

Neumonitis por hipersensibilidad: estudio histopatológico y ultraestructural de diez casos

Liseloth Garrido,* Adrián J. Da Silva-De Abreu,[‡] ✉ Zhenia Fuentes,[§] Italo Pacheco ^{||}

Laboratorio de Patología Respiratoria, Instituto Anatomopatológico "José O'Daly" Facultad de Medicina (FM), Universidad Central de Venezuela (UCV). Docente. Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina "Luis Razetti", FM, UCV. Ciudad Universitaria, Caracas-Venezuela.* Presidente-Delegado Internacional de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV. Editor de Acta Científica Estudiantil, Estudiante de Medicina, EMLR, FM, UCV;[‡] Adjunto Coordinador del Postgrado de Neumonología de la Unidad de Tórax del Hospital General "José Ignacio Baldó". Caracas-Venezuela;[§] Instituto Anatomopatológico "José Antonio O'Daly". FM, UCV.^{||}

Trabajo recibido: 05-X-2009; aceptado: 26-I-2011

RESUMEN. Antecedentes: Los hallazgos histopatológicos y ultraestructurales (HU) descritos en la fase crónica de la neumonitis por hipersensibilidad (NH) son característicos; por lo cual, podrían ayudar a diferenciarla de otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), identificando los casos de difícil diagnóstico clínico-imagenológico en pacientes venezolanos. El objetivo del presente estudio fue investigar, por primera vez, las características HU de biopsias pulmonares a cielo abierto de pacientes venezolanos con NH en fase crónica.

Material y métodos: Se estudiaron fragmentos de biopsias de pulmón a cielo abierto que fueron procesados para microscopía óptica y electrónica de transmisión, con consentimiento de los pacientes.

Resultados: Todos los casos presentaron neumonitis intersticial crónica en parches, alveolitis linfocítica, tapones fibrosos intrabronquiolares e intraalveolares, fibrosis intersticial, enfisema centrolobulillar y neumonía obstructiva. Ultraestructuralmente, se apreciaron linfocitos con núcleos grandes y convolutos, células gigantes multinucleadas, tapones fibrosos intraalveolares, hiperplasia de neumocitos tipo II, vasos capilares con endotelio fenestrado y reduplicación de membrana basal e interacción entre linfocitos y macrófagos alveolares.

Conclusiones: El análisis morfológico por microscopía óptica permite no sólo reconocer los estadios patológicos tardíos de la enfermedad, sino también facilita su diferenciación de otras EPID en pacientes venezolanos. No se encontraron beneficios del uso de microscopía electrónica para el diagnóstico de la NH.

Palabras clave: Alveolitis alérgica extrínseca, hipersensibilidad, neumonitis.

ABSTRACT. Background: Histopathological and Ultrastructural (HU) findings described on chronic phase of Hypersensitivity Pneumonitis (NH) are characteristic, thus they could help to differentiate itself from other Diffuse Interstitial Lung Disease (DILD) identifying those cases with difficult clinical-epidemiological diagnosis in Venezuelan patients on chronic phase of NH. The purpose of this study was to investigate for the first time the HU characteristics of open lung biopsies from Venezuelan patients on chronic phase of NH.

Material and methods: Tissue fragments from open lung biopsy were processed for optical and transmission electron microscopy; with patients consent.

Results: All cases showed patchy chronic interstitial pneumonitis, lymphocitic alveolitis, fibrous plugs in bronchioles and alveoli, interstitial fibrosis, centriacinar emphysema, and obstructive pneumonia. Ultrastructurally, there were lymphocytes with large and convoluted nuclei, multinucleated giant cells, intraalveolar fibrous plugs, type II pneumocytes hyperplasia, capillaries with fenestrated endothelium and reduplication of the basal membrane, and interaction between alveolar lymphocytes and macrophages.

Conclusions: Morphological analysis by optical and electron microscopy allows not only to recognize late pathological stages of the disease, but also helps to differentiate it from other DILD in Venezuelan patients. No benefits were found in the use of electron microscopy for the diagnosis of NH.

Key words: Extrinsic allergic alveolitis, hypersensitivity, pneumonitis.

