)^{2,18}. La BR-EIP es la manifestación clínica de la BR cuando se acompaña de enfermedad intersticial. Esta entidad ocurre más frecuentemente en individuos jóvenes entre 30-40 años^{12,15,19}. Los hallazgos histopatológicos de la BR-EIP y la NID son muy similares y en ocasiones se solapan. Sin embargo, la distribución bronquiocéntrica de los macrófagos es una característica histológica que permite distinguir a la BR-EIP de la NID; en ésta última la distribución es difusa.

Histológicamente se ha demostrado la coexistencia, en la misma biopsia, de áreas de histiocitosis de células de Langerhans, BR-EIP y NID; estos hallazgos sirven para confirmar el espectro de manifestaciones

histológicas asociadas con el tabaquismo. Además, algunos pacientes con NID nunca han sido fumadores (20); por otro lado, aunque la BR-EIP puede representar diferentes aspectos de un espectro²¹, actualmente se consideran entidades separadas²⁰. Aproximadamente en el 30% de los pacientes con BR-EIP, el estudio simple de tórax es normal; en el restante 70% de casos, se pueden identificar pequeñas imágenes reticulares y en "vidrio deslustrado"^{16,17,21}.

Hallazgos radiológicos y de TCAR

En la TCAR los hallazgos incluyen: a) áreas multifocales de "vidrio deslustrado" (Figs 1y 2), b) pequeños nódulos centrolobulillares mal definidos (Fig 3), c) mínimos cambios reticulares y d) zonas de enfisema; no existen bronquiectasias de tracción ni áreas de panalización^{17,21}. El diagnóstico diferencial de la BR-EIP debe establecerse fundamentalmente con la alveolitis alérgica extrínseca.

En un estudio comparativo con TCAR entre 98 fumadores activos y un grupo control de 175 no fumadores, Remy-Jardin y col. observaron, en un 27% de los fumadores, nódulos centrolobulillares mal definidos, de 2-3 mm de diámetro y con una localización preferente en los campos pulmonares superiores⁵. También se observaron diferencias similares en relación con las áreas de "vidrio deslustrado" (20% en los fumadores y ninguno en el grupo control). Los hallazgos histológicos en alguno de estos pacientes demostraron cambios de BR-EIP. En un estudio reciente de 21 pacientes con BR-EIP histológicamente confirmada, se demostró la presencia de pequeños nódulos centrolobulillares en el 71% de los casos, áreas de "vidrio deslustrado" en el 67% y una disminución de la atenuación parenquimatosa de distribución parcheada y bilateral (proba-

