

Enfermedad pulmonar difusa asociada al consumo de tabaco

JORGE YÁNEZ V.*, SERGIO GONZÁLEZ B.** y FERNANDO SALDÍAS P.*

Smoking related interstitial lung disease. Case report

The relationship between cigarette smoke and interstitial lung diseases (ILD) is not clear. Respiratory bronchiolitis (RB), usually found as an incidental histologic abnormality in otherwise asymptomatic smokers, is characterized by the accumulation of cytoplasmic golden-brown-pigmented macrophages within respiratory bronchioles. A small proportion of smokers have a more exaggerated response that, in addition to the bronchiole-centered lesions, provokes interstitial and air spaces inflammation and fibrosis extending to the nearby alveoli. This set of histologic changes is called RB-ILD, and it results in clinical symptoms. Desquamative interstitial pneumonia (DIP) is characterized by panlobular involvement, diffuse mild-to-moderate interstitial fibrosis, and massive alveolar filling with macrophages. It is well known that the histopathologic patterns of RB-ILD and DIP may overlap, and that the key features for differentiating these disorders are the distribution and the extent of the lesions: bronchiolocentric in RB-ILD and diffuse in DIP. It has been proposed that RB, RB-ILD and DIP may be different components of the same histopathologic disease spectrum, representing various degrees of severity of the same process caused by chronic smoking, although this is still controversial. To illustrate the problem, we present the clinical case of a heavy-smoker patient with progressive dyspnea and radiographic pulmonary infiltrates suggesting of smoking related interstitial lung disease.

Key words: Bronchiolitis, interstitial lung diseases, desquamative interstitial pneumonia, smoking-related interstitial lung diseases.

Resumen

La enfermedad pulmonar difusa asociada al consumo de tabaco no ha sido claramente definida. La bronquiolitis respiratoria (RB) es un hallazgo morfológico frecuente en fumadores asintomáticos, se caracteriza por la acumulación de macrófagos pigmentados en los bronquiólos respiratorios. Sólo una pequeña proporción de los sujetos fumadores presenta una respuesta inflamatoria exagerada que compromete el intersticio y espacio alveolar, lo cual corresponde a la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar difusa (RBILD), que se manifiesta por disnea de esfuerzos y tos. La neumonía intersticial descamativa (DIP) se caracteriza por compromiso panlobular, fibrosis intersticial discreta e infiltración masiva del espacio aéreo por macrófagos. El patrón histopatológico de RBILD y DIP se pueden sobreponer, siendo los principales elementos diferenciadores entre ambas entidades, la distribución y extensión de las lesiones: compromiso bronquiolo-céntrico en RBILD y difuso en DIP. Se ha planteado que la RB, RBILD y DIP pueden constituir diferentes fases de una misma enfermedad asociada al consumo de tabaco, lo cual aún es motivo de controversia. Con el propósito de ilustrar este problema, se presenta el caso clínico de un paciente fumador que consultó por disnea progresiva, tos e infiltrados pulmonares bilaterales sugerentes de enfermedad pulmonar difusa asociada al tabaquismo.

Palabras clave: Bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial descamativa, enfermedad pulmonar difusa asociada a tabaquismo.

* Departamento de Enfermedades Respiratorias de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

** Departamento de Anatomía Patológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción

Las enfermedades pulmonares asociadas al consumo de tabaco constituyen un grupo heterogéneo de entidades clínicas, que incluyen condiciones bien conocidas por los clínicos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer bronquial hasta entidades menos conocidas como la enfermedad pulmonar intersticial asociada al tabaquismo^{1,2}. El humo de tabaco contiene más de seis mil sustancias químicas, que ocasionan una variedad de efectos respiratorios y sistémicos. El tabaquismo ha sido asociado a algunas variedades de enfermedad pulmonar difusa, tales como la neumonía intersticial descamativa (DIP), bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (RBILD) y la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans^{3,4}.

La bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar difusa (RBILD) corresponde a una variedad de neumonía intersticial idiopática caracterizada por inflamación crónica y fibrosis que afecta a los bronquiolos respiratorios y se observa fundamentalmente en sujetos fumadores^{4,5}. A propósito de un caso clínico, hemos revisado el cuadro clínico-radiográfico, patrón funcional y la histopatología de esta entidad, que si bien es infrecuente de encontrar, es importante de considerar en el diagnóstico diferencial del compromiso intersticial de los pacientes fumadores, ya que la evolución y pronóstico son favorables con el tratamiento específico (suspensión del hábito tabáquico).

Caso clínico

Hombre de 74 años, sacerdote, fumador activo de 30 paquetes-año, portador de hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía hipertensiva, en tratamiento con dieta, inhibidores de la enzima convertidora e hipoglucemiantes orales. Consulta por disnea de esfuerzos progresiva desde hace seis meses, se cansa al caminar una cuadra o subir dos tramos de escaleras, asociado a tos productiva, expectoración mucosa, ortopnea de dos almohadas y leve edema vespertino de extremidades inferiores. No tiene historia de angina, síncope ni palpitations. No refiere alergias, exposición ambiental o laboral, ni antecedentes familiares significativos.

En el examen físico destaca sujeto vigil, orientado, con disnea de pequeños esfuerzos, decúbito ortopneico, buen estado nutricional, meso-

morfo. Signos vitales: frecuencia cardíaca: 96 lat/min, PA: 120/70 mmHg, frecuencia respiratoria: 28 resp/min, afebril, SaO₂: 86% respirando aire ambiente. Ingurgitación venosa yugular a 30°. Corazón: ritmo regular sin soplos. Examen pulmonar: sonoridad normal, murmullo pulmonar conservado con crepitaciones y sibilancias difusas bilaterales. Abdomen blando, depresible, indoloro, ruidos hidroaéreos normales, sin visceromegalia. Extremidades inferiores: edema pretibial bilateral.

El paciente fue admitido a la Unidad Coronaria por cuadro sugerente de descompensación cardiovascular, indicándose oxígeno por mascarilla (FiO₂: 0,30), diuréticos, vasodilatadores, aspirina y nebulizaciones con agonistas β₂-adrenérgicos y anticolinérgicos. El electrocardiograma sólo muestra taquicardia sinusal, sin arritmias ni elementos de isquemia, y las enzimas miocárdicas fueron normales. En la radiografía de tórax destaca engrosamiento del intersticio peribroncovascular en la región perihiliar, no presenta cardiomegalia ni derrame pleural (Figura 1). Se solicita ecocardiograma que muestra esclerosis de la válvula aórtica con estenosis leve, ventrículo izquierdo hipertrófico con disfunción sistólica leve (fracción de eyección: 48%) y disfunción diastólica tipo I.

Se planteó el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar y se solicitó un Angio TAC pulmonar, el cual descartó este diagnóstico, el volumen pulmonar estaba conservado y existía compromiso centrolobulillar difuso tipo árbol en brote sin bronquiectasias (Figura 2). No se observó congestión venosa, signos de enfisema, condensación, ni masas pulmonares.

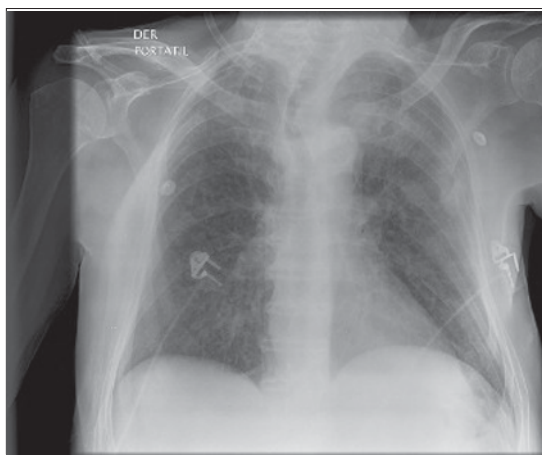


Figura 1. Radiografía de tórax de paciente fumador con RBILD.