INTRODUCCIÓN

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) constituye un tipo de respuesta inmunológica propia del pulmón ante una variedad de antígenos inhalados, tales como actinomicetos termófilos, hongos saprofiticos, proteínas

animales y ciertos agentes químicos volátiles de bajo peso molecular.¹⁻³ Los síndromes clínicos resultantes son múltiples y reflejan las circunstancias de exposición.¹

Se describe una fase aguda y una crónica;¹⁻³ siendo la primera más fácil de diagnosticar mediante la evaluación clínico-epidemiológica, estudios paraclínicos

de imagenología e inmunodiagnóstico.^{1,2} Sin embargo, la identificación de la fase crónica representa mayores dificultades, por lo cual, en ocasiones es necesario recurrir al estudio anatomopatológico para poder diagnosticar esta entidad y lograr diferenciarla de otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID).²⁻⁵

Además de lo anterior, el lavado broncoalveolar puede ayudar, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la enfermedad, pero su confiabilidad depende de un procesamiento apropiado y de la realización de estudios de subpoblaciones de linfocitos T.¹

Con base en la información registrada en la literatura internacional, según la cual, los hallazgos histopatológicos y ultraestructurales (HU) en la fase crónica de la NH son característicos para dicha enfermedad, se ha planteado la siguiente pregunta de investigación, ¿tendrá el estudio HU algún aporte diagnóstico en la NH en fase crónica en pacientes venezolanos?

La NH tiene un patrón HU que puede ayudar a diferenciarla de otras EPID, especialmente en fase crónica, por lo tanto, el estudio HU podrá ayudar a identificar casos de difícil diagnóstico clínico-imagenológico en pacientes venezolanos.

El presente trabajo tiene como objetivo estudiar, por primera vez, las características HU de biopsias pulmonares a cielo abierto de pacientes venezolanos con NH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cualitativo de diez pacientes con NH diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital José Ignacio Baldó y en el Instituto Anatomopatológico "José O'Daly" de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, fueron evaluados desde el punto de vista clínico y morfológico, previa aprobación de los Comités de Bioética. La información clínica, incluyendo sexo, edad, antecedentes epidemiológicos, sintomatología y estudios complementarios, fue obtenida de las historias médicas correspondientes. Se incluyeron en este estudio los pacientes sometidos a biopsia pulmonar a cielo abierto, cuyos fragmentos de tejido fueron procesados para microscopía óptica y electrónica de transmisión con resultados concluyentes para NH, desde 1987 hasta el 2009. Se excluyeron aquellos pacientes sin biopsias pulmonares obtenidas a cielo abierto o con resultados de biopsias no concluyentes para NH.

Microscopía óptica

El tejido pulmonar fue fijado en formalina al 10%, embebido en parafina, y coloreado con hematoxilina y eosina (H&E), tricrómico de Masson, ácido peryódico de Schiff,

Grocott y Ziehl-Neelsen. Todos los casos se cultivaron para BK y hongos.

Microscopía electrónica

Pequeños fragmentos de especímenes quirúrgicos de 3 mm de espesor fueron seccionados e inmediatamente fijados en formol buffer al 10% (tamponado) postfijados en tetraóxido de osmio al 2%, deshidratados en alcoholes crecientes y en óxido de propileno e incluidos en resinas epoxy. Cortes de una micra se tiñeron con azul de toluidina. Los cortes ultrafinos se contrastaron con acetato de uranilo y citrato de plomo y examinados con un microscopio electrónico de transmisión Hitachi-500.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos

El 60% de los pacientes eran de sexo masculino, la edad para el momento del diagnóstico osciló entre 27 y 77 años, con una media de 45 años (tabla 1). La manifestación clínica más frecuente fue disnea, de varios meses hasta un año de evolución (tabla 2). La radiografía de tórax mostró, en cada uno de los casos evaluados, un patrón reticular (50%), reticulonodular (40%) o nodular (10%), respectivamente. Las pruebas de funcionalismo pulmonar evidenciaron patrones restrictivo, obstructivo y mixto, con predominio del primero (tabla 3). El 50% de los pacientes tuvieron antecedentes epidemiológicos positivos, y 80% no refirieron antecedentes de tabaquismo. En ninguno de los pacientes se realizaron estudios de anticuerpos precipitantes específicos en el suero o en el lavado broncoalveolar. El 70% de los pacientes fueron sometidos a biopsia transbronquial, siendo el 30% de los casos no contributivo; mientras que en un 40% de los pacientes se evidenció alveolitis linfocítica.

Hallazgos morfológicos

Microscopía óptica: La evaluación histológica de las biopsias pulmonares mostró hallazgos cuyos patrones pueden ser englobados en dos grupos, según su valor para establecer el diagnóstico definitivo.² Siendo el primero de éstos, el constituido por los hallazgos que conforman la tríada diagnóstica: neumonía intersticial crónica en parches, más acentuada en la vecindad de los bronquiolos respiratorios; tapones fibrosos intrabronquiolares e intraalveolares (BOOP); y granulomas laxos, no necrotizantes, lo cual fue observado en el 40% de los casos estudiados (tabla 4).

En el 60% restante de los casos, se observó un patrón considerado altamente sugestivo constituido por neumo-

Tabla 1. Datos epidemiológicos de pacientes venezolanos con NH estudiados mediante microscopía óptica y electrónica de transmisión entre 1987 y 2009.