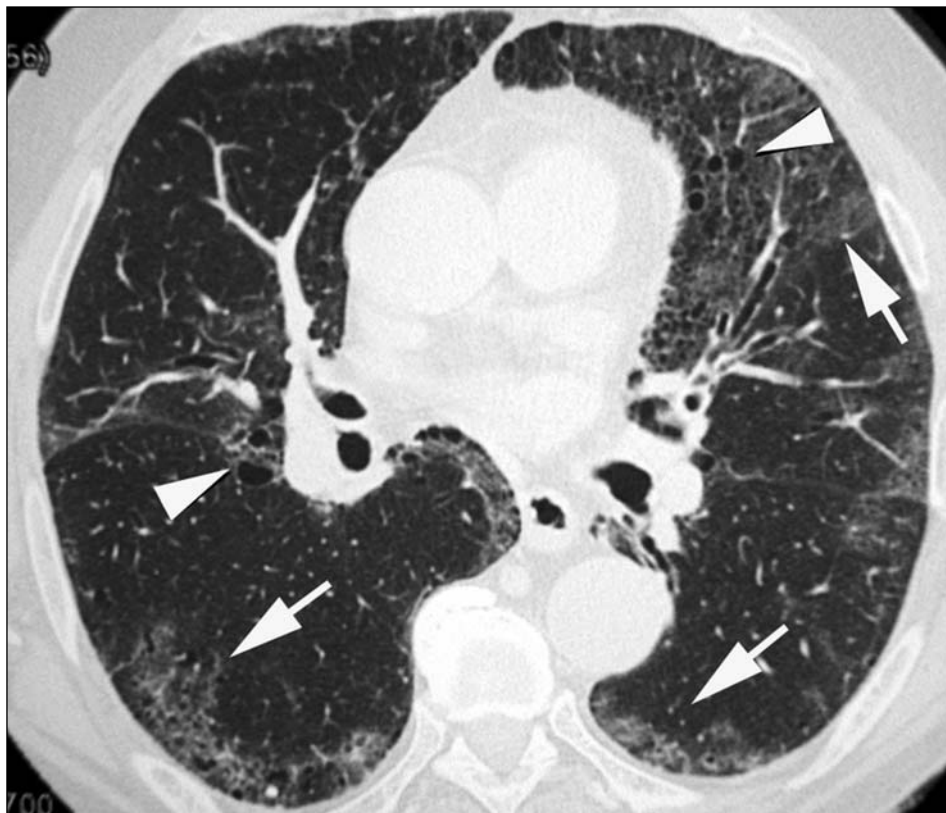


Figura 1.- BR-EIP. Corte de TCAR a nivel del LM. Presencia de áreas multifocales bilaterales de localización periférica y distribución asimétrica que presentan una densidad en "vidrio deslustrado" (flechas). Asociado con los hallazgos descritos se aprecian zonas de enfisema centracinar y paraseptal (cabezas de flecha).

blemente por disfunción de la vía aérea pequeña) en el 38% de los casos¹⁷; los cortes TCAR espiratorios son útiles para mostrar, de un modo más nítido, las diferencias regionales de la densidad pulmonar. La mayoría de los pacientes fumadores también presentaron engrosamiento de las vía aérea proximal y distal debido a la presencia de bronquitis crónica.

El enfisema pulmonar, centracinar o paraseptal, localizado preferentemente en los lóbulos superiores, es también un hallazgo histológico frecuente en los pacientes con BR-EIP; en muchas ocasiones, la existencia de enfisema no podrá identificarse en la TCAR. A pesar de no ser frecuente, en algunos pacientes con

BR-EIP se observó engrosamiento septal y hallazgos de fibrosis establecida. En la TCAR, la combinación de hallazgos de enfermedad intersticial y de pequeña vía aérea es similar a la encontrada en la neumonitis por hipersensibilidad subaguda.

Neumonía intersticial descamativa

El término neumonía intersticial descamativa (NID) fue introducido por Liebow en 1965, al creer que las células intra-alveolares visibles en estos pacientes, eran

