

# Neumonitis intersticial linfoide en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Dres. Mariela Mansilla<sup>1</sup>, Héctor Navarrete<sup>2</sup>, Adelina Braselli<sup>3</sup>

## Resumen

*La neumonía intersticial linfocitaria (NIL) es una entidad poco frecuente en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque posiblemente esté subdiagnosticada. En menores de 13 años es más frecuente y en ellos marca el estadio IV de esa infección. Su causa es desconocida. De los 3 casos de NIL a los que se hace referencia, uno tenía Sida diagnosticado por un sarcoma de Kaposi, el otro no era conocido como infectado por VIH y se hizo diagnóstico simultáneo de NIL y de Sida por el nivel de linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>, y el tercero, asintomático hasta ese momento, tenía un buen estado inmune. El cuadro clínico-radiológico fue inespecífico, llegándose al diagnóstico por estudio histopatológico del material de biopsia pulmonar transbrónquica (dos casos) y pleuropulmonar por toracotomía mínima (un caso). Los tres tuvieron buena evolución, regresando la patología en forma espontánea en dos, y con corticoides en el restante. Uno vive después de 36 meses y dos murieron, uno por patología oportunista vinculada al VIH y el otro, luego de 42 meses, a causa de un accidente.*

**Palabras clave:** *Neumopatías intersticiales  
Infección por VIH-complicaciones  
Adulto*

## Introducción

La neumonía intersticial linfocitaria (NIL) fue descrita por primera vez en 1966 por Liebow y Carrington<sup>(1)</sup>, basados en cinco casos (cuatro adultos y un niño) que

presentaron infiltrados pulmonares linfocitarios masivos. Inicialmente se observó en enfermos con: síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, anemia perniciosa, miastenia gravis, tiroiditis crónica, lupus eritematoso sistémico, agamaglobulinemias, hepatitis crónica activa y trasplante alogénico de médula ósea; en todos los casos asociada a disglobulinemia.

Últimamente esta entidad se la ha encontrado vinculada a la infección por VIH, siendo mucho más frecuente en niños que en adultos. Lin y colaboradores<sup>(2)</sup> encuentran que tres cuartas partes de los menores de 16 años infectados por VIH tienen NIL. En nuestro medio fue publicado un caso de NIL en un niño infectado con el VIH<sup>(3)</sup>.

1. Ex Asistente de la Clínica de Enfermedades Infecciosas

2. Profesor de Anatomía Patológica

3. Profesora de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Montevideo.

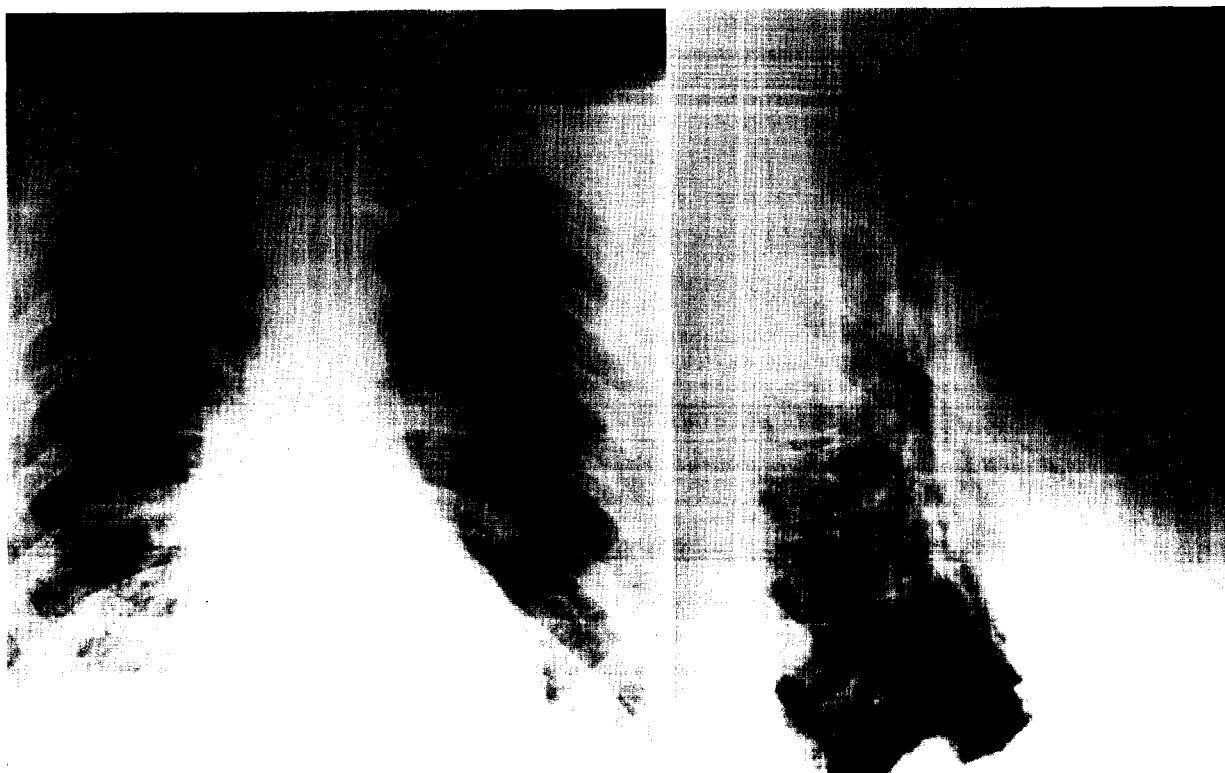
Departamento de Medicina Interna del Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU).