Número	Edad (años)	Sexo	Procedencia	Antecedentes ocupacionales	Hábitos tabáquicos
1	34	M	Caracas	NO	NO
2	44	F	Caracas	Auxiliar de historias médicas	NO
3	42	F	Caracas	NO	NO
4	77	M	Caracas	NO	NO
5	34	F	Caracas	NO	NO
6	27	M	Caracas	Empresa de aluminio	NO
7	48	F	Caracas	Asma/aerosoles	SÍ
8	40	M	Biscucuy (Edo., Trujillo)	Agricultura	SÍ
9	57	M	Caracas	No (ejecutivo)	NO
10	45	M	Caracas	Profesor de manualidades/aerosoles	NO
	M:45	M: 6 F: 5	Caracas (urbana): 90% Biscucuy (rural): 10%	Presente: 50%	Presente: 20%

NH: Neumonitis por hipersensibilidad.

Tabla 2. Cuadro clínico de pacientes venezolanos con NH estudiados mediante microscopía óptica y electrónica de transmisión entre 1987 y 2009.

Síntomas	No. pacientes	Frecuencia
Disnea	10	100
Tos	3	30
Fiebre	2	20
Pérdida de peso	2	20
Total de pacientes	10	

NH: Neumonitis por hipersensibilidad.

Tabla 3. Patrones de funcionalismo pulmonar de pacientes venezolanos con NH estudiados mediante microscopía óptica y electrónica de transmisión entre 1987 y 2009.

Patrón	No. pacientes	Frecuencia
Restrictivo	4	40
Obstructivo	1	10
Mixto	3	30
Sin alteración	2	20
Total de pacientes	10	100

NH: Neumonitis por hipersensibilidad.

nía intersticial crónica en parches, más acentuada en la vecindad de los bronquiolos respiratorios y cúmulos de histiocitos de aspecto epitelioides (tabla 4), los cuales se presentaron en pequeños grupos de localización peribronquiolar, y se caracterizaron por un núcleo de aspecto vesiculoso con abundante citoplasma de tipo espumoso.

Tabla 4. Patrones histológicos observados en los pacientes con NH mediante microscopía óptica.

Patrones histológicos	Frecuencia
<i>Tríada altamente sugestiva</i>	
- Neumonitis intersticial en parches con acentuación peribronquiolar	
- Bronquitis obliterante	
- Histiocitos epitelioides	60%
<i>Tríada de diagnóstico de certeza</i>	
- Neumonitis intersticial en parches con acentuación peribronquiolar	
- Bronquitis obliterante	
- Granulomas	40%

NH: Neumonitis por hipersensibilidad.

En todos los casos, la neumonía intersticial presentaba una alveolitis de predominio linfocítico, pero con importante presencia de macrófagos y plasmocitos. En los granulomas resaltaban células de tipo cuerpo extraño, con espacios vacíos (hendiduras de colesterol) y en ocasiones material birrefringente no identificable, de localizaciones intrabronquiolar y peribronquiolar (figura 1). Además de lo antes mencionado, se observaron otras características descritas para esta patología, como fibrosis intersticial leve a moderada y enfisema centrolobulillar.

Microscopía electrónica de transmisión: Los cortes de una micra de espesor, teñidos con azul de toluidina, confirmaron la presencia de una alveolitis linfocítica en todos los casos estudiados. Los cortes ultrafinos

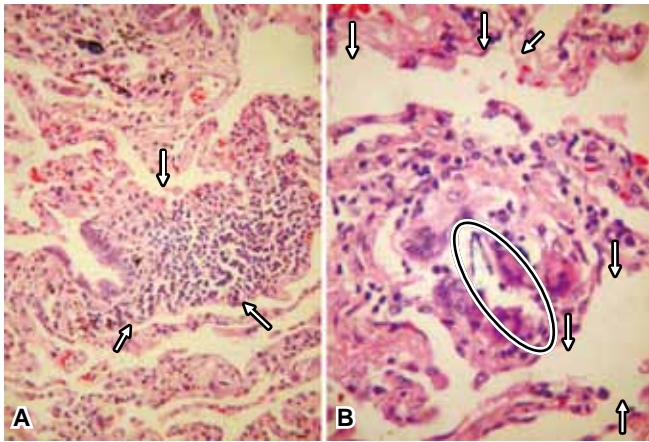


Figura 1. Coloración HE. Aumento x 400. **A)** peribronquiolitis linfoplasmocitaria (señalado con flechas): edema y congestión de septos interalveolares; **B)** granuloma laxo con hendidura de colesterol (rodeado en el círculo) y áreas de enfisema centroacinar en su periferia (señalado con flechas).

corroboraron los hallazgos descritos con la microscopía óptica. El intersticio alveolar estuvo edematizado y contenía células mononucleares (principalmente linfocitos, aunque también se observaron macrófagos, mastocitos, células plasmáticas y escasos eosinófilos) (figura 2).

