PATRONES HISTOLÓGICO DE LAS NEUMONIAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

Dr. Santiago Coca Menchero. Servicio de Anatomía Patológica HCD Madrid.

Las enfermedades intersticiales difusas de pulmón (EIDP) son un grupo de procesos caracterizados por un patrón radiológico de afectación difusa pulmonar asociado a un déficit fisiológico del órgano, cuya lesión histológica es inflamatoria, fibrosante o ambas y afecta predominantemente al intersticio pulmonar.

Las lesiones titulares intersticiales, pueden estar originadas por agentes etiológicos bien conocidos, como fármacos, gases, polvos inorgánicos, otras veces se originan en el transcurso de enfermedades pulmonares o sistémicas bien definidas y un tercer grupo no tienen causa etiológica conocida y no están asociados a enfermedad alguna con afectación pulmonar establecida. Son las denominadas Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII).

En las NII, se describieron una serie de cuadros histológicos lesionales asociados a una determinada evolución clínica. En 1944 Hamman y Rich (1) describieron 4 casos de neumonía intersticial aguda de evolución muy rápida y causa desconocida. Pero no fue hasta 1969 cuando Liebow y Carrington (2) establecieron cinco cuadros de afectación pulmonar intersticial con características histológicas bien definidas, causa desconocida y con claras implicaciones pronósticas, estos fueron denominados: Neumonía intersticial usual (NIU), Bronquiolitis obliterante neumonía intersticial y daño alveolar difuso, Neumonía intersticial descamativa (NID), Neumonía intersticial linfocítica (NIL) y Neumonía intersticial de células gigantes. Posteriormente se comprobó que la neumonía intersticial de células gigantes era una neumoconiosis por metales pesados, la bronquiolitis obliterante neumonía intersticial paso a denominarse Bronquiolitis obliterante neumonía organizada (BONO), el daño alveolar difuso era el cuadro morfológico de la posteriormente denominada Neumonía intersticial aguda (NIA), y la NIL se consideró un proceso linfoproliferativo de localización pulmonar mas que una neumonía intersticial, excluyéndolo así de posteriores clasificaciones.

Con el transcurso del tiempo se observó que muchos cuadros lesionales idiopáticos de pulmón no era posible encuadrarlos en las entidades descritas, lo que motivó la descripción por Karzestein y Fiorelli en 1994, (3) de una nueva entidad clinicopatológica a la que denominaron Neumonía intersticial no específica (NINE), cuadro que junto a los anteriormente citados se recogieron en las clasificaciones de Muller y Colby 1997 (4) y las de Karzestein y Askin 1997 (5). Ahora bien, si por una parte es cierto que los cuadros histológicos incluidos en estas clasificaciones se observaban en el transcurso de procesos clínico-radiológicos pulmonares de etiología desconocida, por otra, también es cierto que en muchas ocasiones podían observarse en EIDP de causa bien conocida o asociada a neumoconiosis, enfermedades del colágeno etc. Por este motivo, desde el punto de vista histopatológico se prefirió hablar de patrones histológicos de lesión más que de neumonías intersticiales propiamente dichas, término que introdujeron Travis y cols (2000) (6) y que fue adoptado en la clasificación actual de consenso

de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) de 2002 (7). En esta clasificación de las EIDP, en las neumonías intersticiales idiopáticas se describen siete “patrones histológicos” de lesión que **son distintivos pero no específicos** de otros siete cuadros clínicos, basados en las características clínicas, radiológicas e histológicas, (Tabla 1).

Como norma general para realizar el diagnóstico definitivo de los cuadros clínicos citados es necesario realizar el diagnóstico histológico, o lo que es lo mismo establecer el “patrón histológico” la mayoría de las veces, si no todas, mediante biopsia quirúrgica, preferiblemente múltiple. De manera que en ausencia de la misma el diagnóstico es de presunción mas no de certeza.

Patrón histológico de Neumonía intersticial usual

Se caracteriza por la presencia de zonas pulmonares con ensanchamiento septal y focos cicatrizales, con cierta preferencia por la disposición subpleural, separados por campos pulmonares no afectados. Las zonas septales alteradas muestran *colagenización con escasa celularidad*, lo que le confiere un aspecto de inactividad proliferativa junto a la existencia de *focos de proliferación fibroblástica*, constituidos por fibroblastos estrellados dispuestos en una matriz laxa con colágeno joven. A esta coexistencia, característica del proceso, de proliferación nodular fibroblástica y fibrosis avanzada con colagenización e incluso panalización es a lo que se denomina *patrón de fibrosis temporalmente heterogéneo*. Puede, además, observarse en los septos ensanchados y ocasionalmente en las zonas no alteradas, un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario, que en ningún caso es importante.