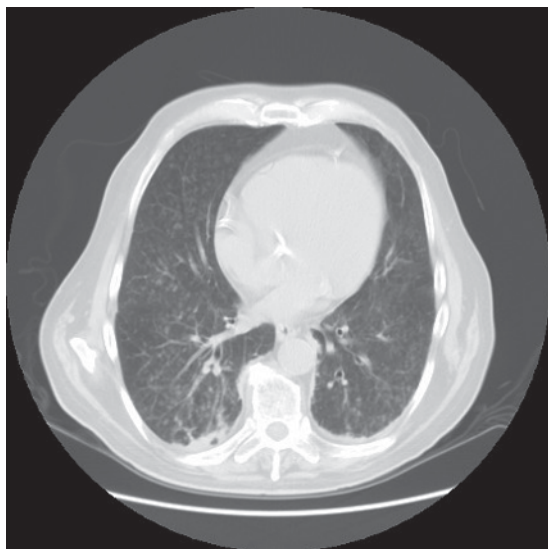


Figura 2. Tomografía computada de tórax de paciente fumador con RBILD.

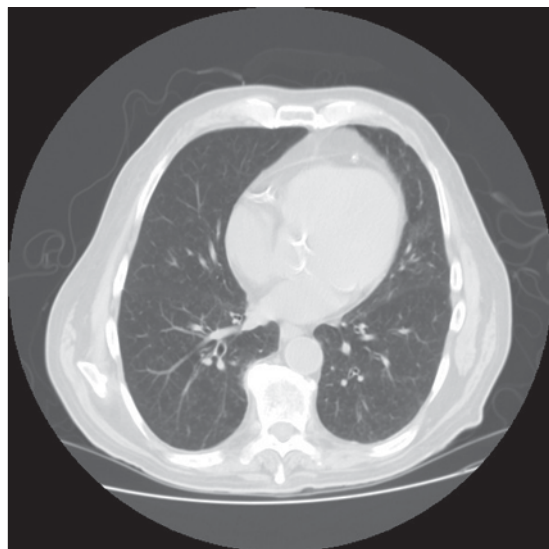


Figura 3. Tomografía computada de tórax de control en paciente con RBILD que dejó de fumar.

En la evaluación funcional respiratoria destaca hipoxemia moderada que se corrige con la administración de oxígeno, la espirometría mostró un patrón obstructivo avanzado que no se modifica con el broncodilatador y disminución de la capacidad vital, y la prueba de difusión

(DLCO) mostró reducción leve de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (Tabla 1). El cuadro clínico-radiográfico y las pruebas de función pulmonar sugieren el diagnóstico de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica tabáquica descompensada asociado a una enferme-

Tabla 1. Exámenes de función pulmonar de paciente fumador con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y probable bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar difusa (RBILD)

Gases arteriales	10-Febrero	5-Marzo	
FiO ₂	0,30	0,24	
pH	7,49	7,52	
PaO ₂ (mmHg)	71	100	
SaO ₂	95%	98%	
PaO ₂ /FiO ₂	236	416	
PaCO ₂ (mmHg)	35	34	
HCO ₃ (mEq/L)	28	28	
BE	3,0	5,6	
Espirometría	Basal	Post broncodilatador	
CVL (ml)	2.490 (58%)	2.510 (58%)	
CVF (ml)	2.500 (58%)	2.490 (58%)	
VEF ₁ (ml)	1.340 (40%)	1.310 (39%)	
VEF ₁ /CVF	54%	53%	
FEF ₂₅₋₇₅ (ml/s)	700 (21%)	760 (23%)	
Capacidad de difusión de monóxido de carbono	Teórico	Observado	%
DLCO (ml/min/mmHg)	20,1	13,2	66
DLCOc (ml/min/mmHg)	20,1	13,2	66
VA (L)	6,1	3,6	59
DLCO/VA (ml/min/mmHg/L)	3,3	3,7	112

dad pulmonar difusa que puede corresponder a una bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial (RBILD), implementándose medidas de educación antitabáquica, corticoides inhalatorios y broncodilatadores de acción larga (β_2 -agonistas y anticolinérgicos). El paciente dejó de fumar, cediendo la disnea de pequeños esfuerzos, tos productiva y al mes ya no requiere suplementos de oxígeno. La tomografía computada de tórax solicitada a los dos meses de tratamiento demuestra regresión significativa del compromiso intersticial y de la vía aérea pequeña (Figura 3).

