



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

**Frecuencia de quistes pulmonares en tomografía computada  
de alta resolución en la alveolitis alérgica extrínseca  
por antígeno aviario subaguda y crónica**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

N E U M O L O G I A

P R E S E N T A :

DRA. GIOVANNA LIZBETH CUAPANTECA DÍAZ

TUTOR: DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA

CO-TUTORES: DR. JOSÉ GUILLERMO CARRILLO RODRÍGUEZ  
DRA. TERESA DE JESÚS SUÁREZ LANDA



MEXICO D.F. SEPTIEMBRE 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Fernando Cano Valle**

**Director General**

**Dra. María Sonia Meza Vargas**

**Profesor Titular del curso de Neumología**

**Dr. José de Jesús Villalpando Casas**

**Director de Enseñanza**

**Dr. Jorge Salas Hernández**

**Subdirector de Enseñanza Médica**

**Dra. Renata Báez Saldaña**

**Jefe del departamento de Posgrado**

**Dra. Mayra Edith Méjia Ávila**

**Tutor de Tesis**

**Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez**

**Co-Tutor de Tesis**

**Dra. Teresa de Jesús Suárez Landa**

**Co-Tutor de Tesis**

En memoria de mis abuelos

A mi madre por los años de paciencia, estímulo y cariño, y  
por orientar mi camino

A Mauricio por su cariño, apoyo y comprensión en los años  
de mi ausencia

A Xchel y Dafne quienes con sus risas y travesuras llenan de  
alegría mi vida

Con inmensa gratitud a Dios

Al INER por abrirme sus puertas hacia el conocimiento

A quienes hicieron posible este trabajo; Dra. Mayra Edith Mejía Ávila y Dr. José Guillermo Carrillo Rodríguez, por las horas de paciencia y actitud de enseñanza

Por el excelente trabajo en las imágenes del estudio histopatológico al Dr. Miguel O. Gaxiola Gaxiola

A mis amigos por sus incontables muestras de afecto y apoyo incondicional

Y sin olvidar, a mis pacientes

¿Quiénes seríamos sin ellos?

## **CONTENIDO**

Introducción	7
Justificación	10
Hipótesis	11
Objetivo	11
Material y métodos	12
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	15
Resultados	16
Discusión	19
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Tablas	25
Gráficas	32
Imágenes histopatológicas	35
Imágenes Tomográficas	38

## INTRODUCCIÓN:

La Neumonitis por hipersensibilidad (**NH**) también conocida como alveolitis alérgica extrínseca (**AAE**), es una enfermedad que representa a varios desórdenes pulmonares, mediada inmunológicamente y relacionada a la inhalación repetitiva de antígenos finamente dispersos en el ambiente con sensibilización a los mismos; estos antígenos engloban a una amplia cantidad de partículas orgánicas, como son proteínas de aves o mamíferos, hongos, bacterias termofílicas y compuestos químicos volátiles y no volátiles de peso molecular bajo (**tabla 1**). Así la AAE es un síndrome que representa a un grupo heterogéneo de enfermedades intersticiales que presentan múltiples formas clínicas (**aguda, subaguda y crónica**) y pueden evolucionar a daño pulmonar irreversible, lo cual dependerá de varios factores, incluyendo la cantidad y duración de la exposición antigénica, la naturaleza del polvo inhalado y la respuesta del huésped, esta última provoca una reacción inmunopatológica difusa tanto a nivel de la vía aérea como en el parénquima pulmonar <sup>1, 2</sup>. De acuerdo al estudio de Coleman et al. <sup>3</sup> los hallazgos histopatológicos en la forma aguda de la AAE se caracteriza por una infiltración intersticial por múltiples células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos) y en los espacios alveolares podemos hallar exudado proteináceo amorfo, edema y hemorragia; en cambio en las formas subaguda y crónica, la AAE presenta como característica histológica distintiva una neumonitis granulomatosa intersticial de distribución bronquiolocéntrica (**imagen histopatológica 1**) <sup>3</sup>. Reyes N et al. <sup>4</sup> menciona que la vía aérea pequeña se halla

usualmente afectada, por lo que es frecuente encontrar agregados linfoides peribronquiales y en ocasiones hiperplasia de folículos linfoides; sin embargo, las alteraciones bronquiales van a variar dependiendo del agente causal, así en el pulmón del granjero se observa una bronquiolitis obliterante de tipo proliferativo<sup>4</sup>; a diferencia Pérez-Padilla et al.<sup>5</sup> describe que la afección bronquial relacionada a los criadores de palomas presentan un exudado organizado intraluminal compuesto por fibroblastos, una matriz de mucopolisacáridos y células inflamatorias crónicas; donde se observan grados variables de inflamación y fibrosis peribronquial, con hipertrofia del músculo liso y disminución extrínseca de la vía aérea lo que produce un cuadro histopatológico sugestivo de una bronquiolitis constrictiva.<sup>5</sup>

Las anomalías radiológicas que se observan en la AAE son muy similares independientemente del agente causal; debido a que la tomografía computada de alta resolución (TCAR) es más sensible en la detección de todas estas alteraciones parenquimatosas se ha mejorado su descripción, desde el punto de vista de la TCAR encontramos que las imágenes muestran diferencias de acuerdo a la etapa de la enfermedad como se muestra en la **Tabla 2**<sup>6,7</sup>, aunque los hallazgos típicos en las formas subagudas incluyen opacidad en vidrio despolido en forma difusa o en parches, pequeños nódulos centrilobulillares, o ambos; y en las formas crónicas se presenta principalmente datos de fibrosis, pero es frecuente hallar datos de enfermedad activa sobrepuesta. Debido a la frecuente afección bronquial que existe en esta entidad, es común observar datos de atrapamiento aéreo (**TCAR1**) hasta en el 86% de los casos de AAE, en donde la TCAR se caracterizará por disminución en la atenuación pulmonar que en las tomas



espiratorias se acentúa esta imagen de atrapamiento aéreo (**TCAR 2**) como se describe en varios estudios en esta entidad <sup>7,8,9</sup>; en forma menos común se ha descrito la presencia de espacios aéreos quísticos, en ausencia de fibrosis o enfisema acompañante, y recientemente fue reportado por Franquet et al. <sup>10</sup> la presencia de quistes pulmonares en las formas subagudas de la AAE hasta en el 13% de los casos, donde se ha considerado que el posible origen de los mismos son resultado de la obstrucción parcial a nivel bronquiolar por el infiltrado linfocítico peribronquiolar; pero se ha visto que la prevalencia de estos quistes en la AAE es considerablemente menor a la observada en la neumonía intersticial linfoidea (NIL), en donde Johkoh et al <sup>11</sup> han observado la presencia de estos hasta en el 68% de los casos con NIL, lo cual podría estar relacionado con el infiltrado linfocitario peribronquiolar mas intenso observado en esta entidad, así mismo podemos observar la presencia de una opacidad en vidrio despulido en forma difusa ó pequeños nódulos broncocéntricos; sin embargo, a pesar de las lesiones bronquiolares mas intensas en la NIL es raro observar una imagen de perfusión en mosaico como lo describe Desai et al. <sup>12</sup> contrario a lo que se observa en los casos de AAE descrita por Hansell et al. <sup>8</sup>

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Las anomalías radiológicas en la AAE son similares independientemente del agente causal; la tomografía computada de alta resolución (TCAR) es muy sensible en la detección de las alteraciones parenquimatosas; el 13% de los casos presentan quistes, y el posible origen es el resultado de la obstrucción por el infiltrado linfocítico peribronquiolar.

**JUSTIFICACIÓN:** La presencia de quistes se ha descrito en varias enfermedades intersticiales, siendo la AAE una de ellas; esto no ha sido descrito en nuestro instituto. Además es importante evaluar si existe o no asociación entre quistes e histología, y el conocer las diferencias en el comportamiento clínico funcional de estos casos.

**HIPÓTESIS:** La presencia de quistes por TCAR en la AAE va en relación a mayor alteración funcional y por consiguiente a un incremento en la mortalidad.