Unidad de Medicina Preventiva, CASMU

**Correspondencia:** Dra. Mariela Mansilla, Méndez Nuñez 2660, Montevideo, Uruguay.

Recibido 3/3/97

Aceptado 18/4/97



**Figura 1.** Par radiológico: infiltrados intersticiales bilaterales predominando en mitad inferior de campos pulmonares.

El interés de presentar estos casos reside en destacar que la NIL en pacientes infectados con VIH tiene una forma de presentación clínica-radiológica inespecífica, similar a otras entidades observadas con más frecuencia, requiriéndose para su diagnóstico el estudio anatomopatológico de pulmón en base al material obtenido por biopsia transbrónquica o a cielo abierto. Diferenciarla de esas otras patologías es importante, ya que la terapéutica y el pronóstico son diferentes. En los casos que no mejoran espontáneamente, o si la insuficiencia respiratoria es severa, está indicado administrar corticoides, los que deben ser utilizados con precaución, pues pueden reactivar infecciones crónicas latentes.

### Casos clínicos

En la casuística de 268 adultos infectados por VIH registrados en el Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU) se diagnosticaron tres casos de NIL, las que se consideraron relacionadas con esa infección.

#### Caso 1

Paciente de 38 años, sexo masculino, con factores de

riesgo para adquirir la infección por VIH. Consultó en abril de 1993 por cuadro febril de un mes de evolución, acompañado de tos seca y disnea. Una semana antes del ingreso tuvo exacerbación de la disnea, que se hizo de reposo, y agregó expectoración mucopurulenta. Al examen se comprobó: enfermo lúcido, febril, polipneico, con cianosis universal, presencia de estertores crepitantes bilaterales, lengua vellosa, muguet oral, adenomegalias elásticas, indoloras y libres en territorios cervical y axilar. Resto del examen normal. Serología positiva para VIH. linfocitos CD4 70 células/mm<sup>3</sup>. Intercambio gaseoso: PO<sub>2</sub> 68 mmHg, PCO<sub>2</sub> 34 mmHg. Radiología de tórax: infiltrado intersticial perihiliar bilateral (figura 1). Con esos datos la primera sospecha diagnóstica fue de neumonía por *P. carinii*. Para confirmar el diagnóstico etiológico y descartar otras causas de afectación pulmonar se realizó fibrobroncoscopía (FBC) que fue normal, lavado bronquioalveolar (LBA) y biopsia transbrónquica (BTB). La investigación microbiológica fue negativa para *P. carinii*, bacilo de Koch y hongos. La biopsia pulmonar confirmó el diagnóstico (figura 2).

Mejóro con la administración de corticoides. Posteriormente recibió antirretrovirales observándose un ascenso del nivel linfocitos de CD4 a 256 células/mm<sup>3</sup>. Se

reintegró al trabajo y posteriormente sufrió otras infecciones oportunistas (histoplasmosis y coriorretinitis por CMV) falleciendo finalmente por causa no vinculada al VIH.