Los linfocitos eran grandes, con prolongaciones citoplasmáticas en “forma de espejo” debido a la emisión de filopodios, los cuales establecían una amplia red de comunicaciones. Presentaban núcleos únicos, indentados, irregulares o convolutos, algunos con nucléolo prominente y cromatina gruesa. El citoplasma era denso e irregular, y contenía abundantes cisternas de retículo endoplásmico rugoso (RER) (figura 3).

Los histiocitos presentaban un núcleo aumentado de tamaño con membrana nuclear indentada y cromatina en grumos, mientras que en su citoplasma se pudieron apreciar abundantes lisosomas.

Los mastocitos eran más frecuentes en áreas ricas en colágeno y fibras elásticas. Los tapones fibrosos estaban constituidos por miofibroblastos dispuestos en un estroma laxo con colágeno disgregado. Se evidenciaron interacciones celulares entre los linfocitos y los macrófagos alveolares y entre estos últimos y los fibroblastos (figuras 4 y 5).

Los macrófagos también mostraban signos de actividad: núcleo grande indentado, RER muy desarrollado, citoplasma abundante con proyecciones que le permitían establecer interacciones con los linfocitos activos (figuras 2 y 4).

Los granulomas (40% de los casos estudiados) estaban constituidos por células gigantes multinucleadas con espacios claros, bien definidos en el citoplasma; algunos

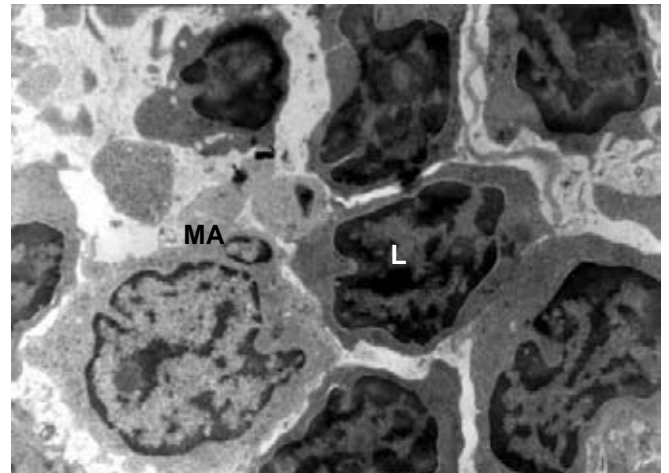


Figura 2. Microfotografía electrónica que muestra alveolitis macrófago-linfocítica. Aumento x 5, 000. MA: Macrófago alveolar; L: Linfocito. Tanto el macrófago como los linfocitos muestran signos de actividad (núcleo grande indentado, con citoplasma abundante con proyecciones citoplasmáticas), interactuando entre ellos mediante puentes intercelulares. Los linfocitos presentan, además, cromatina en grumos y nucléolo prominente.

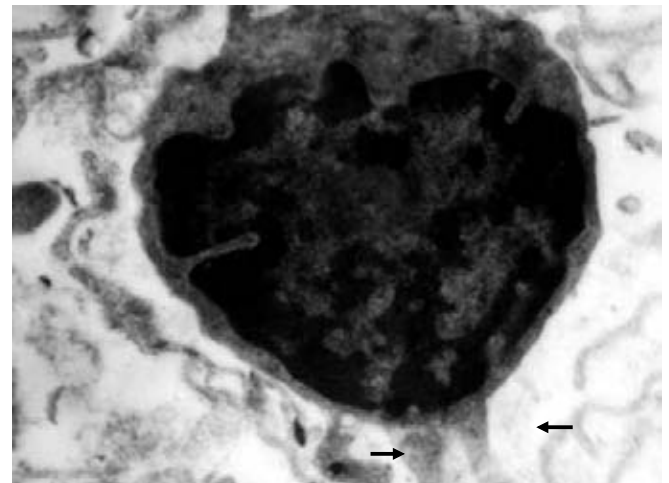


Figura 3. Microfotografía electrónica que muestra un linfocito activado. Aumento x 10,000. El linfocito presenta un núcleo convoluto e indentado con nucléolo prominente, cromatina en grumos y proyecciones citoplasmáticas de grandes longitudes en forma de espejo (señalado con flechas).

contenían material electrodenso y múltiples vesículas citoplasmáticas pequeñas con contenido finamente granular. Se observó, además, fibrosis intersticial con engrosamiento de la membrana basal, hiperplasia de neumocitos tipo II, y vasos capilares con endotelio fenestrado y reduplicación de la membrana basal (tabla 5).