**OBJETIVO:** Describir la prevalencia, las condiciones funcionales y la mortalidad de los pacientes con quistes por TCAR, en la AAE subaguda y crónica por antígeno aviario en nuestro medio.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio de cohorte retrospectivo, 252 casos evaluados de 1996 al 2006. La TCAR se evaluó por un neumólogo con formación y experiencia radiológica, cegado a la información clínica, en base a 3 condiciones: 1) presencia o ausencia de imágenes quísticas; 2) evaluación cuantitativa (número de quistes); 3) característica predominante: inflamatoria o fibrótica. Se dividió la población en dos grupos; el grupo uno sin y grupo dos con lesiones quísticas; y se subdividieron al número de quistes, el grupo 2a dos o menos y el grupo 2b más de dos. El 30% tenía biopsia pulmonar, se dividió el hallazgo histológico en patrón clásico ó no clásico. Los datos recabados se vaciaron en una hoja de captura, se analizaron de acuerdo al tipo y distribución de las variables; se compararon los grupos usando las pruebas de T de Student,  $X^2$ , U de Mann - Whitney, y para las correlaciones prueba de Pearson y Spearman, se consideró una  $p \leq 0.05$  a dos colas como significativa. La mortalidad se analizó con el método de Kaplan-Meier, prueba de Log Rank y regresión de Cox.

**RESULTADOS:** La cohorte revisada fue de 436 casos, seleccionándose 252; las características demográficas para el grupo en general se muestran en la tabla 5. La TCAR mostró un patrón inflamatorio en 124/252 (49%) y fibrótico en 128/252 (51%); la presencia de quistes en 95/252 (38%), se observó quistes y patrón inflamatorio 37/124 casos (30%), en el fibrótico 58/128 casos (45%); con  $p = 0.014$ ; la evaluación cuantitativa de los quistes, más de dos quistes e inflamación en 20/124 casos (16%), y en el fibrótico fue de 49/128 casos (38%), con  $p < 0.0001$ . El patrón histológico y quistes, en el clásico fue 11/40 (28%) casos, y el no clásico fué de 13/37 (35%) casos, sin diferencia significativa con  $p = 0.623$ .

La sobrevida de acuerdo a la presencia o no de quistes en forma cualitativa y cuantitativa, no mostró diferencias en el comportamiento de los casos; para quistes se encontró HR 1.3 IC 95% 0.64 - 2.77 con  $p = 0.43$ , y para el número de quistes el HR fué de 0.99 IC 95% 0.98 - 1.0 con  $p = 0.66$ . En cambio cuando se comparó el tipo de patrón por TCAR (inflamatorio versus fibrótico) la diferencia fué estadísticamente significativa, donde la probabilidad de muerte se observa para el patrón fibrótico en comparación al inflamatorio, HR de 2.7 con IC 95% de 1.27 a 5.87, y  $p = 0.01$ .

**DISCUSIÓN:** Los quistes en la AAE por palomas fué del 38%, dato que se encuentra superior a lo reportado; al separar por inflamación versus fibrosis, la presencia de quistes se modifica en forma significativa con  $p = 0.014$ . Encontrándose un mayor número de ellos, sobre todo en los casos con fibrosis con  $p < 0.0001$ . Las imágenes quísticas y el patrón histológico no mostraron asociación lo que hace pensar que los quistes en esta entidad son un dato relacionado probablemente más a cronicidad y no al tipo de lesión histopatológica presente. No encontramos impacto en la sobrevida y quistes; pero si al patrón fibrótico, que incrementa la mortalidad significativamente en la AAE, dato semejante a lo previamente descrito por Pérez Padilla et al., a través de estudio morfológico, en donde tener una TCAR fibrótica incrementa el riesgo de morir (HR de 2.7 en esta entidad IC 95% 1.27 a 5.87) con  $p = 0.01$ .

**CONCLUSIONES:** La presencia de quistes en AAE al momento del diagnóstico es del 38%; la presencia de quistes cualitativa y cuantitativa es mas frecuente en presencia de un patrón fibrótico. La presencia de quistes y su número, no influyen en la mortalidad de los pacientes con AAE. Las imágenes quísticas son un dato que se relaciona en la AAE a cronicidad. La mortalidad de la AAE se encontró más en relación a la presencia de patrón fibrótico lo que concuerda con datos previamente publicados mediante histopatología en biopsia pulmonar.

## **HIPÓTESIS:**

La presencia de lesiones quísticas por imagen de TCAR en los pacientes con AAE va en relación a una mayor alteración de la función pulmonar y por consiguiente a un incremento en la mortalidad.

## **OBJETIVO:**

Describir la prevalencia, las condiciones funcionales y la mortalidad de los pacientes que presentan lesiones quísticas por TCAR, en la AAE subaguda y crónica por antígeno aviario en nuestro medio.

## JUSTIFICACIÓN:

Existen varias enfermedades intersticiales difusas (EID) en donde la presencia de quistes pulmonares son el hallazgo de imagen característicos de estas entidades (**Tabla 3**)<sup>13</sup>. Recientemente se ha descrito este hallazgo de imagen en la AAE, dato que solo se observa en una pequeña proporción de los pacientes aunque es frecuente observar los datos de atrapamiento aéreo; sin embargo, esto va en relación al tipo de antígeno causal. Debido a que la AAE es una de las entidades mas frecuentes en nuestro medio, y sobre todo la relacionada a antígeno aviario, donde se ha reportado que la frecuente afección bronquiolar tiene un comportamiento semejante a la bronquiolitis constrictiva; consideramos que los datos de la obstrucción bronquiolar pueden estar mas relacionados a presentar atrapamiento aéreo y lesiones quísticas que lo reportado por otros autores<sup>10</sup>, lo cual no se ha descrito previamente en nuestro instituto; por otra parte las correlaciones entre imagen y patología se han descrito poco debido a que muchos casos no tienen estudio histopatológico por la poca frecuencia de biopsia en estos casos; sin embargo, en nuestra cohorte contamos con biopsia pulmonar en por lo menos una tercera parte de los sujetos, de los cuales los hallazgos histopatológicos están disponibles y podemos evaluar si existe o no una asociación entre la presencia de imágenes quísticas o su número detectadas a través de TCAR y el patrón en la biopsia pulmonar por lo que es importante contar con estas correlaciones entre imagen e histopatológica, imagen y pruebas de función pulmonar, incluso imagen y evolución clínica de los pacientes con AAE subaguda y crónica.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio de cohorte retrolectivo en el cual se revisaron los expedientes clínico radiológicos de los pacientes con diagnóstico de AAE por antígeno aviario. Diagnóstico realizado por consenso en la clínica de enfermedades intersticiales difusas del pulmón de acuerdo a criterios de Selman M<sup>14</sup> (**tabla 4**) El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), se seleccionaron 252 casos evaluados en la clínica de enfermedades intersticiales en el periodo comprendido de 1996 al 2006, que contaron con TCAR en su expediente. Se recolectaron datos demográficos (edad, sexo) datos de función respiratoria (CVF, VEF<sub>1</sub>, Rel. VEF<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> reposo, SaO<sub>2</sub> ejercicio), tiempo de evolución, presencia de tabaquismo y las TCAR.

Las TCAR fueron revisadas por un neumólogo con formación y experiencia radiológica para determinar imágenes de lesiones quísticas. El 40 % de las TCAR se evaluaron en dos ocasiones con una diferencia de tiempo mínima de 4 semanas, el evaluador fue cegado a la información clínica; siendo la concordancia de kappa: 0.74.

En la interpretación de la TCAR, se establecieron 3 condiciones: 1) presencia o ausencia de imágenes quísticas; 2) evaluación cuantitativa de estas imágenes en la TCAR (número de quistes); 3) se determinó la característica predominante: inflamatoria o fibrótica.

En base a lo anterior se dividió a la población de pacientes con AAE en dos grupos; el grupo **uno** el cual presenta imagen de AAE sin lesiones quísticas en la TCAR y el grupo **dos** el cual presenta imágenes de AAE e imágenes de lesiones quísticas, además todos los casos con imágenes quísticas se subdividieron en relación al número de quistes presentes para lo cual se decidió tomar como valor de separación el promedio que se obtuvo, el cual fue de dos quistes, en donde el grupo **2a** correspondió a dos o menos lesiones quísticas y el grupo **2b** más de dos lesiones quísticas.

Se clasificaron las imágenes quísticas evaluándose en base a criterios establecidos en el estudio de Tomas Franquet determinados por TCAR definidos en el glosario de la sociedad de Fleischner como imágenes circunscritas, llenas de aire, de pared fina, bien definida, con diámetro mayor a 5mm, excluyéndose para la lectura las áreas de panal de abeja (**TCAR 3**).

En aquellos casos que contaron con LBA se tomaron en cuenta los valores porcentuales de la celularidad bronquioloalveolar para evaluar características de la misma en relación a los hallazgos clínicos y de TCAR; por otra parte en el 30% de los casos que contaban con biopsia pulmonar se decidió dividirlos en base al hallazgo histológico del morfológico en patrones, definiéndose el primer grupo a aquellos casos con patrón clásico de AAE, en donde se encontró una neumonitis intersticial linfocítica de predominio bronquiolocéntrico, con granulomas mal formados, y células gigantes con cristales de colesterol (**imagen histopatológica 2**); si los hallazgos histológicos mostraban datos sugestivos de una neumonitis por hipersensibilidad más otro tipo de característica se le denominó como patrón no clásico (patrón de neumonía intersticial usual, patrón de neumonía intersticial

inespecífica, patrón de neumonía organizada con bronquiolitis obliterante, patrón mixto, y patrón de fibrosis intersticial centrada a la vía aérea) (***imagen histopatológica 3***).