Discusión

La bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar difusa (RBILD) es la entidad patológica que se observa en sujetos fumadores y se caracteriza por inflamación crónica, infiltración de macrófagos y fibrosis membranosa de los bronquiolos respiratorios^{4,7}. Esta entidad fue descrita por primera vez en 1974, no existen datos en relación a su real incidencia y prevalencia, pero se estima que correspondería a 10-17% de las neumonías intersticiales idiopáticas^{3,4}. Se ha planteado alguna relación entre esta entidad y la neumonía intersticial descamativa (DIP) debido a su asociación con el consumo de tabaco, considerándose esta última como un estadio final de RBILD^{4,6}.

La mayoría de los casos ocurren en sujetos fumadores mayores de 30 paquetes año, se inicia entre los 30 y 40 años de edad, con un leve predominio en el sexo masculino, de inicio insidioso y evolución subaguda, manifestándose principalmente por disnea y tos seca^{3,4}. La hemoptisis, neumotórax e insuficiencia respiratoria son hallazgos infrecuentes. En el examen físico, se encuentran crepitaciones inspiratorias en el 50% de los casos y en ocasiones se pueden mantener durante la espiración, se puede observar hipocratismo digital en un 25% de los casos. Se han descrito formas subclínicas con alteraciones radiológicas clásicas en cerca del 20% de los pacientes⁴.

Los principales hallazgos radiográficos en pacientes con RBILD son el engrosamiento de las paredes bronquiales, de predominio peribroncovascular (75%), y opacidades periféricas e infiltrados intersticiales reticulares (60%) con volumen pulmonar conservado, pudiendo ser normal hasta en el 28% de los pacientes^{4,6}. En la tomografía computada de tórax destacan las opacidades en vidrio esmerilado difuso o en par-

ches, nódulos centrilobulillares y engrosamiento de la pared de las vías aéreas centrales y periféricas⁸. Puede haber imágenes de atrapamiento aéreo, árbol en brote, atelectasias, engrosamiento intersticial interlobar y enfisema de predominio en lóbulos superiores. Estos hallazgos se pueden presentar en fumadores asintomáticos, pero de menor magnitud y extensión. Las lesiones radiográficas son reversibles con el tratamiento en la mayoría de los casos^{4,6}. La extensión de los nódulos centrilobulillares se correlaciona con la magnitud de la inflamación bronquiolar e infiltración de macrófagos, así como las imágenes de vidrio esmerilado con la acumulación de macrófagos en los espacios y ductos alveolares^{6,8}.

Las pruebas de función pulmonar muestran reducción de la capacidad de difusión (DLCO) con espirometría obstructiva y/o restrictiva de magnitud variable^{3,4}. En el lavado bronquioalveolar se pueden observar macrófagos pigmentados con inclusiones color café, negro y dorado que pueden estar presentes en sujetos no fumadores, por lo tanto no se solicita de rutina.

La anatomía patológica se caracteriza por la acumulación de macrófagos pigmentados en bronquiolos, principalmente en la submucosa con escaso compromiso intersticial, que afecta principalmente a la zona peribronquiolar del parénquima pulmonar con distribución en parche (Figuras 4 y 5)^{5,6,9}. El epitelio respiratorio muestra hiperplasia y metaplasia cuboidal, lo cual puede extenderse a los septos y ductos alveolares más cercanos. Las células pigmentadas poseen abundante citoplasma que contiene finas partículas granulares café doradas y el enfisema centrilobulillar es común.