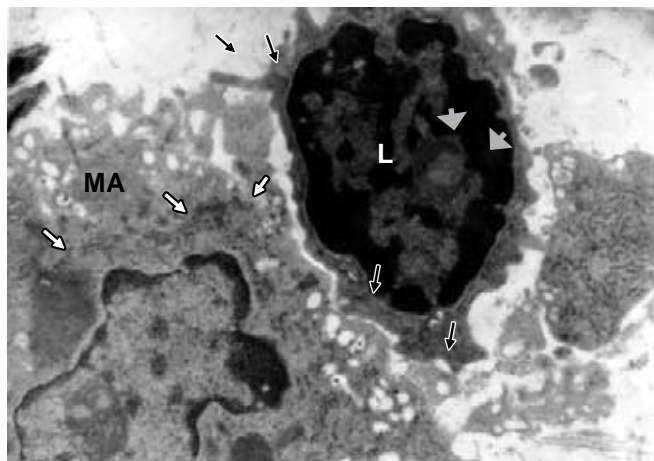


Figura 4. Microfotografía electrónica que muestra la interacción macrófago-linfocítica (señalada con flechas negras delgadas). Aumento x 8,000. MA: Macrófago alveolar; L: Linfocito. El macrófago presenta un citoplasma abundante con RER prominente (señalado con flechas blancas delgadas) y un núcleo indentado. En el linfocito resalta un nucléolo muy prominente (señalado con cabezas de flechas gruesas).

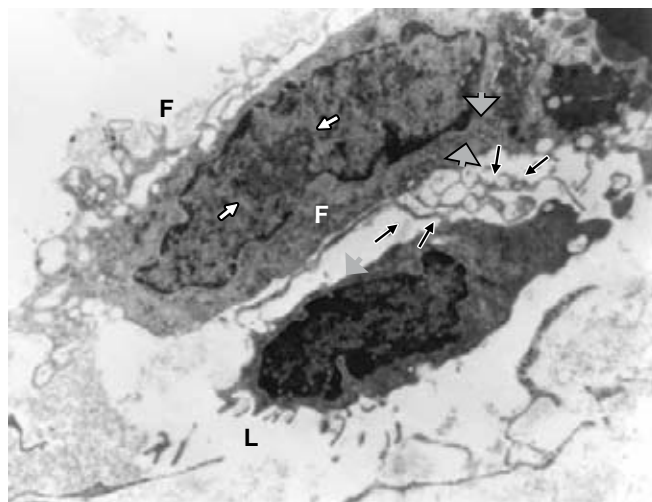


Figura 5. Microfotografía electrónica que muestra interacción fibroblasto-linfocítica (señalada con flechas negras delgadas). L: Linfocito; F: Fibroblasto. Aumento x 10,000. El fibroblasto muestra también signos de actividad: núcleo de gran tamaño con nucléolo prominente en su interior (señalado con flechas blancas delgadas) y un RER muy desarrollado (señalado con cabezas de flechas gruesas).

Tabla 5. Hallazgos ultraestructurales observados en los pacientes con NH mediante microscopía electrónica.

Hallazgos ultraestructurales	Frecuencia
Linfocitos	100%
<ul style="list-style-type: none"> Grandes con "forma de espejo" por la emisión de largos filopodios El citoplasma denso e irregular con RER prominente Núcleo único, indentado e irregular Nuécleolo prominente, con cromatina grumosa 	
Mastocitos	100%
<ul style="list-style-type: none"> Presentes en áreas con gran cantidad de colágeno y fibras elásticas 	
Macrófagos	100%
<ul style="list-style-type: none"> Citoplasma abundante con numerosos filopodios Núcleo grande indentado RER muy desarrollado 	
Miofibroblastos	
<ul style="list-style-type: none"> Dispuestos en el estroma laxo con colágeno disgregado que formaban los tapones fibrosos 	
Interacciones celulares	100%
<ul style="list-style-type: none"> Contacto entre las diferentes prolongaciones citoplasmáticas 	
Fibrosis intersticial	100%
<ul style="list-style-type: none"> Engrosamiento de la membrana basal Hiperplasia de neumocitos tipo II Vasos capilares con endotelio fenestrado Reduplicación de la membrana basal 	
Histiocitos epitelioides	100%
<ul style="list-style-type: none"> Núcleo aumentado de tamaño Membrana nuclear indentada Cromatina en grumos Citoplasma con abundantes lisosomas 	
Granulomas	40%
<ul style="list-style-type: none"> Constituidos por células gigantes multinucleadas con espacios claros bien definidos en el citoplasma, con material electrodensito y múltiples vesículas citoplasmáticas pequeñas con contenido granular 	

NH: Neumonitis por hipersensibilidad; RER: Retículo endoplásmico rugoso.