Los datos recabados se vaciaron en una hoja de captura de datos. Se analizaron los datos de acuerdo al tipo y distribución de las variables; para las variables categóricas y ordinales se utilizaron frecuencias relativas, para las variables numéricas continuas o discretas se utilizaron promedios, rango y desviación estándar como medidas de tendencia central y de dispersión; se compararon los grupos con prueba T de Student para variables continuas con distribución paramétrica; para variables no paramétricas se utilizó la U de Mann – Whitney, y para variables categóricas, la de  $X^2$ . Se consideró una  $p \leq 0.05$  a dos colas como significativa. Para las correlaciones se usó la prueba de Pearson y Spearman.

La mortalidad se analizó con el método de Kaplan-Meier, prueba de Log Rank y regresión de Cox.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Se incluyeron todos los casos con diagnóstico por consenso de AAE en la clínica de enfermedades intersticiales del pulmón, INER.
2. Casos de AAE que contaran con TCAR de tórax al momento de su diagnóstico.
3. Casos de AAE que contaran con expediente clínico, historia inicial, consultas subsecuentes, y pruebas de función pulmonar.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Se excluyeron todos los pacientes que cursaron con otro tipo de EDPP o aquellos en los que hubo duda en el diagnóstico definitivo.
2. Todos los casos de AAE en los que no se logró obtener o que no contaban con TCAR al momento del diagnóstico.



## RESULTADOS:

Se revisaron los casos de AAE en control en la clínica de fibrosis pulmonar del INER de los últimos 10 años, la cohorte revisada fue de 436 casos, seleccionándose para este estudio solo 252 que contaban al momento de la revisión con TCAR basal, excluyéndose 184 casos; las características demográficas para el grupo en general (**tabla 5**) mostró una edad promedio de  $47\pm 13$  años, siendo 224 casos del género femenino (89%) y el resto fueron del género masculino 28 casos (11%), con una relación hombre:mujer de 1:8. La evolución del padecimiento antes de la primer consulta fue de  $32\pm 42$  meses (rango de 1 a 264 meses), solo presentaron tabaquismo el 20% (50/252) del grupo, las pruebas de función pulmonar con patrón restrictivo: la CVF de  $56\pm 33\%$ , VEF<sub>1</sub> de  $58\pm 19\%$ , y relación VEF<sub>1</sub>/CVF del  $90\pm 14\%$ , el análisis de los gases arteriales mostró en general hipoxemia en reposo: PaO<sub>2</sub> de  $52\pm 11$  mmHg, PaCO<sub>2</sub> de  $35\pm 9$  mmHg, Saturación de oxígeno en reposo de  $87\pm 8\%$  la cual empeoro al ejercicio cayendo a  $72\pm 12\%$ , el lavado bronquioloalveolar mostró: linfocitos  $52\pm 23\%$ , macrófagos  $45\pm 22\%$ , neutrófilos  $1\pm 3\%$  y eosinófilos  $2\pm 4\%$ ; se encontró que 77/252 (30%) de los casos tenían biopsia pulmonar con estudio histopatológico, que de acuerdo a la evaluación de la misma se agruparon en aquellos que tenían patrón clásico el 52% (40/77) y patrón no clásico el 48% (37/77).

Las lecturas de TCAR mostraron un patrón predominantemente inflamatorio en 124/252 (49%) y fibrótico en 128/252 (51%); encontrándose la presencia de quistes en 95/252 (38%), al relacionar la presencia de quistes de acuerdo al tipo

de patrón en la TCAR, observamos que para el patrón inflamatorio 37/124 casos (30%) presentaban imágenes quísticas, mientras el patrón fibrótico 58/128 casos (45%) contaban con esta lesión; la mayor frecuencia de imágenes quísticas en el patrón fibrótico fue estadísticamente significativa con una  $p = 0.014$ ; cuando se realizó la evaluación cuantitativa de los quistes, aquellos casos que presentaban más de dos quistes y patrón inflamatorio fueron 20/124 casos (16%), mientras que para el patrón fibrótico observamos que 49/128 casos (38%) los presentaban, lo cual nuevamente mostró una clara diferencia estadística entre ambos grupos con una  $p < 0.0001$ ; por otro lado cuando comparamos el tipo de patrón histológico con la presencia de quistes en la TCAR, en el patrón clásico se presentaron quistes en 11/40 (28%) casos, mientras que el patrón no clásico los quistes se observaron en 13/37 (35%) casos, no mostrando diferencia significativa en cuanto a una posible relación entre la presencia de quistes y patrón histopatológico clásico versus no clásico en la biopsia pulmonar con  $p = 0.623$  (**tabla 6**).

Cuando se decidió separar los casos de AAE por grupos de acuerdo al número de quistes, el grupo 2a (dos o menos lesiones quísticas) y el grupo 2b (más de dos lesiones quísticas), se encontró que la evolución del padecimiento mostró diferencias significativas entre ambos grupos con una  $p = 0.004$ , en el grupo 2a fue de  $26 \pm 28$  meses versus  $49 \pm 63$  meses en el grupo 2b; las pruebas de función pulmonar mostraron alteraciones en la mecánica pulmonar en ambos grupos del tipo restrictivo sin diferencias significativas, grupo 2a versus grupo 2b: CVF de  $55 \pm 20\%$  vs  $58 \pm 18\%$ , VEF<sub>1</sub> de  $59 \pm 19\%$  vs de  $54 \pm 19\%$ , y relación de VEF<sub>1</sub>/CVF de  $89 \pm 15\%$  vs de  $92 \pm 18\%$ ; sin embargo, en el intercambio gaseoso si se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, el grupo 2a versus grupo 2b: PaO<sub>2</sub>

de  $53 \pm 11$  mmHg vs  $49 \pm 10$  mmHg, con una p 0.022; PaCO<sub>2</sub> de  $34 \pm 8$  mmHg vs de  $37 \pm 12$  mmHg, con una p 0.026.

Cuando se decidió evaluar la sobrevida de los casos de AAE subaguda y crónica de acuerdo a la presencia de quistes en forma cualitativa y cuantitativa, no se encontraron diferencias en el comportamiento de los casos; para la presencia de quistes se encontró HR 1.3 IC 95% 0.64 - 2.77 con p 0.43, y para el número de quistes el HR fué de 0.99 IC 95% 0.98 - 1.0 con p 0.66, como se muestra en la **gráfica 1 y 2**. En cambio cuando se comparó el tipo de patrón por TCAR (inflamatorio versus fibrótico) observamos una franca diferencia entre ambos que fueron estadísticamente significativas, donde la sobrevida mostró una mayor probabilidad de muerte cuando se observa un patrón fibrótico en comparación a un patrón inflamatorio, HR de 2.7 con IC 95% de 1.27 a 5.87, y p 0.01.

## DISCUSIÓN:

Dentro de la patología intersticial la alveolitis alérgica extrínseca (AAE) representa a una de las dos entidades más frecuentes en nuestro medio; en los últimos 10 años 252 casos con diagnóstico definitivo de AAE y TCAR fueron revisados; encontrándose que esta entidad predomina en mujeres jóvenes, con una evolución primordialmente subaguda y crónica, siendo más común en no fumadores, con linfocitosis mayor al 29% en el LBA, y funcionalmente con proceso restrictivo franco así como hipoxemia, como se muestra en la **tabla 5**. Solo una tercera parte de nuestra población de estudio contó con biopsia pulmonar y el estudio histopatológico mostró un patrón clásico de neumonitis por hipersensibilidad en cerca de la mitad de los casos (52%) (**imagen histopatológica 2**) y no clásico en el resto de los sujetos (48%) (**imagen histopatológica 3**).