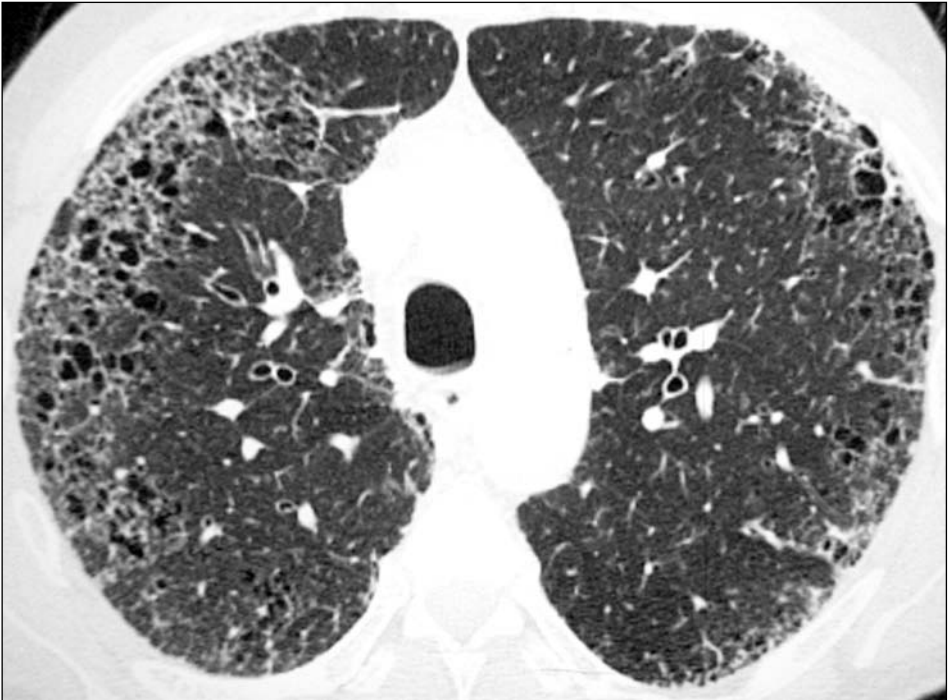


Figura 2.- BR-EIP. Corte de TCAR a nivel del cayado aórtico. Presencia de enfisema centracinar asociado a zonas de densidad en "vidrio deslustrado" de distribución simétrica.

neumocitos tipo 2 descamados; actualmente se sabe que las células intra-alveolares son macrófagos.

La NID forma parte de un espectro de enfermedades intersticiales asociadas al consumo de tabaco, entre las que se incluyen la bronquiolitis respiratoria (BR) y la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (BR-EIP)^{13,20}.

Las manifestaciones histológicas de la NID son muy similares y se solapan a las de la BR-EIP. En la NID los hallazgos consisten en la presencia de un gran número de macrófagos intra-alveolares con una distribución difusa a través de los acinos pulmonares. Este hallazgo histológico es crucial para diferenciar la NID de la BR-EIP; en esta última, los macrófagos adoptan una localización predominantemente bronquiolocén-

trica. A pesar de que puede existir un mínimo componente de inflamación crónica e incluso en ocasiones una mínima fibrosis, en ambos procesos la arquitectura pulmonar se encuentra preservada.

Histológicamente se pueden observar reacciones "similares a la NID" asociadas a otros hallazgos histológicos en entidades relacionados con el consumo de tabaco como la histiocitosis de células de Langerhans e incluso en la neumonía intersticial usual (NIU).

Un dato importante relacionado con esta enfermedad es que el 90% de los pacientes con un patrón histológico de NID son fumadores¹³. A diferencia de la neumonía intersticial usual (NIU), los pacientes con NID son significativamente más jóvenes y presentan una buena evolución clínica¹³.

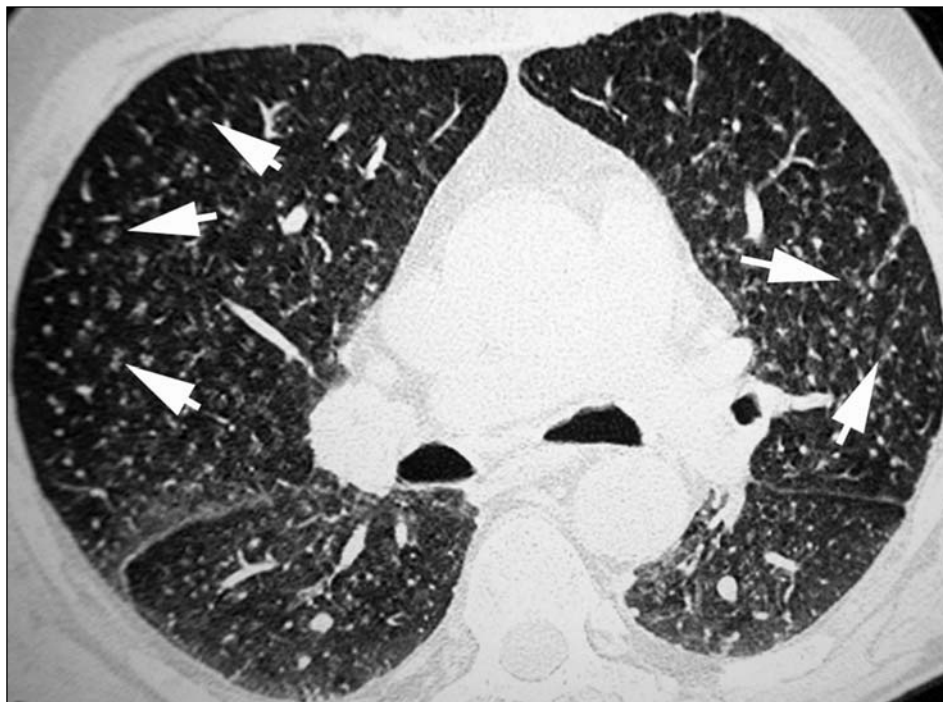


Figura 3.- BR-EIP. Corte de TCAR a nivel de la carina. Múltiples nódulos de pequeño tamaño, contornos irregulares y de localización centrolobulillar (flechas). En un fumador activo, este hallazgo es típico de bronquiolitis respiratoria / BR-EIP.