## Caso 2

Paciente de 43 años, sexo masculino, usó y usa cocaína por vía inhalatoria. En 1991 se conoció su serología positiva para VIH. Consultó en agosto de 1993 por cuadro respiratorio de 15 días de evolución caracterizado por: tos seca intensa, disnea de esfuerzo y fiebre de 38,5°C. Al examen clínico estaba eupneico, tosía en forma persistente, la exploración pulmonar fue normal, así como el resto del examen físico. El número de linfocitos CD4 era de 658 células/mm<sup>3</sup>. Intercambio gaseoso: PO<sub>2</sub>: 75 mmHg. Intradermorreacción (PPD) negativo. Radiografía de tórax: infiltrado intersticial bilateral (figura 3). FBC normal. LBA microbiológicamente negativo. Estudio anatomopatológico del material obtenido por BTB hace diagnóstico de NIL (figura 4).

La primera sospecha diagnóstica que fue de pneumocistosis pulmonar, se descartó por la paraclínica. En este caso la NIL fue autorresolutiva. Al presente el enfermo lleva una vida activa normal, no ha presentado ninguna afección oportunista, tiene un nivel de CD4 de 170 células/mm<sup>3</sup> y se encuentra bajo tratamiento con antirretrovirales y quimioprofilaxis para pneumocistosis.

## Caso 3

Paciente de 35 años, sexo masculino, con serología positiva para VIH conocida desde 1989, portador de sarcoma de Kaposi cutáneo-mucoso, linfocitos CD4: 50 células/mm<sup>3</sup>, en tratamiento con zidovudina (ZDV)-ddC y quimioprofilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. Consultó en enero de 1995 por cuadro respiratorio de cuatro meses de evolución caracterizado por tos seca, fiebre de 39°C, disnea de reposo, dolores óseos y anemia. Al examen se destacó: polipnea de 30 respiraciones/min, fiebre, palidez cutáneo-mucosa, lesiones de sarcoma de Kaposi, matidez bibasal, estertores crepitantes en mitad inferior de ambos hemitórax, poliadenomegalias generalizadas y hepatoesplenomegalia. La tomografía axial computarizada de tórax mostró derrame pleural bilateral, infiltrados intersticiales pulmonares difusos (figura 5). Intercambio gaseoso: PO<sub>2</sub>: 58 mmHg. Hematócrito: 26,2%, hemoglobina: 9,5 g/dl, glóbulos blancos 2.600 elementos/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 87%, linfocitos 10%, monocitos 2%, eosinófilos 1%, plaquetas 120.000 elementos/mm<sup>3</sup>. VES: 120 mm. Punción pleural: líquido sanguinolento, luego de centrifugado el sobrenadante tuvo color de suero hemolizado. Rivalta po-

sitivo, proteínas 66,5 g/l, celularidad a predominio de linfocitos maduros. FBC normal. Estudio del fluido del LBA no permitió individualizar germen. Estudio del material de biopsia pleuropulmonar por toracotomía mínima puso en evidencia la presencia de alteraciones compatibles con NIL (figura 6). Tratado con corticoides se obtuvo rápida mejoría. Falleció dos meses después por otra patología oportunista.