La presencia de quistes pulmonares detectados por imagen de TCAR en la AAE se ha reportado previamente en aproximadamente el 13% de los casos, hallazgo que al parecer va relacionado con el tipo de antígeno causal; en nuestro medio la exposición a antígeno aviario es la principal causa de AAE, en donde la exposición al mismo es en general a cantidades pequeñas y por tiempos prolongados, siendo así las formas de presentación comunes las subagudas y crónicas, en donde es frecuente encontrar una afección bronquiolar; este proceso inflamatorio peribronquiolar se logra observar a través de imagen tomográfica pero en forma más certera con una evaluación histopatológica (**TCAR 1 e imagen histopatológica 1**), definiéndosele así como una bronquioloalveolitis y no solo

como alveolitis; debido a la alta frecuencia de lesión bronquiolar en esta entidad no es de extrañar que las alteraciones en imagen nos puedan dar una mayor frecuencia de lesiones quísticas en comparación a otros tipos de AAE. Cuando realizamos la evaluación de las imágenes tomográficas encontramos que la presencia de lesiones quísticas en la AAE por palomas fue del 38%, dato que se encuentra francamente por arriba de lo previamente reportado <sup>10</sup>; sin embargo, no solo esto llamo nuestra atención, sino también el hecho de que al separar los casos por inflamación versus fibrosis, la presencia de lesiones quísticas se modificaba en forma significativa con  $p = 0.014$ , los casos inflamatorios presentaron quistes en el 30%, mientras que en los casos fibróticos se elevó al 45%. De acuerdo al número de quistes, también encontramos un mayor número de ellos, sobre todo en los casos con fibrosis con  $p < 0.0001$ . Sin embargo, cuando decidimos comparar las imágenes quísticas con el tipo de patrón histológico clásico o no clásico, en los casos que contaban con biopsia, no encontramos una asociación que de acuerdo a patrones hubiese más o menos lesiones quísticas por imagen, lo que nos hace pensar que la presencia de quistes en esta entidad es un dato relacionado probablemente más a cronicidad de la enfermedad y no al tipo de lesión histopatológica presente.

Al separar los casos de AAE en forma cuantitativa de los quistes (más o menos de 2 lesiones quísticas), encontramos diferencias significativas en relación al tiempo de síntomas pulmonares antes del diagnóstico entre ambos grupos, presentando mayor tiempo sintomático aquellos casos con mayor número de lesiones quísticas con una  $p$  de 0.004; sin embargo, funcionalmente ambos grupos tenían un proceso restrictivo franco sin diferencias significativas, no así en el intercambio

gaseoso, donde si observamos diferencias francas, con mayor hipoxemia e hipercapnea en los casos con más lesiones quísticas, con una p de 0.022 y 0.026, así vemos que la presencia de lesiones quísticas no solo va relacionada a cronicidad como lo demuestra los datos de TCAR y la evolución sintomática, sino también se asocia con trastornos de ventilación en estos pacientes.

Al evaluar que implicación podrían tener los quistes y su número en la sobrevida de los pacientes con AAE, encontramos que no había diferencia significativas entre el presentar quistes o no, así como tener más o menos quistes (**gráfica 1 y 2**); por otro lado al evaluar tipo de patrón predominante en la TCAR (inflamatorio o fibrótico), encontramos que el presentar un patrón fibrótico incrementa la mortalidad significativamente en la AAE (**gráfica 3**), dato que fue semejante a lo previamente descrito por Pérez Padilla et al. a través de estudio morfológico<sup>15</sup>, lo relevante aquí es que estos datos concuerdan con nuestras evaluaciones por tomografía que es un estudio no invasivo, como aquí lo presentamos, en donde tener una TCAR fibrótica en AAE incrementa el riesgo de morir (HR de 2.7 en esta entidad (IC 95% 1.27 a 5.87) con p de 0.01.

## CONCLUSIONES:

- La presencia de quistes en AAE por antígeno aviario en nuestro medio al momento del diagnóstico es de 38%, detectadas a través de imagen de TCAR.
- La presencia de quistes en forma cualitativa y cuantitativa son más frecuentes en presencia de un patrón fibrótico que inflamatorio.
- La presencia de quistes y su número, no influyen en la mortalidad de los pacientes con AAE
- Las imágenes quísticas son un dato que se relaciona en la AAE a cronicidad.
- La mortalidad de la AAE se encontró más en relación a la presencia de patrón fibrótico por TCAR, lo que concuerda con datos previamente publicados mediante histopatología a través de estudio de biopsia pulmonar

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1) Selman M. Hypersensitivity pneumonitis, In Schwarz M, King T, editors, Interstitial lung disease. Ontario: BC Decker Inc.; 2003:454-84
- 2) Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med* 2004; 25(3): 531-47
- 3) Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12 (7): 514-8
- 4) Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DA. The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 1982; 81(2): 142-6
- 5) Pérez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, Mejia M, Ramos C, Selman M. Bronchiolitis in chronic pigeon breeder's disease: morphological evidence of a spectrum of small airway lesions in hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigens. *Chest* 1996; 110(2): 371-7
- 6) Webb R, Muller N, Naidich D. High resolution CT of the lung 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott, Williams and Wilkins editors, 2001. Diseases characterized primarily by parenchymal opacification: 355-420
- 7) Hartman TE. The HRCT features of extrinsic allergic alveolitis. *Sem Respir Crit Care Med* 2003, 24(4): 419-425
- 8) Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology* 1996, 199: 123-128



- 9) Small JH, Flower CD, Traill ZC, Air trapping in extrinsic allergic alveolitis on computed tomography. Clin Radiol 1996, 51: 684-688
- 10) Franquet T, Hansell D, Senbanjo T, Remy-Jardin M, Muller N. Lung Cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. J Comput Assist Tomogr 2003 ; 27(4) : 475-478
- 11) Johkoh T, Muller N, Pickford H, Hartman T, Ichikado K, Akira M, Honda O, Nakamura H. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. Radiology 1999; 212: 567-572
- 12) Desai SR, Nicholson AG, Stewart S. Benign pulmonary lymphocytic infiltration and amyloidosis: Computed tomographic and pathological features in three cases. J Thorac Imaging. 1997; 12: 215-220
- 13) Koyama M, Johkoh T, Honda O, Tsubamoto M, Kozuka T, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Akira M, Ichikado K, Fujimoto K, Rikimaru T, Tateishi U, Muller N. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high resolution CT in 92 patients. AJR 2003;180: 827-835
- 14) Selman M, Estrada A, Navarro C. Pigeon breeder's disease. Pulmonary and critical Care Update Online 2003; vol. 17: 1-17
- 15) Pérez-Padilla JR, Salas J, Chapela R, Sánchez M, Carrillo G, Pérez R, Sansores R, Gaxiola M, Selman M: Mortality in Mexican Patients with chronic Pigeon Breeder's Lung Compared with Those with Usual Interstitial Pneumonia. Am Rev Respir Dis. 1993;148: 49-53

**Tabla 1. Tipo de exposición a polvos orgánicos en la neumonitis por hipersensibilidad, aquí se enumeran algunas de las muchas entidades descritas hasta el momento <sup>1</sup>**

<b>Enfermedad</b>	<b>Fuente de exposición</b>	<b>Antígeno inhalado</b>
Pulmón del granjero	Heno enmohecido	<i>Termoactinomyces vulgaris</i> <i>Mycropolyspora faeni</i>
Pulmón de los criadores de aves	Excretas y plumas de aves	Proteínas aviarias
Bagazosis	Caña de azúcar enmohecida	<i>Termoactinomyces Sacchari</i> <i>Mycropolyspora faeni</i>
Pulmón de los descortezadores del arce	Corteza de arce enmohecida	<i>Cryptostoma corticales</i>
Pulmón de los recogedores de hongos	Estiércol de hongos	<i>Termoactinomyces vulgaris</i> <i>Termoactinomyces viridis</i> <i>Mycropolyspora faeni</i>
Neumonitis por uso de ventiladores	Polvo de equipos de aire	<i>Termoactinomyces vulgaris</i> <i>Termoactinomyces candidus</i> <i>Mycropolyspora faeni</i> Varios hongos
Pulmón de los lavadores de quesos	Partículas de queso enmohecidas	<i>Penicillium caseii</i>
Pulmón de los trabajadores de malta y cebada	Polvo enmohecido	<i>Aspergillus Clavatus</i>

En esta tabla mencionamos algunas de las múltiples exposiciones capaces de producir una neumonitis por hipersensibilidad, entre las que se encuentran: partículas orgánicas (proteínas de aves o mamíferos, hongos, bacterias termofílicas), compuestos químicos volátiles y no volátiles de peso molecular bajo, capaces de producir la inflamación del parénquima pulmonar, por lo que es de suma importancia tener en mente el antecedente de exposición para poder tratar de ubicar al agente causal en cada caso particular

## Tabla 2. Hallazgos por Tomografía Computada de Alta Resolución en la Neumonitis por hipersensibilidad <sup>6</sup>

### Subaguda

- Opacidad en vidrio despulido en forma difusa o en parches <sup>a</sup>
- Opacidad de nódulos pequeños centrilobulillares <sup>a,b</sup>
- Sobreposición de los hallazgos anteriores <sup>a,b</sup>
- Áreas lobulares con disminución en la atenuación pulmonar (*perfusión en mosaico*) <sup>a,b</sup>
- Áreas lobulares de atrapamiento aéreo a la espiración <sup>a,b</sup>
- Hallazgos de fibrosis