Hallazgos radiológicos y de TCAR

En la radiografía simple de tórax el patrón de la NID consiste en opacidades bilaterales en “vidrio deslustrado” de localización simétrica y preferentemente basal¹⁴. También se han descrito infiltrados reticulares que en ocasiones son indistinguibles de los hallazgos radiológicos descritos en la NIU. El estudio radiológico es normal en el 22% de los pacientes con NID⁸.

En los casos de NID histológicamente probados, los hallazgos en la TCAR consisten en un patrón difuso de “vidrio deslustrado”¹¹ (Fig 4). Dichas áreas se deben a la combinación de la ocupación alveolar difusa por macrófagos y a la existencia de una discreta fibrosis

septal^{11,22}. La NID tiene una distribución basal en muchos casos y periférica en un 60% de ellos. La presencia de opacidades lineares y reticulares es frecuente aunque su extensión es limitada¹¹. Mientras la visualización de pequeñas zonas de enfisema es un hallazgo frecuente en la NID, las zonas con panalización son excepcionales¹⁴.

Debido al solapamiento de sus manifestaciones clínicas y de los hallazgos histológicos y radiológicos, la NID y la BR-EIP se consideran parte de un espectro de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco^{21,23}.

Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)

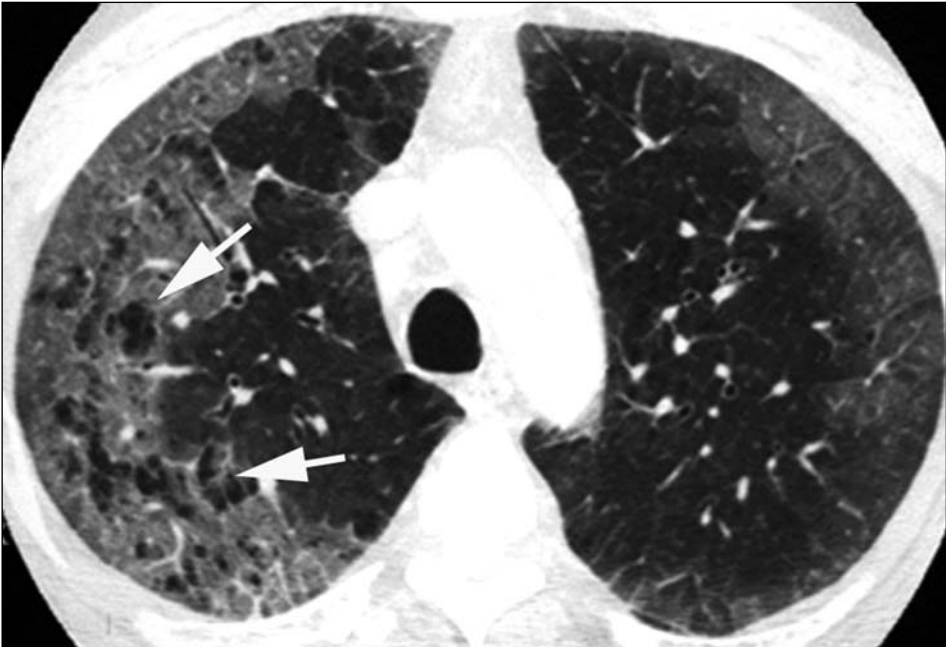


Figura 4.- NID. Corte de TCAR a nivel del cayado aórtico. Extensas áreas de aumento de densidad (patrón en “vidrio deslustrado”) y localización subpleural. Nótese la asociación de este hallazgo con la presencia de enfisema centracinar (flechas). El diagnóstico debe plantearse entre NID y BR-EIP.