Existe una importante sobreposición entre esta entidad y la neumonía intersticial descamativa (Figura 6), en la que se observa acúmulo de macrófagos en el espacio alveolar (Tabla 2)¹⁰⁻¹². La biopsia debe considerarse en aquellos casos en que los elementos clínicos, radiológicos y de evaluación funcional no permiten aclarar el diagnóstico. De preferencia debe realizarse por toracotomía o videotoracoscopia^{4,7,10}. La biopsia transbronquial solamente es útil si se consideran otros diagnósticos diferenciales, como la alveolitis alérgica extrínseca y sarcoidosis.

El diagnóstico diferencial, principalmente imagenológico, se debe plantear con neumonía intersticial no específica y neumonía intersticial descamativa. En relación a ésta última entidad, RBILD se diferencia en que las imágenes en vidrio esmerilado son menos extensas, en parche y mal definidas, además los nódulos centro-

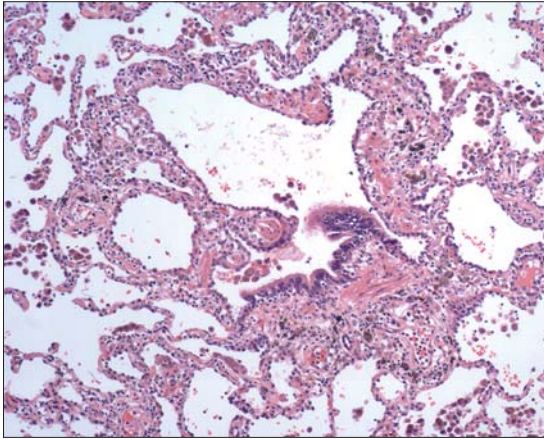


Figura 4. Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar difusa (RBILD). Bronquiolo respiratorio con infiltrado linfocitario moderado y macrófagos alveolares con pigmento (smoke macrophages) perifocales. Tinción de HE, 100X.

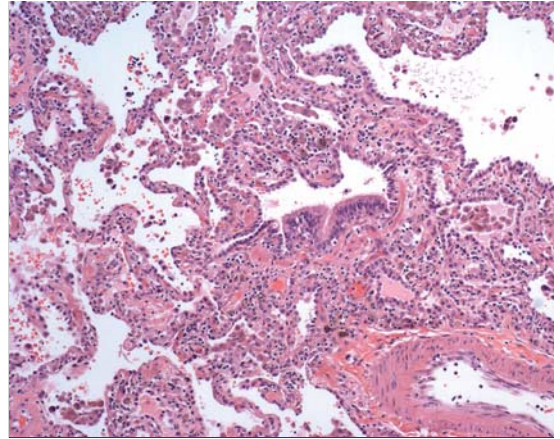


Figura 5. Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar difusa (RBILD). Bronquiolo respiratorio con músculo liso prominente, infiltrado linfocitario moderado y macrófagos alveolares con pigmento. Tinción de HE, 100X.

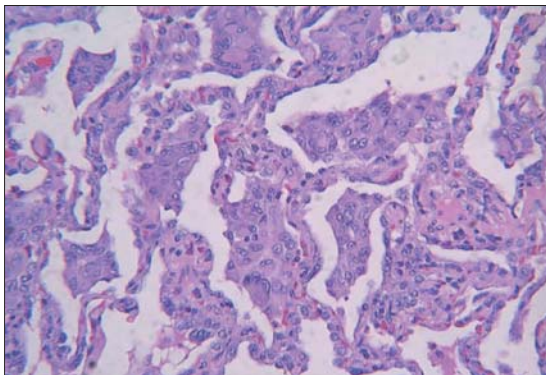


Figura 6. Neumonía intersticial descamativa. Los alvéolos están rellenos de macrófagos con un fino pigmento granular parduzco, mientras los septos alveolares no muestran alteraciones significativas. Tinción de HE, 100X.

lobulillares son infrecuentes en DIP^{4,6,10}. Otras enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial son la alveolitis alérgica extrínseca y la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans.