En casos avanzados se observa desestructuración arquitectural del parenquima con panalización y colapso pulmonar, signos histológicos que indican una fase de irreversibilidad del proceso. Este patrón de lesión se asocia a mal pronóstico con una supervivencia media entre el 20% y 50% a 5 años.

El patrón de NIU se puede observar en los siguientes procesos: Enfermedades del colágeno, por fármacos, en neumonitis por radiación, en la fibrosis pulmonar familiar idiopática, en pneumoconiosis (asbestosis), en el síndrome de Hermanski Pudlak, en neumonitis por hipersensibilidad o bien es IDIOPATICA . En este caso es el patrón histológico lesional de la entidad clínica denominada **fibrosis pulmonar idiopática o alveolitis fibrosante criptogenética**.

Patrón de Neumonía intersticial no específica

Se trata de un proceso inflamatorio fibrosante pulmonar con una apariencia temporalmente uniforme, no parcheada (lo que le diferencia de la NIU) que muestra un marcado engrosamiento alveolar (la diferencia de la NID) y le faltan las lesiones de daño alveolar agudo (la diferencia de la NIA).

La lesión histológica característica es el engrosamiento difuso de tabiques interalveolares por inflamación, fibrosis o ambas.

En algunos casos predomina el infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, con mínima fibrosis, conservando la arquitectura pulmonar. El pronóstico es bueno. Se denomina

Neumonía Intersticial no específica forma o patrón celular

En otros casos el infiltrado inflamatorio es débil o moderado, se acompaña de fibrosis septal densa o laxa, temporalmente homogénea. Es frecuente la hiperplasia del epitelio alveolar. Pueden observarse focos de proliferación fibroblástica como en la NIU pero son raros. Por lo general están ausentes y no suelen darse cambios de canalización. A esta fase se le denomina **NINE forma o patrón fibrótico**, de peor pronóstico que la forma celular.

El patrón histológico de NINE se puede observar en: Enfermedades del colágeno, Neumonitis por hipersensibilidad, inducida por fármacos, en infecciones, en Inmunodeficiencia (patrón celular) o bien IDIOPÁTICA constituyendo en este caso la base histológica de la entidad clínica denominada de forma provisional **Neumonía intersticial no específica**

Patrón de Neumonía organizada

Se trata de una lesión reactiva inespecífica que se puede dar en multitud de procesos agresivos del pulmón (tóxicos, infecciosos, enfermedades del colágeno, neumoconiosis, obstructivos etc.) o en la vecindad de otras lesiones.

Se caracteriza por la afectación inflamatoria y fibrosante intraluminal de alveolos, pequeños bronquiolos y conductos alveolares. Histológicamente se manifiesta como nódulos fibroblásticos de aspecto laxo que protuyen a modo de pólipos en la luz de los espacios aéreos afectados. En ellos se identifica un variable número de linfocitos, macrófagos y polinucleares.

Con cierta frecuencia, pero no siempre, se acompaña de obstrucción de la luz de bronquiolos por nódulos fibrosos, (bronquiolitis obliterante) lo que origina lesiones de neumonía obstructiva, con acúmulos de macrófagos espumosos en luces alveolares y signos de infiltración inflamatoria crónica septal.

Cuando estas lesiones, de NO, con o sin bronquiolitis obliterante, son el sustrato histológico de un proceso pulmonar de etiología desconocida que cursa con lesiones de distribución multifocal, a veces bilaterales, dispuestas con predilección en el parénquima peribronquiolar y se acompaña de engrosamiento de septos alveolares, se denomina **Neumonía Organizada criptogénica**, de excelente respuesta a la terapia corticoidea y buen pronóstico (90% de supervivencia a 5 años).

Patrón histológico de daño alveolar difuso

El DAD es la lesión característica del Distress Respiratorio del Adulto. Es un proceso evolutivo que tiene básicamente dos fases, que representan las fases características de la

inflamación, es decir una fase inicial o aguda donde predominan los fenómenos alterativo-exudativos y una segunda fase con predominio de los proliferativos-organizativos. La fase de resolución puede, según los casos, llegar a una fibrosis intersticial más o menos importante o a la restitución íntegra del parénquima pulmonar.

La lesión característica, en ambas fases es de distribución difusa y uniformidad temporal. En la primera fase, es característica la alteración del epitelio alveolar, con presencia de membranas hialinas en la superficie del alveolo, edema intraalveolar e intersticial, fenómenos regenerativos en el epitelio alveolar alterado, que se traduce en una hiperplasia focal de neumocitos tipo II. El intersticio en esta fase muestra escasas alteraciones, representadas por un leve infiltrado inflamatorio mononuclear y un discreto ensanchamiento septal.