### Crónico

- Hallazgo de fibrosis (*engrosamiento intersticial intralobulillar, interfase irregular, engrosamiento septal interlobulillar irregular, panal de abeja, bronquiectasias por tracción o bronquioloectasias*) <sup>a</sup>
- Sobreposición de opacidad en vidrio despulido o nódulos centrilobulillares <sup>a</sup>
- Distribución en parche de las anomalías <sup>a,b</sup>
- No predominio de alguna zona de fibrosis, con relativo respecto de los ángulos costofrénicos <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hallazgos más comunes

<sup>b</sup> Hallazgos que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial

---

**Tabla 3. Combinación de características halladas en la CT en seis enfermedades pulmonares** <sup>13</sup>

---

<b>Combinación de hallazgos</b>	<b>UIP</b>	<b>DIP/RB-ILD</b>	<b>NIL</b>	<b>Enfisema</b>	<b>LAM</b>	<b>HXP</b>
Bronquiectasias por tracción, panal de abeja de predominio basal	29 (85%)	2 (13%)	2 (6%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (6%)
Vidrio despulido en relación al quiste de paredes finas	5 (15%)	9 (56%)	3 (9%)	3 (10%)	1 (3%)	4 (11%)
Engrosamiento septal respetando distribución de los quistes	0 (0%)	0 (0%)	17 (53%)	1 (3%)	2 (6%)	5 (14%)
No vidrio despulido, no paredes perceptibles	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (53%)	8 (22%)	4 (11%)
No vidrio despulido, quistes con distribución al azar	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (23%)	18 (50%)	3 (8%)
Pequeños nódulos, quistes lobulados, predominio en zonas apicales	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	5 (17%)	8 (22%)	17 (47%)
Número de interpretaciones	34	16	32	30	36	36

---

UIP: Neumonía intersticial usual, DIP: Neumonía intersticial descamativa, RB/ILD: Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial, NIL: Neumonía intersticial linfoidea, LAM: Linfangioleiomiomatosis, HXP: Histiocitosis X pulmonar

---

**Tabla 4. Criterios diagnósticos en la Alveolitis alérgica extrínseca (AAE) <sup>14</sup>**

**Mayores**

- Síntomas compatibles
- Evidencia de exposición / anticuerpos
- Datos compatibles por imagen (radiográficos / tomográficos)
- Lavado bronquioloalveolar con predominio de linfocitos (usualmente mayor a 40%)
- Cambios histológicos compatibles con NH
- Reto antigénico positivo

**Menores**

- Estertores crepitantes subescapulares
- Difusión de monóxido de carbono (DLCO) baja
- Hipoxemia arterial en reposo y / o al ejercicio
- Mejoría al evitar contacto con el antígeno ó exacerbación durante la re exposición

**Tabla 5. Características demográficas de la cohorte de estudio de 252 casos de AAE subaguda y crónica**

<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>
Edad	47±13 años
Género	Hombre 28 casos (11%)  Mujer 224 casos (89%)  Relación M:H de 8:1
Evolución padecimiento	32±42 meses (rango de 1 a 264 meses)
Tabaquismo	Positivo 50 casos (20%) Negativo 202 casos (80%)
Pruebas de función pulmonar	
CVF	56±33%
VEF <sub>1</sub>	58±19%
Rel VEF <sub>1</sub> / CVF	90±14%
PaO <sub>2</sub>	52±11 mmHg
Saturación O <sub>2</sub> en reposo	87±38%
Saturación O <sub>2</sub> en ejercicio	72±12%
Lavado bronquioloalveolar	
Macrófagos	45±22%
Linfocitos	52±23%
Eosinófilos	2±4%
Neutrófilos	1±3%
Estudio histopatológico	Biopsia en 77 casos (30%) Patrón clásico 40 casos (52%) Patrón atípico 37 casos (48%)

**Tabla 6. Presencia de quistes detectados por tomografía de acuerdo a características por patrones en la TCAR y la biopsia pulmonar en casos de AAE subaguda y crónica**

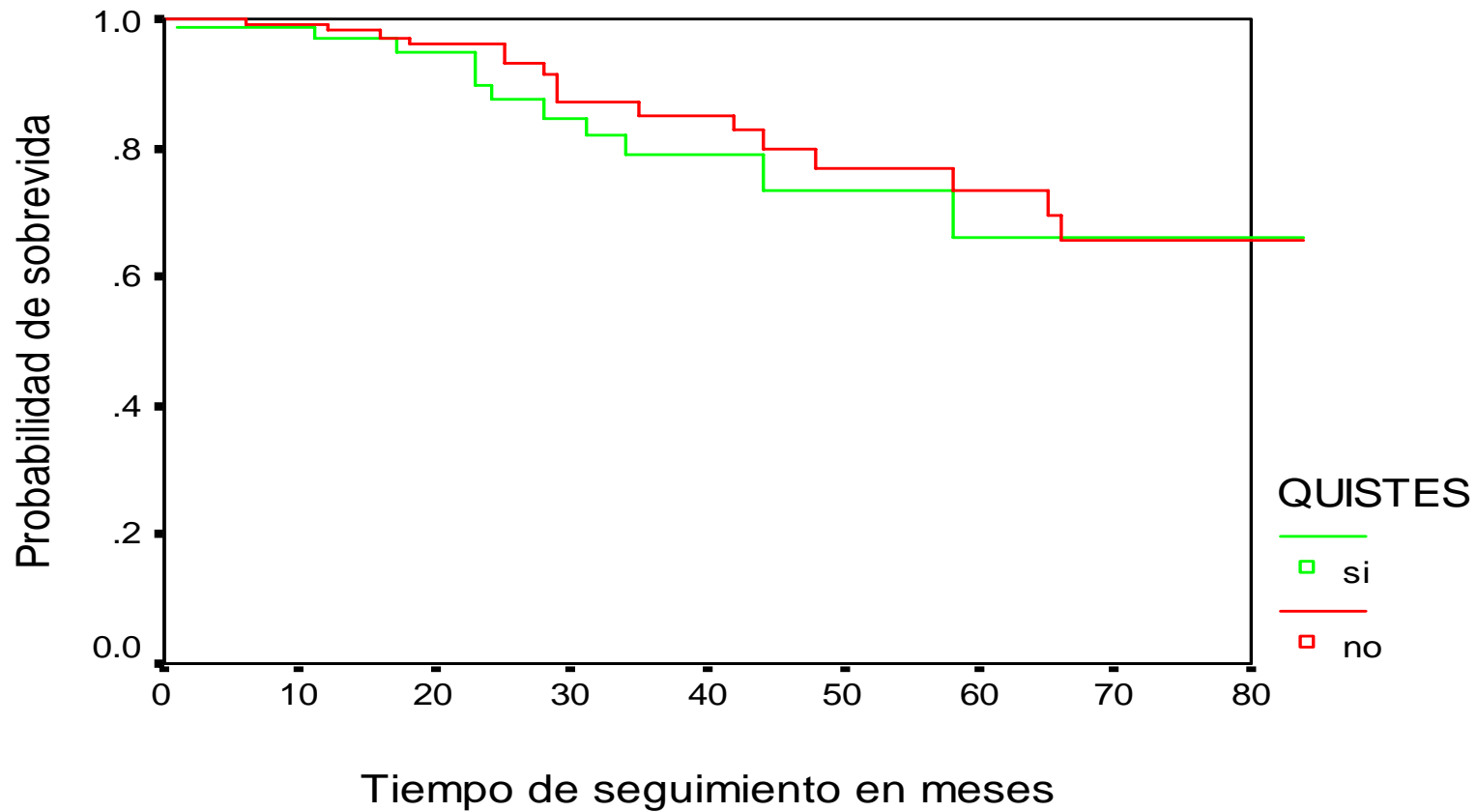
	<b>Patrón por TCAR inflamatorio</b>	<b>Patrón por TCAR fibrótico</b>	<b>Patrón Histológico clásico</b>	<b>Patrón Histológico atípico</b>
252/436 (58%)	124 (49%)	128 (51%)	40/77 (52%)	37/77 (48%)
Quistes	37/124 (30%)	58/128 (45%)	11/40 (28%)	13/37 (35%)
	<b>P 0.014</b>		<b>P 0.623</b>	
Más de 2 quistes	20/124 (16%)	49/128 (38%)		
	<b>P 0.000</b>			