La histiocitosis de células de Langerhans, anteriormente denominada histiocitosis X, es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por la presencia de lesiones granulomatosas que contienen histiocitos de Langerhans y eosinófilos^{9, 13, 24-27}.

Clínicamente, la HCL se diagnostica de modo accidental en individuos asintomáticos o en ocasiones asociada a síntomas respiratorios. El neumotórax espontáneo es una complicación que aparece en el 15% de los pacientes, de ahí que algunos pacientes debuten clínicamente con dolor torácico agudo y disnea.

La forma aislada de histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HCL) es una entidad infrecuente. La diferencia con la forma sistémica de histiocitosis de células de Langerhans radica en que la enfermedad pulmonar se considera una entidad reactiva²⁷.

A pesar de que el rango de edad de los pacientes con HCL es variable, la enfermedad pulmonar aislada afecta típicamente a adultos jóvenes con edades comprendidas entre 30 y 40 años, es más frecuente en hombres que en mujeres (4:1) y siendo la gran mayoría de los pacientes fumadores activos.

Histológicamente, las células de Langerhans no existen en un pulmón normal. Sin embargo, dichas células aparecen como respuesta al humo del tabaco y se han observado también en diversas enfermedades pulmonares tanto reactivas como neoplásicas. En la fase inicial, se identifican nódulos broncocéntricos que evolucionan hacia lesiones quísticas a medida que progresa la enfermedad. En este momento, la celularidad disminuye y la enfermedad evoluciona hacia una forma en la que se identifican lesiones nodulares, quistes con paredes fibrosas y lesiones in-

terstiales de morfología "espiculada". No es infrecuente encontrarse en la misma sección histológica diferentes estadios de la enfermedad¹³. La afectación pulmonar se localiza en las zonas medias y superiores; los ángulos costo-frénicos de las bases se encuentran preservados.

Hallazgos radiológicos y de TCAR

El estudio simple de tórax muestra la combinación de reticulación, pequeños nódulos (2-5 mm), quistes (< de 1 cm), panalización y cambios enfisematosos. Las manifestaciones radiológicas predominan en los campos medios y superiores con preservación de los

ángulos costofrénicos. Los volúmenes pulmonares se encuentran preservados, aunque en ocasiones pueden aumentar.

La TCAR muestra la extensión y la distribución del daño pulmonar de modo mucho más preciso que la radiografía convencional. En el estadio inicial de la enfermedad se aprecian pequeños nódulos bronquiolocéntricos de contornos mal definidos y con un tamaño que oscila entre pocos milímetros y 2 cm, siendo su tamaño medio de 8 mm. 1-5 mm) principalmente con una distribución peribronquilar (Fig 5)^{9,24,28}. Se identifican nódulos cavitados en aproximadamente el 10% de los casos (Fig 6). En ocasiones puede observarse un patrón micronodulillar similar al descrito en la sarcoidosis.