Correlación clínico-patológica

Todos los pacientes respondieron favorablemente a la terapia esteroidea. Una paciente tuvo regresión del cuadro clínico y de signos por imagen tras cambiar de ocupación. Un paciente, profesor de manualidades con un patrón restrictivo severo, presentó en el postoperatorio inmediato un neumotórax bilateral con insuficiencia respiratoria irreversible que lo condujo a la muerte. No se le practicó autopsia. El 60% de los pacientes permanecieron en consultas de control durante un período comprendido entre seis meses y dos años. Dos pacientes aún permanecen bajo control.

DISCUSIÓN

En la presente serie, la evaluación morfológica de las biopsias pulmonares a cielo abierto coincide con los hallazgos descritos en la literatura para los estadios crónicos de la enfermedad.^{3,4} Al microscopio de luz se observó de manera característica: alveolitis linfocítica peribronquiolar (“en parches”) con fibrosis mínima, granulomas laxos sin necrosis y con hendiduras de colesterol, enfisema centrolobulillar, bronquiolitis obliterante y focos de neumonía obstructiva.^{2,3,6} Al microscopio electrónico fueron observados fundamentalmente: linfocitos con núcleos grandes, convolutos con nucléolo prominente; tapones fibrosos intraalveolares constituidos por miofibroblastos y fibroblastos; células gigantes con abundantes vesículas citoplasmáticas y contenido granular fino, colágeno, capilares con endotelio fenestrado y reduplicación de la membrana basal, hiperplasia de neumocitos tipo II, y metaplasia bronquiolar del epitelio alveolar.^{4,5,7-9} Estos hallazgos aunque inespecíficos, son bastante característicos como para identificar un patrón histológico de dicha patología que permita diferenciarla de otras enfermedades intersticiales difusas. Coleman *et ál*³ enfatizan en su serie de casos que los hallazgos histológicos son lo suficientemente característicos como para que el patólogo pueda sugerir el diagnóstico. Forst *et ál*⁶ sugieren que la tríada constituida por neumonitis linfocítica con acentuación peribronquial, granulomas no necrotizantes y bronquiolitis obliterante con neumonía obstructiva es diagnóstica. La presencia de peribronquiolitis linfocítica con distribución en parches y granulomas no necrotizantes o cúmulos de histiocitos epitelioideos es altamente sugestiva y de gran posibilidad la presencia de neumonía intersticial en parche con predominio linfocítico con BOOP o acentuación peribronquiolar. Kawanami *et ál*⁴ sostienen que la sumatoria de los hallazgos obtenidos con los microscopios óptico y electrónico permiten considerar a la NH como una enfermedad única.

Esta afirmación es realmente importante, ya que existe un número considerable de casos sin antecedentes epidemiológicos evidentes,³ tal como pudo comprobarse en esta serie. Al sugerir el diagnóstico sobre bases morfológicas, el clínico siente la necesidad de profundizar la investigación epidemiológica de la enfermedad; ejemplo de ello, es el llamado síndrome del edificio enfermo, frecuente en las grandes ciudades y asociado a diversos factores como ventilación mecánica inadecuada y contaminada.¹⁰⁻¹³

Hay que dejar bien claro que aunque la patología puede ser determinante en la fase crónica de la enfermedad, siempre en el diagnóstico definitivo la participación del equipo médico constituido por clínicos, radiólogos y patólogos es fundamental para determinar la fuente de contaminación, y así poder ser efectivos en el control de la NH. Todos nuestros casos estudiados con microscopía óptica y electrónica tuvieron un patrón altamente sugestivo de NH, los casos que presentaron granulomas fueron considerados diagnósticos, todos presentaron coloraciones especiales y cultivo porque en nuestro medio, las enfermedades granulomatosas infecciosas son muy frecuentes y son muy importantes en el diagnóstico diferencial de esta entidad. Todos los casos fueron sometidos a discusión clínico-patológica.

Por lo general, esta enfermedad cursa con un buen pronóstico, ya que la recuperación de los pacientes se asocia con la eliminación de los factores precipitantes.¹⁻³ Vale la pena señalar que sólo un paciente del presente estudio era agricultor, mientras que los restantes provenían de la ciudad.

Curiosamente, se ha señalado en relación con el cigarrillo, que los pacientes no fumadores son más sensibles a esta patología que los pacientes fumadores,¹⁴ tal como fue constatado en la presente serie.

Los hallazgos morfológicos de la NH confirman los estudios inmunológicos descritos en modelos experimentales y humanos.^{15,16} En la presente serie la alveolitis predominante fue linfocítica, lo cual coincide con las observaciones de Crystal *et ál*.^{17,18} La alveolitis es considerada como un signo de actividad de la enfermedad, y debe tomarse en cuenta para el pronóstico.¹⁹ Observaciones sobre la inmunopatogenia de este trastorno señalan que el antígeno, una vez inhalado, debe presentar ciertas características en cuanto a tamaño y forma para poder alcanzar las vías aéreas pequeñas.