**Tabla 7. Características demográficas en los pacientes con AAE y la presencia de quistes en la TCAR separados por el número de quistes presentes**

<b>Parámetro</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>p</b>
	(TCAR con 2 o menos quistes)	(TCAR con mas de 2 quistes)	
Tiempo de padecimiento	26±28 meses	49±63 meses	P 0.004
CVF	55±20%	58±18%	NS
VEF <sub>1</sub>	59±19%	54±19%	NS
Rel. VEF <sub>1</sub> /CVF	89±15%	92±18	NS
PaO <sub>2</sub>	53±11 mmHg	49±10 mmHg	P 0.022
PaCO <sub>2</sub>	34±8 mmHg	37±12 mmHg	P 0.026



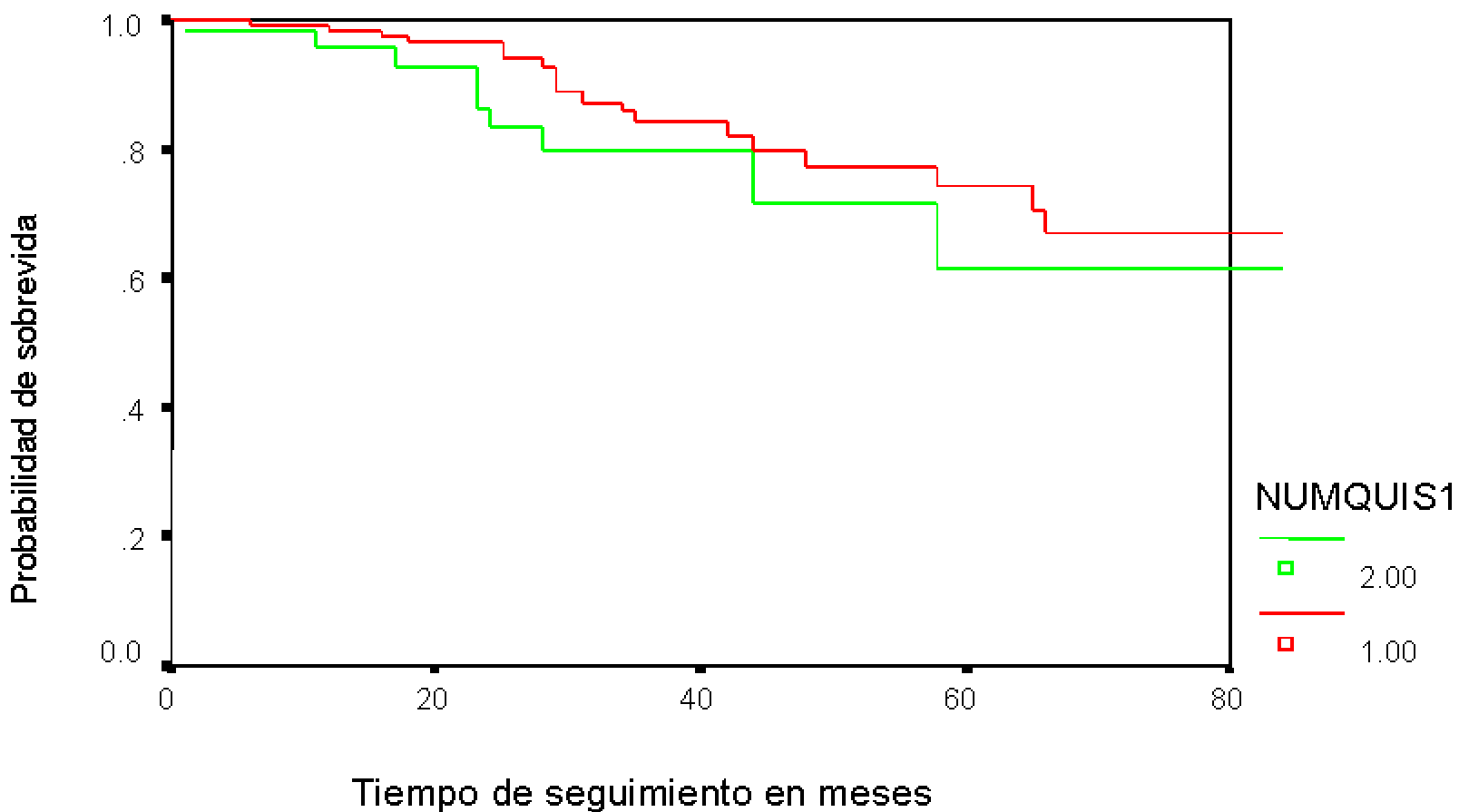
# Sobrevida de acuerdo a la presencia o no de quistes