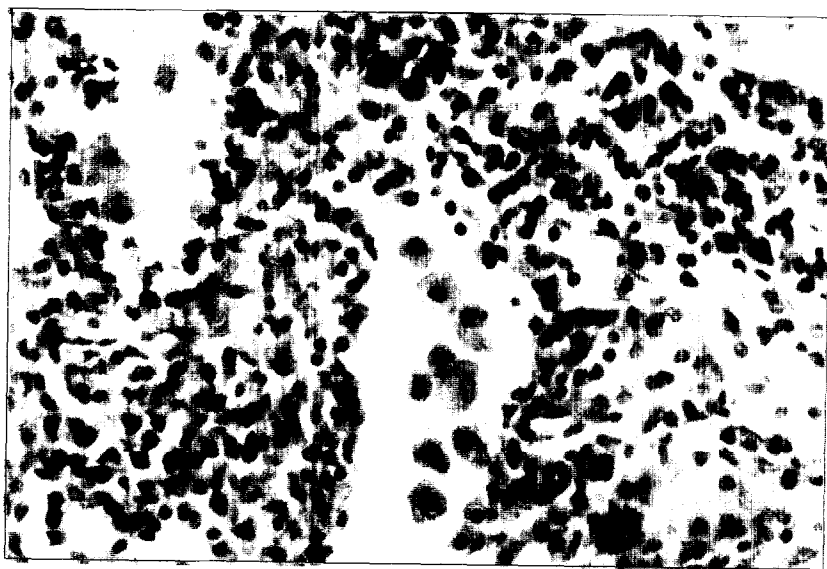
## Comentarios

En Europa la incidencia de NIL en casos de Sida en adultos es de 0,5%, con una tasa de letalidad de 25%<sup>(4)</sup>.

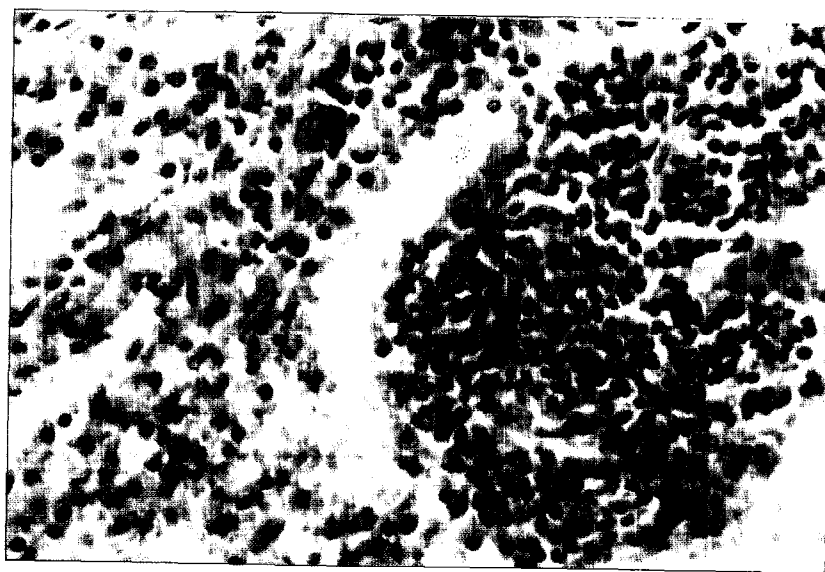
Si bien la etiopatogenia de la NIL permanece aún desconocida, se plantea la hipótesis de una respuesta inmune del sistema linfoplasmocitario del pulmón ante la presencia de uno o más antígenos, que pueden ser citomegalovirus (CMV), virus Epstein Barr (VEB), VIH o la asociación de los dos últimos<sup>(2)</sup>. Ello estaría de acuerdo con lo descrito en la literatura respecto a su aparición precoz en el curso evolutivo de la infección viral, antes de que se desarrollen las patologías oportunistas<sup>(5)</sup>. Esto no fue la norma en los pacientes que motivan la presente comunicación, donde en dos casos la NIL se manifestó en personas con depresión inmune grave. Para otros autores sería una reacción de hipersensibilidad local frente a estímulos inhalados, ya que la afección puede ser exclusivamente pulmonar. Otros órganos tales como glándulas salivares, riñón, bazo o hígado, así como el cavum, pueden estar también comprometidos por el mismo proceso<sup>(6)</sup>. Kralin y colaboradores<sup>(7)</sup> exponen la tendencia a integrar la NIL en el cuadro de un síndrome linfoproliferativo más difuso, constituyendo a veces un estado prelinfomatoso. Particularmente en niños infectados por VIH se ha observado un espectro de situaciones desde la NIL hasta linfomas malignos, pasando por linfoproliferaciones de células B policlonales<sup>(8)</sup>. En la progresión lesional a la infiltración linfoide difusa se agrega la nodularidad, la constitución de verdaderos folículos linfoides y en algunos casos células gigantes multinucleadas. Algunos casos se aproximan por su morfología a linfomas de bajo grado de malignidad, lo que constituye un difícil problema de diagnóstico diferencial que en ocasiones no puede resolverse sin procedimientos de inmunohistoquímica o aun de biología molecular<sup>(9)</sup>.

No se observó la progresión a fibrosis intersticial del pulmón, aunque en adultos se vio progresión a sarcoma de Kaposi<sup>(10)</sup>.