Posteriormente, el antígeno es captado por el macrófago alveolar, el cual lo procesa y presenta al linfocito alveolar, y dependiendo de la integridad de los mecanismos reguladores del sistema inmune se produce una respuesta efectiva o inefectiva. La lesión del tejido desencadena una respuesta de hipersensibilidad, de

allí que diversos autores señalan que la NH constituye una enfermedad inmunológica propia del pulmón en la que coexisten una reacción de hipersensibilidad tipo III por depósito de inmunocomplejos y una reacción tipo IV mediada por células.^{2,15,16} Sin embargo, en esta entidad nunca se ha descrito la vasculitis, cosa que tampoco fue observada en este estudio; no obstante, la microscopía electrónica de transmisión permitió evidenciar interacciones celulares de los linfocitos con macrófagos alveolares y fibroblastos.

En esta serie, tan sólo un 40% de los pacientes presentaron granulomas, lo cual coincide con los hallazgos de Kawanami *et ál*⁴ y con las observaciones de diversos autores que sostienen que los granulomas son propios de la fase aguda, regresan en algunos meses y son reemplazados por un infiltrado linfocitario, por lo que en la fase crónica de la enfermedad pueden ser escasos o nulos.⁶ Siempre la presencia del granuloma sugiere actividad.

El diagnóstico diferencial de la NH debe realizarse con aquellas enfermedades intersticiales que contengan uno o más de los cambios histológicos de la alveolitis alérgica extrínseca e incluyen: neumonía intersticial usual, neumonía intersticial linfoidea, infecciones granulomatosas y sarcoidosis.^{2-4,17,18} En la neumonitis intersticial usual existen cambios histológicos heterogéneos, la fibrosis es más severa, existen áreas en panal de abejas y la alveolitis es neutrofílica. En la neumonitis intersticial linfocitaria, el infiltrado linfocítico es más severo, de distribución uniforme y distorsiona los alvéolos; no se observa BOOP. En las infecciones granulomatosas, los granulomas son compactos, pueden tener necrosis caseosa o supurativa, se pueden observar focos de necrosis dispersos. El tejido evaluado siempre debe cultivarse y deben practicarse coloraciones especiales para descartar agentes patógenos. En la sarcoidosis, los granulomas están bien definidos, curan por hialinización y siguen el trayecto de los vasos linfáticos y del árbol broncovascular, además, el infiltrado intersticial no es tan severo,² pero puede observarse afectación ganglionar y de otros órganos.

En el presente trabajo, los hallazgos morfológicos fueron corroborados por los clínico-radiológicos. La evolución fue satisfactoria en todos los casos, excepto en el paciente que falleció en el postoperatorio inmediato. Probablemente, este paciente estuvo expuesto, previo a su ingreso, a un nuevo agente agresor que precipitó la severidad del cuadro.¹ De acuerdo con Selman *et ál*,¹ la evolución de la NH en su fase crónica es difícil de predecir y, en general, los factores pronósticos no se conocen con precisión. De nuestros casos, una paciente tuvo regresión de sus síntomas al cambiar de trabajo.

CONCLUSIONES

Histológicamente en todos los casos se pudo apreciar una neumonitis intersticial crónica en parches, alveolitis linfocítica, tapones fibrosos intrabronquiolares e intraalveolares, fibrosis intersticial, enfisema centrolobulillar y neumonía obstructiva, por lo cual, pueden ser considerados como hallazgos constantes en esta patología y, por lo tanto, útiles en su diagnóstico en fase crónica y en menor medida la presencia de granulomas; lo cual establece el diagnóstico de certeza que fue observado en el 40% de los pacientes, siendo más característicos de la fase aguda y pudiendo, además, en muchos casos presentar regresión en estadios más tardíos. Así, estos hallazgos morfológicos son lo bastante característicos como para poder hablar de un patrón histológico de esta patología que pueden ayudar al clínico en el diagnóstico de esta entidad.

En el presente estudio, la mayoría de los pacientes provenían del medio urbano (90%), lo cual refuerza lo observado en los últimos tiempos, a diferencia de lo que se creía años atrás cuando se describía a la NH como una enfermedad de predominio rural.

En el estudio ultraestructural, los linfocitos mostraron núcleos grandes y convolutos, células gigantes multinucleadas, tapones fibrosos intraalveolares, hiperplasia de neumocitos tipo II, vasos capilares con endotelio fenestrado y reduplicación de membrana basal e interacción entre linfocitos y macrófagos alveolares, lo cual también coincidió con lo reportado en la literatura internacional, corroborando la similitud de los procesos fisiopatológicos de los pacientes venezolanos con NH crónica con los otros en otras partes del mundo.