En la fase proliferativa, es característica la proliferación fibroblástica septal, asociada a hiperplasia del epitelio alveolar, incluso con metaplasia pavimentosa focal, acompañada de un importante infiltrado inflamatorio mononuclear. En los casos más desfavorables la fibrosis puede evolucionar hasta la panalización pulmonar.

Este proceso tiene una elevada mortalidad, con una media de supervivencia de 1-2 meses, sin embargo en los casos no mortales la recuperación de la función pulmonar es buena.

Lesiones de DAD pueden observarse en infecciones pulmonares, por tóxicos inhalados, inducida por fármacos, en radiación (aguda), en alteraciones hidrodinámicas, en el síndrome de hemorragia alveolar, asociada a enfermedades del colágeno, vasculitis o bien IDIOPÁTICA donde constituye la lesión o el patrón histológico de la **Neumonía intersticial aguda**.

Patrón de Bronquiolitis respiratoria

Se caracteriza por el acumulo de macrófagos finamente pigmentados en la luz de bronquiolos respiratorios y espacios alveolares adyacentes, asociada a leve infiltración inflamatoria con fibrosis de pared bronquiolar y a veces con fibrosis septal peribronquiolar, conformando un cuadro morfológico muy parecido al de la NID pero menos extenso.

Este patrón lesional se observa como hallazgo incidental en biopsias pulmonares de fumadores, sin embargo puede constituir el único hallazgo histológico en pacientes con EIDP. En esta situación, IDIOPÁTICA, el término apropiado es el de **bronquiolitis respiratoria asociada enfermedad pulmonar intersticial**, proceso de pronóstico muy favorable y buena respuesta a la terapia con corticoides

Patrón de Neumonía intersticial descamativa.

La lesión es de *aparición uniforme* en los distintos campos pulmonares y se caracteriza por la presencia de gran número de *macrófagos alveolares* dentro de los espacios aéreos con descamación alveolar mínima o inexistente.

En el infiltrado inflamatorio septal esta constituido por linfocitos, eosinófilos, e hstiocitos, ocasionalmente multinucleados, en cualquier caso nunca importante. Se acompaña de engrosamiento septal, con *escasa colagenización* y leve hiperplasia del epitelio alveolar. No se identifican focos de proliferación fibroblástica ni fenómenos de panalización.

En algunos casos los acúmulos de macrófagos y la fibrosis leve septal se localiza en el parénquima peribronquiolar, con una notable similitud a las lesiones de bronquiolitis respiratoria identificadas en pulmones de fumadores. Estos hechos junto a la relación existente entre la NID y el habito de fumar, ha hecho considerar a estos dos procesos como fases evolutivas del mismo. Este patrón histológico, además de observarse en fumadores puede aparecer en algunas neumoconiosis, sobre todo asbestosis, siendo la mayoría de las veces **IDIOPÁTICA**, constituyendo en este caso la base morfológica de la entidad clínica conocida como **Neumonía intersticial descamativa**, entidad de buen pronóstico y respuesta a la terapia con corticoides.

Patrón de Neumonía intersticial linfocítica

Descrita en las primeras clasificaciones de Liebow y Carrington, ha sido reintroducida nuevamente en la clasificación de consenso ATS/ERS. Constituye una forma de hiperplasia del tejido linfoide pulmonar provocada en respuesta a estímulos externos o asociada a enfermedades no neoplásicas sistémicas de naturaleza conocida como: Infecciones (N. Carinii, Hepatitis B, E-Barr), Enfermedades del colágeno (Sjögren, AR, LES), inmunodeficiencias, numerosos procesos autoinmunes, por fármacos o sustancias tóxicas. O bien de etiología desconocida, **idiopática** en su origen, y por tanto incluidas en la citada clasificación de consenso dentro de las NII. con la denominación de **Neumonía Intersticial Linfocítica**.

El patrón histológico característico es el de una infiltración celular difusa que expande y ensancha septos interlobares e interalveolares. El infiltrado es generalmente polimorfo, constituido por linfocitos maduros, principalmente de tipo T, células plasmáticas e hstiocitos, a veces células gigantes y aislados granulomas. Con cierta frecuencia se pueden observar folículos linfoides reactivos de disposición peribronquiolar, similares a los que se observan en la bronquiolitis folicular. El patrón histológico descrito se asocia a buen pronóstico y respuesta a terapia corticoidea.

Problemática del diagnóstico histológico en biospsias quirúrgicas

Un problema asociado al diagnóstico de las NII surge, como hemos mencionado con anterioridad, al intentar incluir las lesiones histológicas dentro de un solo patrón morfológico y dicho problema se complica cuando hallamos diferentes cuadros histológicos en una misma biopsia quirúrgica o en muestras de un mismo paciente tomadas en distintas localizaciones pulmonares.