Clínicamente se manifiesta por tos seca y disnea progresiva. Otros síntomas menos comunes son: fiebre, puntada de lado y fatigabilidad fácil. Aunque los sudo-



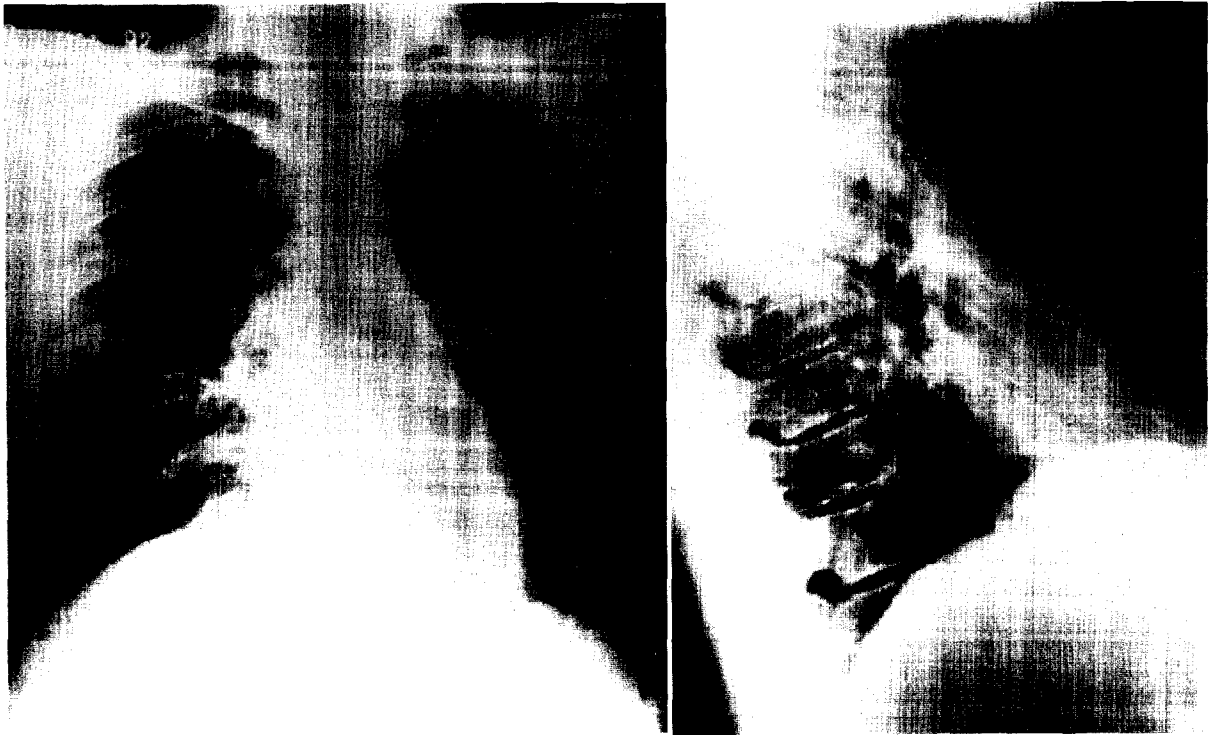
**Figura 2.** Septos alveolares ensanchados, infiltración linfocitaria difusa, macrófagos intraalveolares. Hematoxilina y eosina (H y E), x 200 (magnificación original).