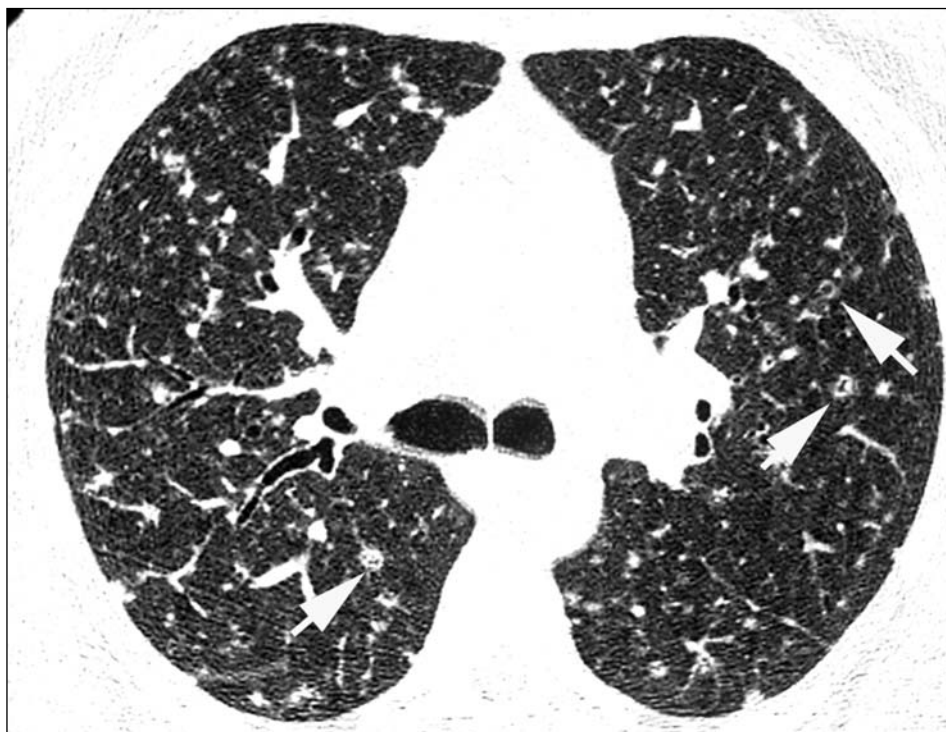


Figura 5.- HCL. Corte de TCAR a nivel de la carina. Múltiples imágenes nodulillares bilaterales de pequeño tamaño y distribución aleatoria. Nótese que alguna de ellas presenta un centro radioluciente que corresponde a la luz bronquial/bronquilar.

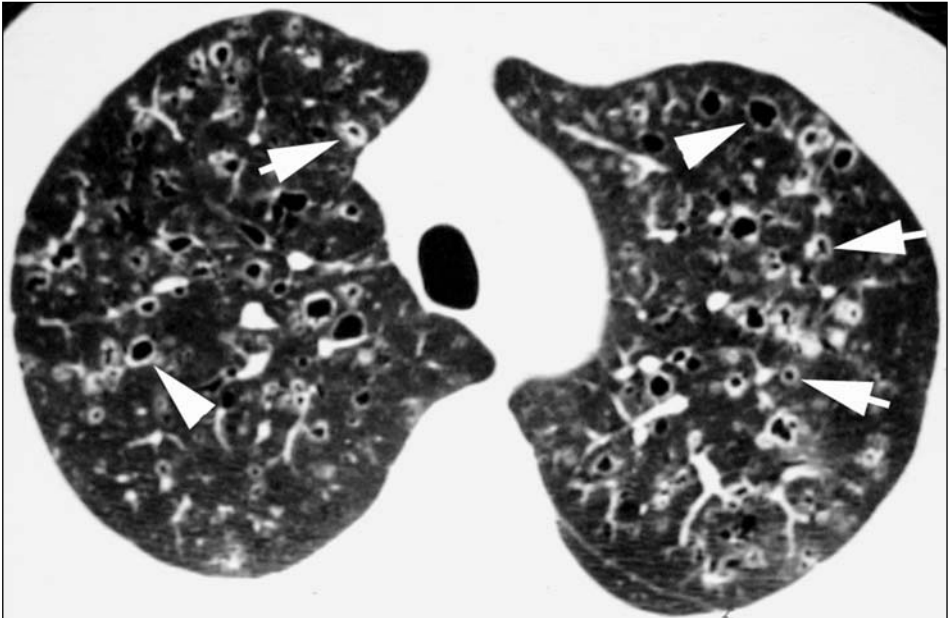


Figura 6.- HCL. Corte de TCAR a nivel del cayado aórtico. Múltiples nódulos pulmonares, alguno de ellos cavitado (flechas), asociados a quistes de paredes finas (cabezas de flecha). Se aprecian así mismo áreas parcheadas multifocales de "vidrio deslustrado".

Las áreas reticulares que se identifican en los estudios radiológicos simples corresponden en la TCAR a pequeños quistes de paredes finas. Los quistes se generan por dos mecanismos: a) necrosis de la porción central de los nódulos celulares y b) obstrucción bronquiolar secundaria a la presencia de granulomas y dilatación periférica de la vía aérea producida por un mecanismo "valvular" asociado²⁸.