En lo concerniente a las neumonías organizadas, ya se ha citado, pues se trata de una lesión muy frecuente e inespecífica que se presenta en multitud de procesos, de manera que solo cuando es la lesión de un cuadro clínico radiológico determinado, y no otro caso, hablamos de Neumonía organizada criptogénica.. Otra situación conflictiva es la que se da cuando observamos un cuadro morfológico similar al de una NID en ausencia de un patrón radiológico difuso o en la vecindad de procesos localizados de distinta naturaleza y a veces en biopsias transbronquiales. En estas situaciones hay que tener presente que para diagnosticar histologicamente una NID se requiere siempre una biopsia quirúrgica, por lo que en caso contrario debemos hablar de “NID like” o patrón de NID a valorar en el contexto clínico radiológico del paciente.

Sin embargo el problema mayor surge entre la NIU y la NINE, ya que la distinción entre la dos entidades tiene notables implicaciones pronósticas. En el estudio de Flaherty y cols (8) se alude a este problema, y se pone de manifiesto con mayor intensidad cuando se realizan biopsias múltiples en un mismo paciente y en distintas zonas pulmonares. Estos autores consideraron un diagnóstico concordante de NIU cuando todas las biopsias mostraban un patrón de NIU, consideraban patrón de NIU discordante cuando al menos un lóbulo presentaba patrón de NIU y al menos un lóbulo presentaba patrón de NINE, y patrón concordante NINE cuando todos los lóbulos presentaban este patrón. En sus resultados observaron que los pacientes con NIU concordante tenían peor pronóstico que los de NIU discordante en los primeros 5 años, si bien las curvas de supervivencia se cruzaban entre los 5 y 6 años, en cualquier caso ambos grupos mostraban considerablemente peor pronóstico que los de NINE concordante. Estos resultados son en gran medida similares a los aportados por Monaghan y cols (9) con supervivencias a 5 años de 75% para NINE, 37 % NIU-NINE y 17 % NIU concordante.

En relación a lo antedicho, se ha sugerido que la NINE pudiera representar una fase temprana de un proceso que puede evolucionar a una NIU. En cualquier caso, es de la mayor importancia el diagnóstico del patrón de NIU, (10), de manera que cuando está presente es determinante del pronóstico, independientemente de si existen o no otros patrones lesionales asociados. Por tanto y en relación con ello, es de la mayor importancia la toma de biopsias de varios lóbulos, pero sobre todo deben ir dirigidas a las áreas que radiográficamente tienen lesión, en las que se incluyan zonas limítrofes a las áreas pulmonares aparentemente preservadas, evitando en principio, las zonas claramente panalizadas, pues estas representan un cuadro evolutivo final e impiden la observación de los característicos focos fibroblásticos que definen la NIU junto a la heterogeneidad temporal de las lesiones.

Tabla 1

Patrón histológico	Denominación clínica
Neumonía intersticial usual	Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)/alveolitis fibrosante criptogénica (AFC)
Neumonía intersticial no específica	Neumonía intersticial no específica (provisional)
Neumonía organizada (NO)	Neumonía organizada criptogénica (NOC)
Daño alveolar difuso (DAD)	Neumonía intersticial aguda
Bronquiolitis respiratoria (BR)	Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BREPI)
Neumonía intersticial descamativa	Neumonía intersticial descamativa
Neumonía intersticial linfocítica	Neumonía intersticial linfocítica

Bibliografia

- 1.- Hamman L, Rich A. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. Bull Johns Hopkins Hosp 1944; 74:177-212.
- 2.- Liebow AA, Carrington EB. En : Simon M, Potchen EJ, Le May EM , editors. Frontiers of pulmonary radiology. New York: Grune and Straton INC., 1969 p. 102-141.
- 3.- Karzestein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic patterns and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994; 18:136-147.
- 4.- Müller NL, Colby TV, idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. Radiographics 1997; 17:1016-1022.
- 5.- Karzestein AL, Askin FB. Surgical pathology of nonneoplastic lung disease. Philadelphia:WB Saunders 1997
- 6- Travis WD, Matsui K, Moss J , Ferrans VJ. Idiopathic nospecific interstitial pneumonia: Prognostic significance of cellular and fibrosing pattern. Am J Surg Pathol 2000; 24:19-33
- 7.- American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias: general principles and recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277-304
- 8.- Flaherty KR, Travis W, Colby TV, Galen B, Kazerooni EA, et al. Histopathologic variability in Usual and Nonspecific Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1722-1727
- 9.- Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell M, Nicholson A. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. Chest 2004; 125:522-526.
- 10.- Zander DS, Houton TX. Idiopathic interstitial pneumonias and the concept of the trump card. Chest 2004; 125:359-360.