El curso clínico es desconocido, no existen estudios longitudinales que permitan definir la historia natural, así como tampoco existen estudios que evalúen la duración del tratamiento^{3,4}. La mayoría de los pacientes mejora al suspender el tabaco, no se han reportado fallecimientos ni progresión a fibrosis pulmonar. La suspensión del tabaco juega un papel muy importante en la resolución clínica y radiológica de las lesiones en la mayoría de los casos, habiéndose comunicado respuesta favorable a corticoides en un pequeño número de pacientes. En general, se recomienda emplear corticoides en los

pacientes con deterioro clínico importante o insuficiencia respiratoria que no responden a la suspensión del tabaco. Existen áreas de controversia, como otras causas potenciales de esta entidad no relacionadas con el consumo de tabaco y el riesgo de progresión a neumonía intersticial descamativa. No se han comunicado decesos ni progresión a neumonía intersticial usual.

Los hallazgos clínicos, radiológicos (radiografía y TAC de tórax) e histológicos se superponen sustancialmente en los pacientes con RBILD y bronquiolitis respiratoria, por ende, el diagnóstico de RBILD suele estar sustentado en la intensidad de las manifestaciones clínicas, grado de deterioro de la función pulmonar y la magnitud de las anomalías morfológicas detectadas en la tomografía computada de tórax y la biopsia pulmonar.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar difusa (RBILD) y la neumonía intersticial descamativa (DIP)

Variables clínicas	RBILD	DIP
Consumo de tabaco	100%	90%
Edad	3 ^{ra} -5 ^{ta} década	3 ^{ra} -5 ^{ta} década
Sexo M:F	Leve predominio en varones	Cerca 2:1
Edad pediátrica	No	Raro
Forma de inicio	Insidioso	Insidioso
Síntomas	Disnea y tos	Disnea y tos
Crepitaciones	50%	60%
Hipocratismo	Raro	Cerca de 50%
Rx tórax	Normal o compromiso intersticial	Vidrio esmerilado y compromiso intersticial
TAC tórax	Vidrio esmerilado en parche	Vidrio esmerilado predominio en lóbulos inferiores
Función pulmonar	Normal o defecto mixto	Restringida
Tratamiento	Suspensión de tabaco	Suspensión de tabaco, esteroides
Respuesta a tratamiento	Favorable	Favorable
Recuperación funcional	Sí	Sí
Pronóstico	Benigno	Benigno

Nota: M: masculino, F: femenino, Rx tórax: radiografía de tórax, TAC tórax: tomografía computada de tórax.

Bibliografía

- 1.- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 861-5.
- 2.- MURIN S, HILBERT J, REILLY S J. Cigarette smoking and the lung. *Clin Rev All Immunol* 1997; 15: 307-36.
- 3.- 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.
- 4.- CAMINATI A, HARARI S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 299-306.
- 5.- COSIO M G, HALE K A, NIEWOEHNER D E. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 265-21.
- 6.- HIDALGO A, FRANQUET T, GIMENEZ A, BORDES R, PINEDA R, MADRID M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2006; 16: 2463-70.
- 7.- KING T E Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 268-79.
- 8.- LYNCH D A, TRAVIS W D, MULLER N L, GALVIN J R, HANSELL D M, GRENIER P A, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236: 10-21.
- 9.- NIEWOEHNER D E, KLEINERMAN J, RICE D B. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291: 755-8.
- 10.- RYU J H, MYERS J L, CAPIZZI S A, DOUGLAS W W, VASSALLO R, DECKER P A. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178-84.
- 11.- RYU J H, COLBY T V, HARTMAN T E, VASSALLO R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.
- 12.- WELLS A U, NICHOLSON A G, HANSELL D M, DU BOIS R M. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 585-94.

Correspondencia a:

Dr. Fernando Saldías Peñafiel

Departamento de Enfermedades Respiratorias

Pontificia Universidad Católica de Chile

Teléfonos: (562) 6331541 - (562) 3543242

Fax: (562) 6335255

Marcoleta 352. Santiago, Chile

E- mail: fsaldias@med.puc.cl