En ocasiones, puede ser difícil la diferenciación entre quistes y áreas de enfisema pulmonar; la existencia de una mínima fibrosis alrededor de las zonas de enfisema puede simular una falsa pared. La falta de visibilidad de las paredes en el enfisema puede ser el único hallazgo que permita diferenciar ambas entidades. La coexistencia de lesiones quísticas y nodulares, con o sin cavitación, es un hallazgo muy característico de la HCL²⁸.

En los estadios avanzados de la enfermedad, el pulmón está constituido casi en su totalidad por amplias

áreas de panalización y enfisema paracicatricial, siendo más prominente en los lóbulos superiores (Fig 7). El respeto de las bases pulmonares y de los extremos del lóbulo medio y de la língula, es un hallazgo diagnóstico importante de esta entidad, que se mantiene incluso en los estadios avanzados de la misma²⁸.

La evolución radiológica de la HCL es normalmente favorable aunque en ocasiones las lesiones parenquimatosas evolucionan hacia la fibrosis pulmonar.

Debido a la localización bronquiocéntrica de las lesiones, una de las complicaciones relacionadas con la HCL es la presencia, en algunos casos, de hipertensión arterial pulmonar. Es posible que en algunos pacientes fumadores el diagnóstico de enfisema asociado a una hipertensión pulmonar importante se deba a una entidad infrecuente denominada vasculopatía relacionada con HCL.

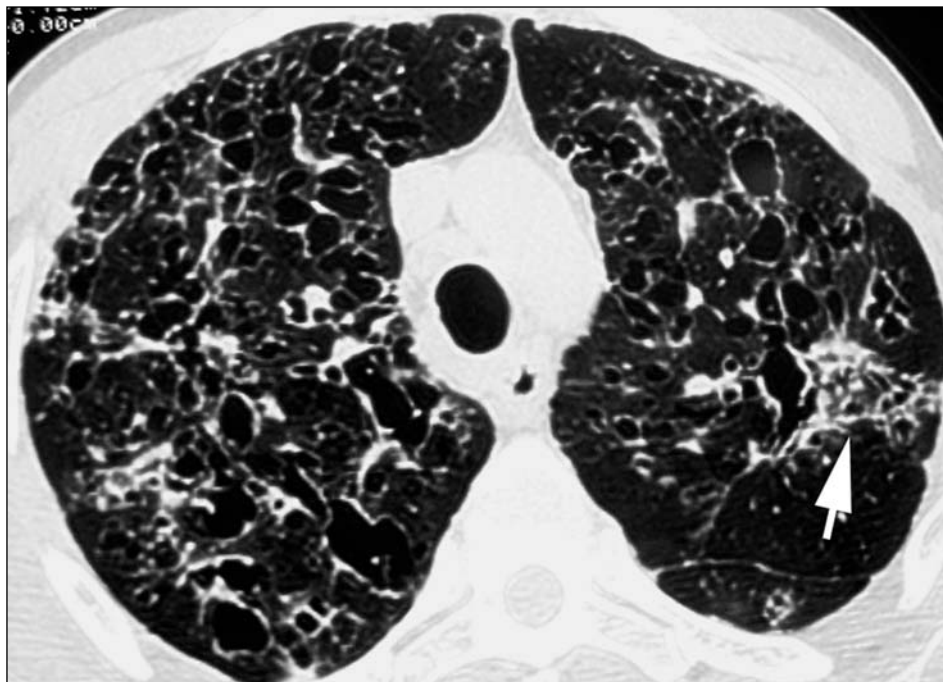


Figura 7.- HCL. Corte de TCAR a nivel del cayado aórtico. Múltiples quistes pulmonares de morfología irregular asociados a zonas focales de fibrosis (flecha) y distorsión generalizada de las estructuras broncovasculares. Esta imagen es típica de una HCL en fase evolucionada y asociada a un componente fibrótico de base.

Otros patrones que pueden coexistir con los hallazgos de la HCL son: a) áreas de “vidrio deslustrado” relacionadas con la existencia de bronquiolitis respiratoria o debido a una reacción parenquimatosa similar a la NID.