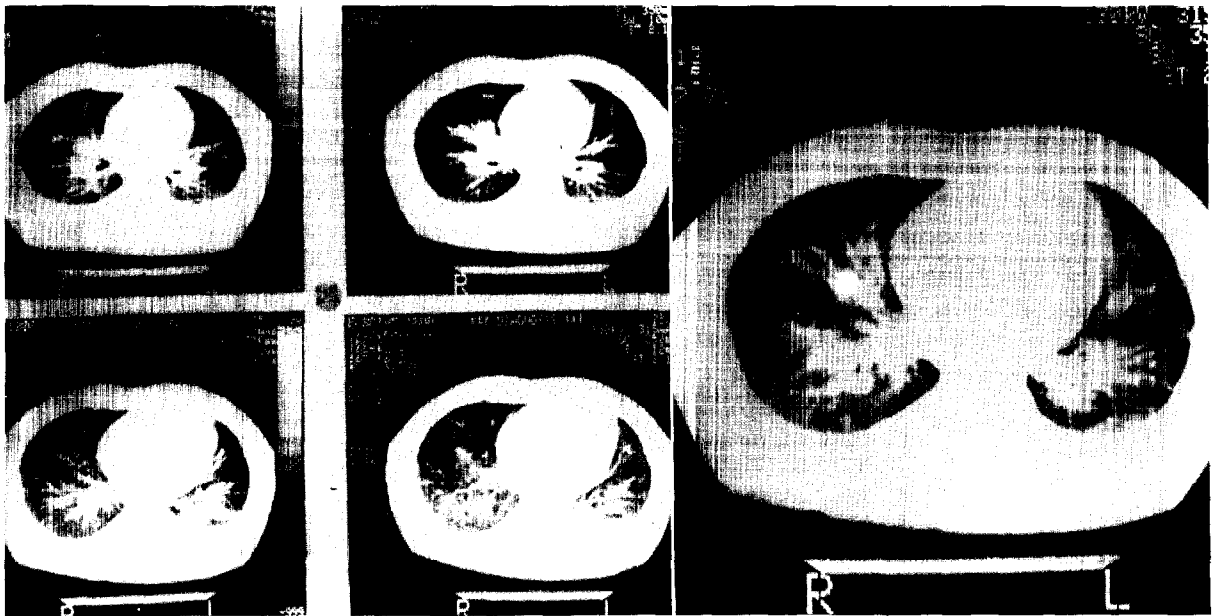
**Figura 4.** Acúmulo nodular linfoide en el intersticio pulmonar, infiltrado linfoide difuso de escasa densidad en el resto del campo. H y E, x 200 (magnificación original).



**Figura 6.** Septos ensanchados, infiltración linfoide y plasmocitaria. Algunos macrófagos en las luces alveolares. H y E x 200 (magnificación original).



**Figura 3.** Par radiológico: infiltrados intersticiales bilaterales predominando en tercio medio derecho.



**Figura 5.** Tomografía axial computarizada de tórax: infiltrado perihiliar bilateral, derrame pleural bilateral.

res y la pérdida de peso son frecuentes, no es posible determinar si estos síntomas son propios de la NIL o por la infección VIH. Puntada de lado y hemoptisis son muy raros. Debe destacarse que en muchos casos la enfermedad es asintomática. El patrón radiológico es indistinguible del de otras patologías pulmonares intersticiales como lo es la pneumocistosis pulmonar. Lo más habitualmente observado es el patrón intersticial o intersticio-nodular bilateral y difuso o predominantemente basal. Con menos frecuencia se observan adenomegalias hiliares. El estudio del fluido del lavado bronco-alveolar carece de valor diagnóstico.

El hallazgo de una infiltración linfocitaria en el intersticio pulmonar en ausencia de factores etiológicos o etiopatogénicos reconocibles morfológicamente o determinados por otros procedimientos de identificación, permiten al anatomopatólogo evocar el diagnóstico de neumonitis intersticial linfocitaria inespecífica e idiopática<sup>(11)</sup>.

La NIL puede regresar en forma espontánea. Las formas severas requieren tratamiento con corticoides. Los antirretrovirales resultarían beneficiosos si la enfermedad fuera producida por acción directa del VIH, aunque no hay evidencias suficientes para afirmarlo<sup>(12,13)</sup>.

## Summary

Lymphocytary interstitial pneumonia (LIP) is an infrequent entity in HIV infected adults although possibly subdiagnosed. It is more frequent in those aged under 13 and is concomitant with stage IV of infection. Its cause is unknown. Of the 3 cases of LIP referred to, one had AIDS diagnosed by a Kaposi sarcoma, the other one was not known as HIV infected, undergoing simultaneous diagnosis of LIP and AIDS through the CD4<200 cel/mm<sup>3</sup> level of lymphocytes, while the third one, so far asymptomatic, exhibited a good immune condition. The clinico-radiologic picture was unspecific, the diagnostic being reached through the histopathologic study of the material of transbronchial pulmonary biopsy (2 cases) and pleuro-pulmonary through minimal thoracotomy (1 case). All 3 cases underwent a good course, with spontaneous regression of pathology in 2 and with corticoids in the remaining. One is still alive after 36 months and two died, one from opportunistic pathology related to HIV and the remaining one after 42 months because of an accident.