Los hallazgos de microscopía óptica pueden establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad en muchos de los casos, mientras que en otros son de gran utilidad para indicar una alta probabilidad, que en presencia de una clínica y antecedentes epidemiológicos compatibles pueden confirmar y llegar a establecer el diagnóstico de NH.

Por otro lado, la microscopía electrónica a pesar de corroborar los resultados histológicos obtenidos mediante microscopía óptica, no aportó información de utilidad diagnóstica que no hubiese sido previamente obtenida por la histología convencional, por lo tanto, no consideramos fuera de utilidad en el diagnóstico.

En conclusión, aunque las características HU de la NH parecen variar de acuerdo con su duración y severidad, un cuidadoso análisis morfológico, mediante microscopía óptica y electrónica de transmisión permite no sólo reconocer los estadios patológicos avanzados de la enfermedad, sino que además facilita su diferenciación de otras enfermedades pulmonares intersticiales.

El diagnóstico definitivo siempre debe establecerse en conjunto entre el clínico, el radiólogo y el patólogo.

Agradecimientos:

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (CDCH) por el financiamiento para la realización del presente estudio, sin el cual no hubiese sido posible. Proyecto número CDCH 09 637 506.

REFERENCIAS

- Selman M, Chapela R, Raghu G. *Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies*. Semin Resp Med 1993;14:353-364.
- Forst LS, Abraham J. *Hypersensitivity pneumonitis presenting as sarcoidosis*. In: Katzenslein AL, Askin F, editors. *Surgical pathology of non neoplastic lung disease. Major problems in pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1990:168-213.
- Coleman A, Colby TV. *Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis*. Am J Surg Pathol 1988;12:514-518.
- Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacronique JG, Ferrans VJ, Crystal RG. *Hypersensitivity pneumonitis in man. Light-and electron-microscopic of 18 lung biopsies*. Am J Pathol 1983;110:275-289.
- Basset F, Ferrans VJ, Soler P, Takemura T, Fukuda Y, Crystal RG. *Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders*. Am J Pathol 1986;122:443-461.
- Parkes WR. *An approach to the differential diagnosis of asbestosis and non-occupational diffuse interstitial pulmonary fibrosis*. In: Parkes WR, editor. *Occupational lung disorders*. 3rd ed. Oxford: Bultterworth-Heinemann; 1994:505-535.
- Kuhn C, McDonald JA. *The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis*. Am J Pathol 1991;138:1257-1265.
- Kawanami O, Ferrans VJ, Roberts WC, Crystal RG, Fulmer JD. *Anchoring fibrils. A new connective tissue structure in fibrotic lung disease*. Am J Pathol 1978;92:389-410.
- Burke GW, Carrington CB, Strauss R, Fink JN, Gaensler EA. *Allergic alveolitis caused by home humidifiers. Unusual clinical features and electron microscopic findings*. JAMA 1977;238:2705-2708.
- Apter A, Bracker A, Hodgson M, Sidman J, Leung WY. *Epidemiology of the sick building syndrome*. J Allergy Clin Immunol 1994;94(2 Pt 2):277-288.
- Brooks SM. *Host susceptibility to indoor air pollution*. J Allergy Clin Immunol 1994;94(2 Pt 2):344-351.
- Seltzer JM. *Building-related illness*. J Allergy Clin Immunol 1994;94(2 Pt 2):351-361.
- Salvaggio JE. *Inhaled particles and respiratory disease*. J Allergy Clin Immunol 1994;94(2 Pt 2):304-309.
- King TE Jr. *Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*. Clin Chest Med 1993;14:693-698.
- Patterson R, Harris KE. *Interstitial lung disease due to inhaled organic dusts*. Chest 1991;100:243-245.
- Stankus RP, deShazo RD. *Hypersensitivity pneumonitis*. In: Schwarz M, King T, editors. *Interstitial lung disease*. Philadelphia: Decker; 1988:111-121.
- Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW. *Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy*. Am J Med 1981;70:542-568.
- Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. *Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract (first of two parts)*. N Engl J Med 1984;310:154-166.
- Keogh BA, Crystal RG. *Alveolitis: the key to the interstitial lung disorders*. Thorax 1982;37:1-10.

✉ Correspondencia:

Adrián J. Da Silva-De Abreu.
Urb. Playa Grande, Av. Norte, entre calles 5 y 6,
edificio Vallarta, piso 8, apartamento 8D. Parroquia
Raúl Leoni, Edo. Vargas, Venezuela. Teléfonos (0058)
412 614 28 61/212 352 30 22/212 351 38 70
Correo electrónico: ajluso@hotmail.com;
ajluso1@gmail.com

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.