La TCAR es la técnica de imagen mas útil tanto para diagnosticar como para monitorizar la progresión de la enfermedad e incluso, en algunos casos, confirmar su completa resolución.

Otras neumonías intersticiales idiopáticas

La relación exacta entre el consumo de tabaco y las dos neumonías intersticiales idiopáticas mas fre-

cuentes: neumonía intersticial usual (NIU) y neumonía intersticial no específica (NINE), está todavía por definir. La sospecha, basada en determinados hallazgos histopatológicos, entre la relación tabaquismo / fibrosis intersticial se mantiene desde hace muchos años. Estudios clínicos y epidemiológicos que han intentado establecer una ligazón causal entre ambas patologías, todavía no han llegado a conclusiones definitivas. De hecho la prevalencia de “fibrosis pulmonar idiopática” en series de ex-fumadores varia entre el 41% y el 83%. Las manifestaciones radiológicas de los pacientes con fibrosis pulmonar combinada con enfisema se discuten en el capítulo 3.

En individuos jóvenes se ha descrito ocasionalmente la relación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de una neumonía eosinófila aguda.

Solapamiento entre diversas entidades en la enfermedad intersticial pulmonar relacionada con el tabaco

Después de lo expuesto anteriormente, parece claro que ciertos hallazgos clínicos e histológicos se

solapan en algunas de las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, sobre todo la NID y la BR-EIP. Debido a estas consideraciones se ha propuesto el término "Enfermedad intersticial pulmonar relacionada con el tabaco (EIP-RT)", englobando a las distintas entidades que comparten hallazgos clínico-patológicos y radiológicos.

Del mismo modo, la coexistencia de fibrosis intersticial y enfisema en los lóbulos superiores de los fumadores podría así mismo relacionarse con el consumo de tabaco.

Bibliografía

1. Itoh H, Murata K, Konishi J, Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T. Diffuse lung disease: pathologic basis for the high-resolution computed tomography findings. *J Thorac Imaging*. 1993;8(3):176-88.
2. Muller NL, Miller RR. Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. *Radiology*. 1995;196(1):3-12.
3. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):240-62.
4. Kazerooni EA. High-resolution CT of the lungs. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(3):501-19.
5. Remy-Jardin M, Remy J, Boulenguez C, Sobaszek A, Edme JL, Furon D. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology*. 1993;186(1):107-15.
6. Kim WD, Ling SH, Coxson HO, et al. The association between small airway obstruction and emphysema phenotypes in COPD. *Chest*. 2007;131(5):1372-8.
7. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(5):647-53.
8. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics*. 2008;28(5):1383-96; discussion 96-8.
9. Caminati A, Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):299-306.
10. Flaherty KR, Hunninghake GG. Smoking: an injury with many lung manifestations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1070-1.
11. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Muller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1993;187(3):787-90.
12. King TE, Jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med*. 1993;14(4):693-8.
13. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(1):178-84.

14. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med.* 1978;298(15):801-9.
15. Myers JL, Veal CF, Jr., Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(4):880-4.
16. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(11):1373-80.
17. Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VA, King Jr TE, Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(1):13-20.
18. Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(1):101-9.
19. King TE, Jr. Overview of bronchiolitis. *Clin Chest Med.* 1993;14(4):607-10.
20. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology.* 2004;45(3):275-82.
21. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Muller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(6):1617-22.
22. Akira M, Yamamoto S, Hara H, Sakatani M, Ueda E. Serial computed tomographic evaluation in desquamative interstitial pneumonia. *Thorax.* 1997;52(4):333-7.
23. Lynch DA, Travis WD, Muller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology.* 2005;236(1):10-21.
24. Meyer JS, Harty MP, Mahboubi S, et al. Langerhans cell histiocytosis: presentation and evolution of radiologic findings with clinical correlation. *Radiographics.* 1995;15(5):1135-46.
25. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest.* 2003;123(5):1673-83.
26. Travis WD, Borok Z, Roum JH, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(10):971-86.
27. Yousem SA, Colby TV, Chen YY, Chen WG, Weiss LM. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(5):630-6.
28. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics.* 2004;24(3):821-41.