Gráfica 1. HR 1.3 IC 95% de 0.64 a 2.77, p 0.43

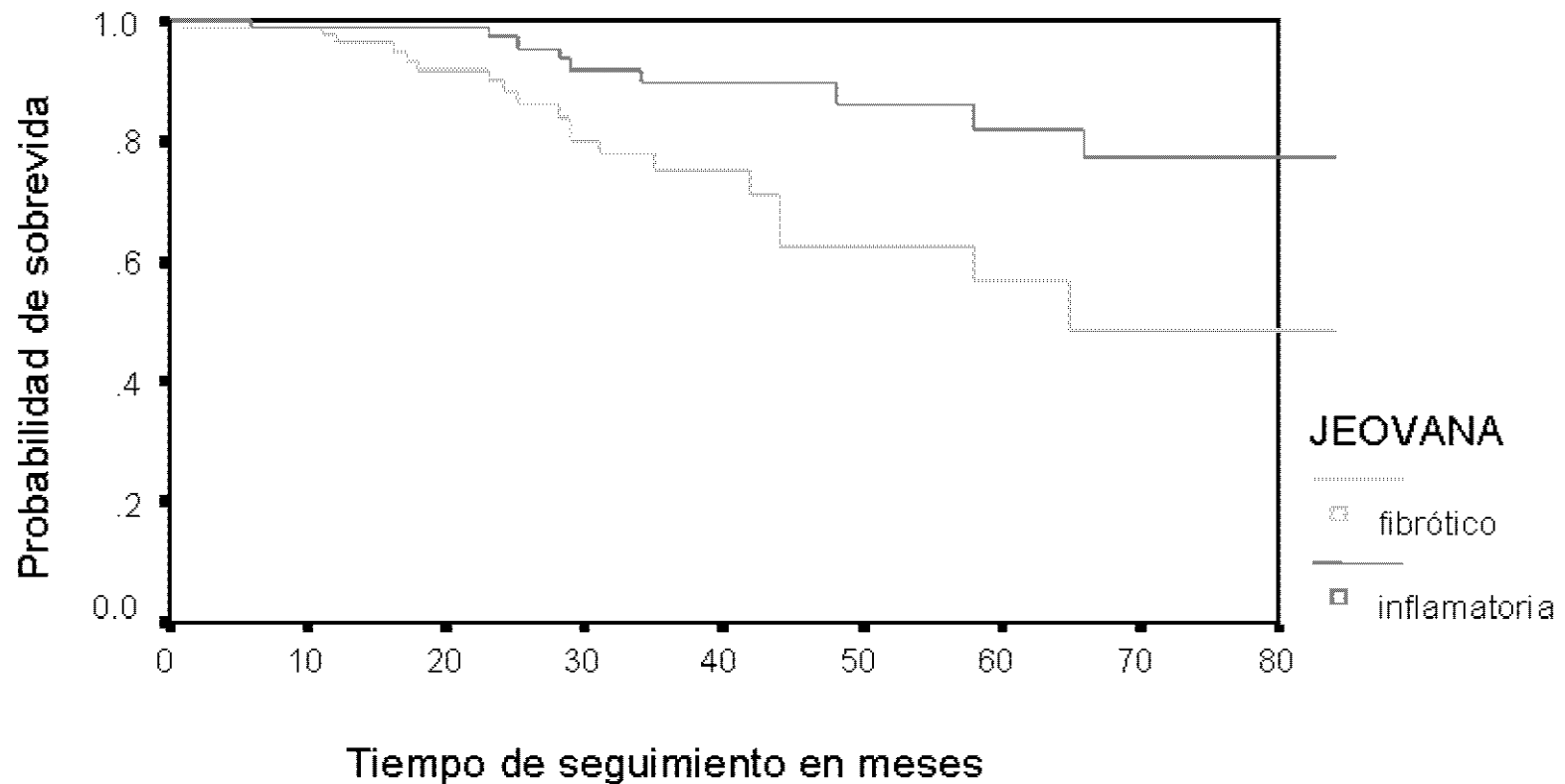
## Comparación de sobrevida de acuerdo

### Al número de quistes

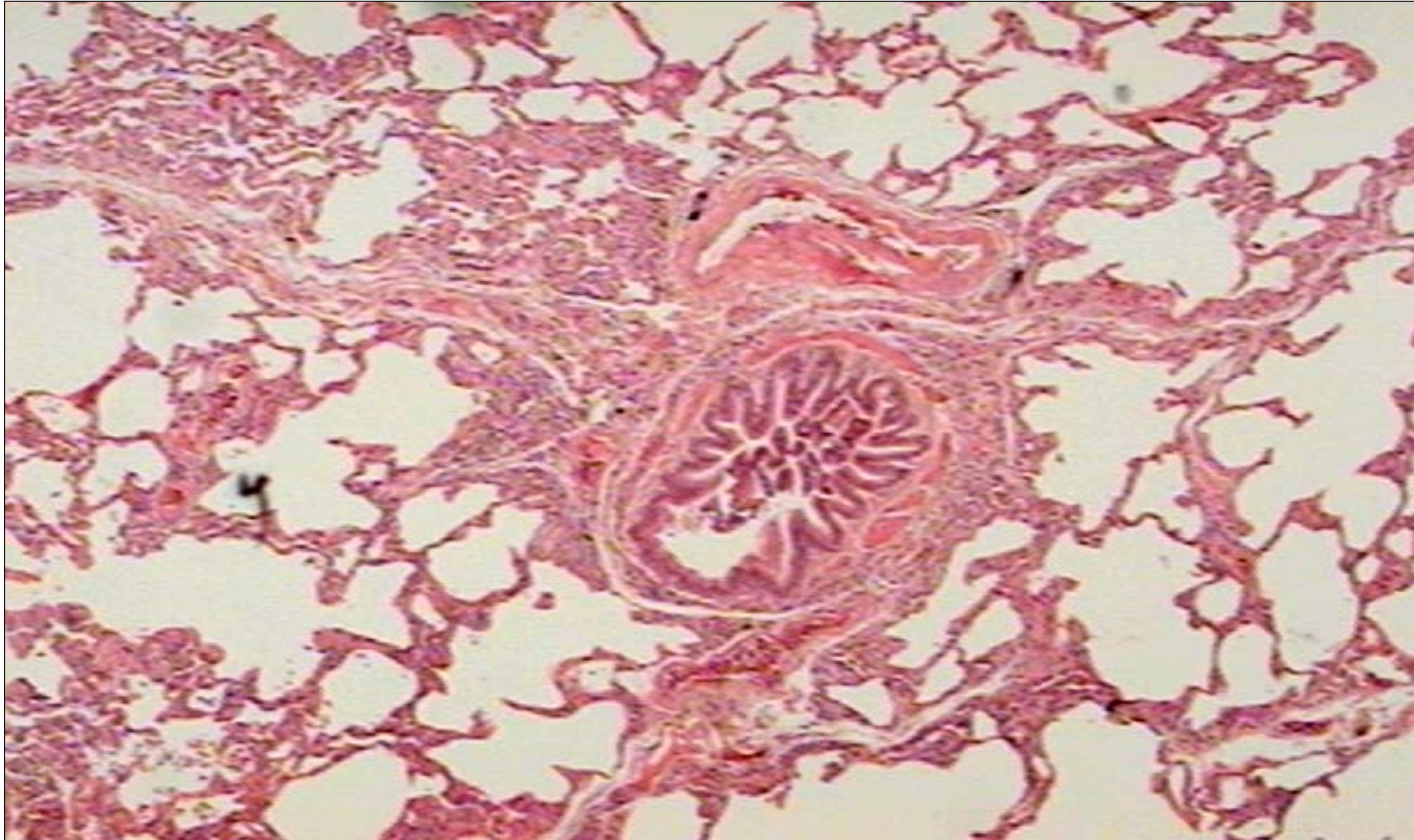


**Gráfica 2** HR 0.99 IC 95% 0.98 a 1.0, p 0.66

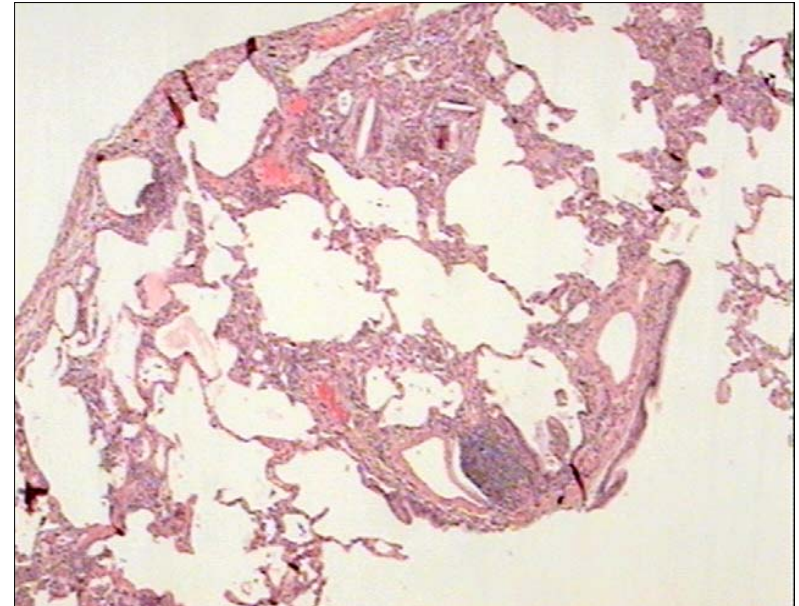
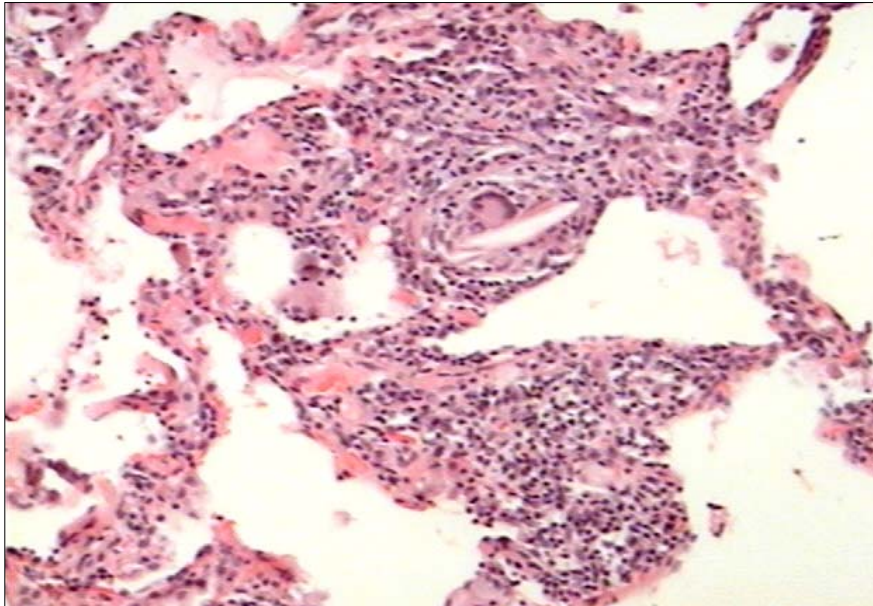
## Sobrevida en los pacientes con AAE con patrón inflamatorio vs fibrótico (TCAR)