## Résumé

La pneumonie interstitielle lymphocytaire (NIL), est peu fréquente chez des adultes infectés VIH, quoique probablement sousdiagnostiquée. Chez des moins de

13 ans, elle est plus fréquente et elle marque le stade IV de cette infection. Sa cause est inconnue. Des 3 cas de NIL nommés, l'un avait du Sida diagnostiqué par un sarcome de Kaposi, l'autre n'était pas connu comme infecté VIH et on fit un diagnostic simultané de NIL et de Sida, vu le niveau de lymphocytes CD4<200 cel/mm<sup>3</sup>; le troisième, asymptomatique pour le moment, avait un bon état d'immunité. Le profil clinique-radiologique pas spécifique, on arrive au diagnostic par étude histopathologique du matériel de biopsie pulmonaire transbronchique (2 cas) et pleuro-pulmonaire par thoracotomie minimale (1 cas). Les 3 eurent une bonne évolution, la pathologie revenant spontanément chez 2, et avec des corticoides chez l'autre. L'un vit encore après 36 mois, et 2 sont morts, l'un par pathologie opportuniste liée au VIH, et l'autre, après 42 mois, à cause d'un accident.

Agradecemos la colaboración económica de el laboratorio GlaxoWellcome por el aporte para la impresión color de las figuras de este artículo.

## Bibliografía

- 1) Parker JS, Shellito J, Pei LA, Mason CM. Lymphocytic interstitial presenting as recurrent pneumothoraces. *Chest* 1991; 100: 1733-5.
- 2) Lin RY, Gruber PJ, Saunders R, Perla EN. Lymphocytic interstitial pneumonitis in adult HIV infection. *NY State J Med* 1988; 88: 273-6.
- 3) Ramírez Y, Glaussius G, Rubio Y, Galiana A. Neumonitis Intersticial Linfóide (NIL-HLP) en una paciente con Sida. Primer caso nacional. Presentación poster en el 1er. Simposio de Infectología Pediátrica del Cono Sur (SLI-PE). In: (SUP-CIP) 2das. Jornadas Uruguayas de Infectología Pediátrica (SUP-CIP). Simposio Internacional de VIH-SIDA en Pediatría. Montevideo: SUP. 1996.
- 4) Le Cocguic Y. Pneumopathie Interstitielle Lymphocytaire. Le praticien en face le Sida. In: Atteintes de l'appareil respiratoire. Paris: Flammarion. 1996 (10): 58-60.
- 5) Grieco MH, Chinoi-Acharya P. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 952-5.
- 6) Ziza JM, Brun Vezinet F, Venet A, Traversat J, Raphael M, Langlois P et al. Pneumopathie lymphocytaire interstitielle au cours d'un ARC. Présence du virus LAV dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. *Press Med* 1986; 15: 1267-9.
- 7) Kradin RL, Mark EJ. Benign lymphoid disorders of the lung with a theory regarding their development. *Hum Pathol* 1983; 14: 857-67.
- 8) Morris JC, Rosen JM, Marchevsky A, Teirstein AS. Lymphocytic interstitial pneumonia in patients at risk

- for the acquired immune deficiency syndrome. *Chest* 1987; 91(1): 63-7.
- 9) **Vaughn Strimlan C, Rosenow EC, Weiland LH, Brown RL.** Lymphocytic Interstitial Pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann Intern Med* 1978; 88:616-21.
- 10) **Teirstein AS, Rosen MJ.** Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *Clin Chest Med* 1988; 9(3): 467-71.
- 11) **Saldana MJ, Mones JM.** Pulmonary pathology in AIDS: atypical *Pneumocystis carinii* infection and lymphoid interstitial pneumonia. *Thorax* 1994; Suppl: S46-S55.
- 12) **White DA, Matthay RA.** Noninfectious pulmonary complications of infection with the Human Immunodeficiency Virus. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1763-87.
- 13) **Schneider RF.** Lymphocytic Interstitial Pneumonitis and Nonspecific Interstitial Pneumonitis. *Clin Chest Med* 1996; 17(4): 763-6.