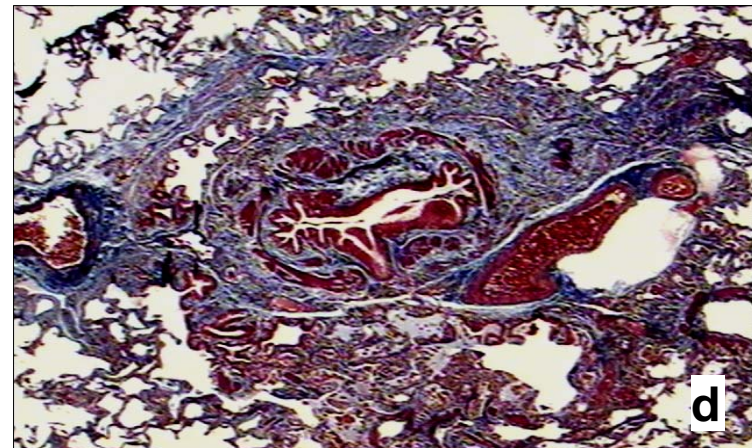
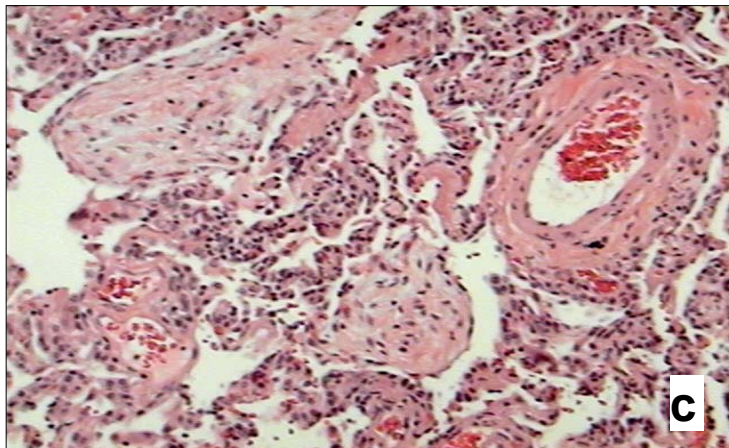
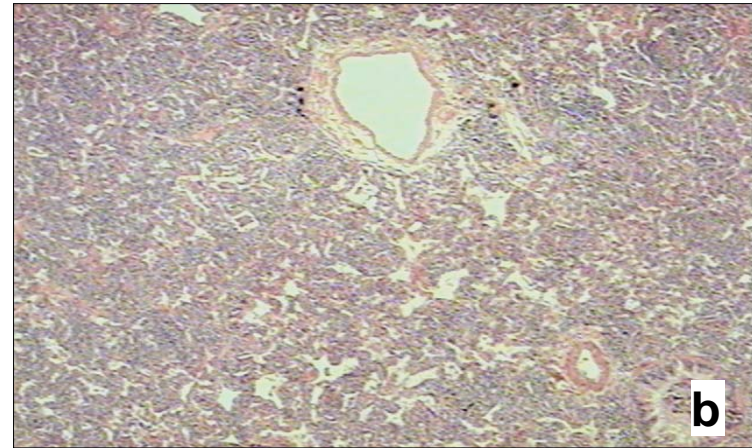
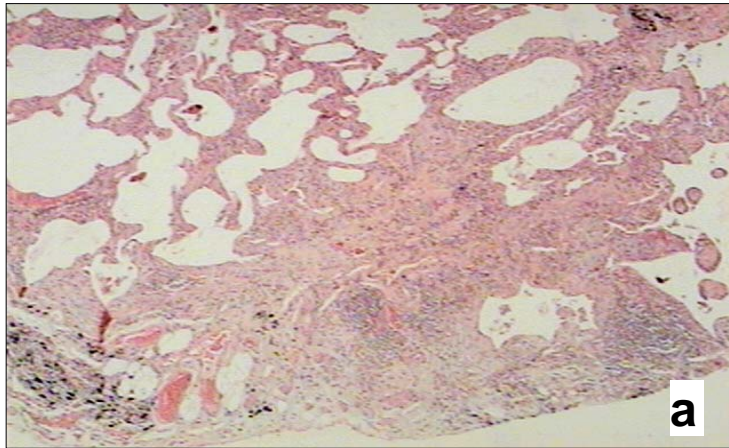
**Gráfica 3** HR de 2.7 con IC 95% de 1.27 a 5.87, p 0.01



**Imagen histopatológica 1.** Imagen histológica de una neumonitis por hipersensibilidad donde el componente inflamatorio se encuentra alrededor de la vía aérea (bronquiocéntrica)



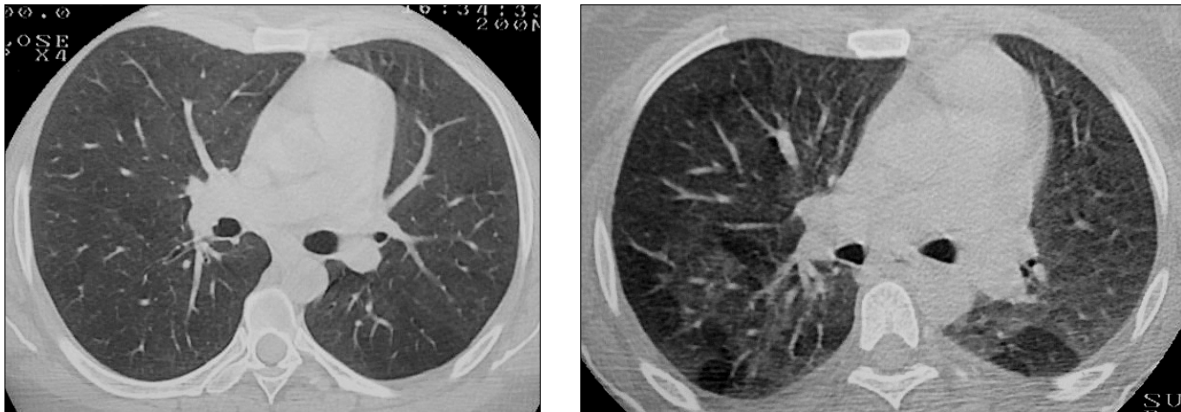
**Imagen histopatológica 2.** Imagen típica o clásica de una neumonitis por hipersensibilidad, donde se muestra la presencia de granulomas con células gigantes con cristales de colesterol en su interior, los cuales tienen una distribución bronquiocéntrica.



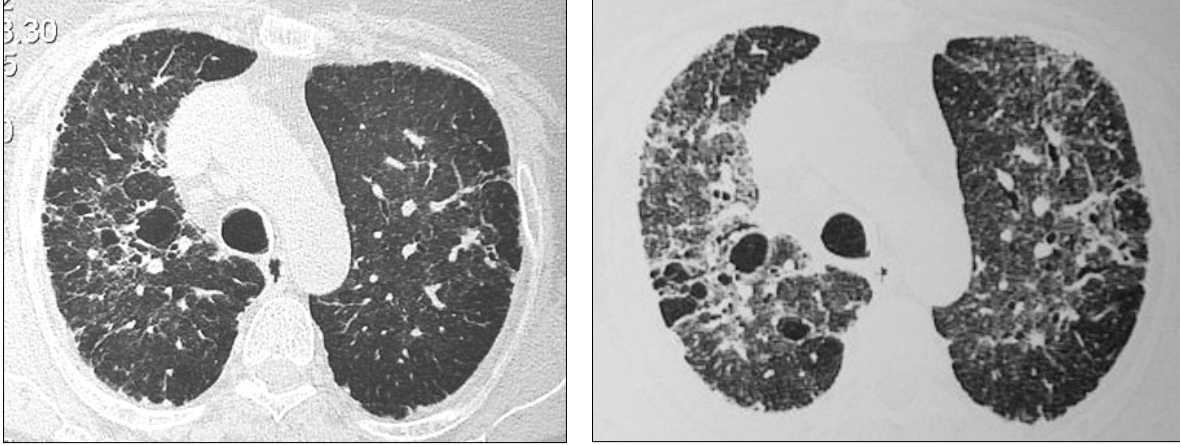
**Imagen histopatológica 3.** Se muestran imágenes no típicas o clásicas de la neumonitis intersticial a) imagen tipo usual (UIP), b) imagen tipo neumonía intersticial inespecífica (NINE), c) imagen tipo neumonía organizada con bronquiolitis obliterante (BOOP), y d) imagen tipo fibrosis intersticial centrada a la vía aérea (ACIF)



**TCAR 1.** Corte tomográfico en inspiración que muestra imagen de perfusión en mosaico.



**TCAR 2.** Corte tomográfico en inspiración y espiración, en donde observamos claramente en la fase espiratoria las zonas de atrapamiento aéreo que no eran aparentes en la fase en inspiración.



**TCAR 3.** Corte tomográfico en inspiración en el cual observamos varias lesiones quísticas que en la fase espiratoria se hacen más evidentes, estas lesiones redondeadas bien circunscritas por paredes bien definidas y delgadas, con diámetros variables.



## **ABREVIATURAS Y PALABRAS CLAVE:**

**AAE:** Alveolitis alérgica extrínseca

**NH:** Neumonitis por hipersensibilidad

**TCAR:** Tomografía computada de alta resolución

**NIL:** Neumonía intersticial linfocítica

**NII:** Neumonía intersticial idiopática

**EID:** Enfermedad intersticial difusa

**EDPP:** Enfermedad difusa del parénquima pulmonar

**PFR:** Pruebas de función respiratoria

**CVF:** Capacidad vital forzada

**VEF1:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de oxígeno

**PaCO<sub>2</sub>:** presión arterial de bióxido de carbono

**SaO<sub>2</sub>:** Saturación arterial de oxígeno

**LBA:** Lavado bronquioloalveolar

**FPI:** Fibrosis pulmonar idiopática

**Quiste:** Lesiones o imágenes quísticas

**Antígeno aviario**