

Neumonía intersticial linfoidea en adultos

ANA CECILIA ZAMORA*
LOURDES BARRERA*
FELIPE MENDOZA*

* Departamento de Fibrosis Pulmonar, Laboratorio de Inmunoquímica. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Trabajo recibido: 01-VI-2009; aceptado: 03-VII-2009
Conflicto de intereses: Ninguno

RESUMEN

El motivo de esta revisión es hablar de la diversidad de la neumonía linfoidea, la cual es la menos frecuente de las neumonías intersticiales y para muchos es considerada dentro del espectro de enfermedades linfoproliferativas pulmonares. Su incidencia es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres. El promedio de edad al momento del diagnóstico es de 47 años. Es inusual que se presente en forma idiopática; clásicamente se presenta asociada a enfermedades autoinmunes, disproteinemias, inmunodeficiencia común variable y virus como el VIH. Los hallazgos en la tomografía son muy peculiares y diversos y en la biopsia pulmonar, tienden a diferir si el paciente es VIH positivo o no. Es relevante descartar linfoma al inicio de la enfermedad.

Palabras clave:

Neumonía intersticial, tomografía de alta resolución, lavado bronquioloalveolar.

Key words: Interstitial pneumonia, high-resolution computed tomography, bronchioalveolar lavage.

ABSTRACT

The reason of this review is to describe the diversity of the lymphocytic interstitial pneumonia, which is the less common interstitial pneumonia and is considered to be a part of the spectrum of lymphoplasmocytic infiltrations of the lung. Its incidence is approximately twofold greater in women than in men. Average age at diagnosis is 47 years old. It is uncommonly presented as an idiopathic condition, and usually appears in association with autoimmune diseases, dysproteinemias, common variable immunodeficiency, and virus such as HIV. Tomographic images greatly vary, and biopsy findings may differ if the patient is HIV positive or negative. It is relevant to rule out lymphoma at the beginning of the disease.

109

INTRODUCCIÓN

La neumonía intersticial linfoidea (LIP, por sus siglas en inglés), forma parte de las neumonías intersticiales difusas (NID's) también llamadas enfermedades fibrosantes pulmonares.¹ Fue descrita por primera vez en 1966 por los doctores Liebow AA y Carrington CB.² De todas las NID's idiopáticas es la que se ve con menos frecuencia; en un reporte de la Clínica Mayo, en un período de 10 años, sólo se encontraron 13 casos.^{1,3} La neumonía linfoidea ha sido considerada

dentro del espectro de enfermedades linfoproliferativas que afectan al pulmón⁴ (Tabla I).

Histológicamente se caracteriza por una infiltración pulmonar en donde predomina la presencia de linfocitos y células plasmáticas que, al inicio de la lesión, predominan rodeando las vías aéreas y, posteriormente, la infiltración se expande hacia el intersticio.¹

Las células intersticiales de origen linfoide son principalmente linfocitos T y B, se encuentran predominantemente formando los centros germinales peribronquiales y su infil-

Tabla I. Espectro de enfermedades linfoproliferativas que afectan al pulmón.

Neumonía linfoidea (LIP)
Pseudolinfoma
Granulomatosis linfomatoide
Angitis linfocítica benigna y granulomatosis
Neumonía intersticial de células plasmáticas
Linfoma angioinmunoblástico de células T
Linfoma primario pulmonar

tracción puede ser local o más comúnmente difusa.⁴

Es importante mencionar que los linfocitos B encontrados en la LIP son de naturaleza policlonal a diferencia del linfoma en donde, si bien, la inflamación e infiltración pulmonar también se caracterizan principalmente por linfocitos, éstos son monoclonales dando a conocer la naturaleza maligna de la lesión.⁴

La neumonía linfoidea es benigna, sin embargo, se ha descrito la progresión de LIP hacia linfoma, aunque se ha especulado que desde un principio los linfocitos fueran monoclonales y que pasaron desapercibidos porque estaban "escondidos" detrás de algún nido de linfocitos policlonales.⁵

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Lo que causa o desencadena la LIP es desconocido. Algunas teorías debaten que pudiera ser una manifestación autoinmune en pulmón, mientras que otras se apoyan más en una causa viral o en una combinación de ambas.¹ Pero sólo son eso, teorías, no hay nada definitivo para explicar la etiología de la LIP.

Lo que sí está comprobado es que es infrecuente encontrar LIP, en su forma idiopática pura (sólo en un 20% de los casos); comúnmente ésta se encuentra asociada a patologías de base como p. ej., hasta en un 80% de los casos a disproteinemias-hiper o hipogammaglobulinemia, e inmunodeficiencia común variable (CVID). De hecho, la CVID ha sido relacionada con el herpes virus tipo 8. También la podemos encontrar en un 39% de los casos asociada con padecimientos autoinmunes, más comúnmente con la artritis

reumatoide, el síndrome de Sjögren y el lupus. El 25% de las neumonías linfoideas tienen como padecimiento asociado al síndrome de Sjögren; por el contrario, sólo 1% de los de Sjögren padecerán neumonía linfoidea durante el curso de su enfermedad^{1,3,6}.

Se ha encontrado frecuentemente asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque en este caso es más frecuente en niños comparado con adultos, en donde se encuentra sólo en el 5% de las autopsias.⁷ En niños con VIH+ se encontró una incidencia de LIP del 17% en Santiago de Chile,⁸ aunque en la era preterapia antirretroviral altamente efectiva, las incidencias eran mayores.^{9,10} Otra asociación no tan frecuente se da con virus diferentes al VIH, como el virus del Epstein-Barr y retrovirus como el virus de la leucemia humana de células T (HTLV-I).^{11,12}

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Características demográficas, cuadro clínico y exploración física

Tiende a predominar ligeramente en mujeres, con una relación de 1:2.75 (hombre/mujer). Siendo el promedio de edad de 47 años (rango de 17-78 años). En los artículos reportados, el 75% de los pacientes nunca fumaron y 15% fueron exfumadores.¹³

La mayoría de los pacientes adultos VIH+ tienden a ser de raza negra, mientras que cuando la neumonía linfoidea aparece en pacientes VIH-, éstos son predominantemente caucásicos.¹⁴ En niños no ha sido reportada ninguna predominancia de raza.¹⁻³

El tiempo que va desde el inicio de los síntomas hasta que el paciente acude a consulta varía desde dos meses a 12 años.¹³ Dentro de las manifestaciones clínicas, menos del 5% de los pacientes al inicio de la presentación están asintomáticos, siendo el síntoma más frecuente la tos que es predominantemente seca (71%) y luego disnea (61%); además, de síntomas constitucionales que pueden o no estar presentes, como malestar general, fatiga, fiebre, dolor pleurítico, artralgias, sudoraciones nocturnas y pérdida de peso.^{1,6,13,15}

Dentro de la exploración física es relevante mencionar la presencia de estertores crepitantes; la acropaquia digital está prácticamente ausente, sólo se ha reportado en un 10% de los casos,^{3,6,15} además de la exploración física esperada para las diferentes enfermedades subyacentes ya mencionadas que frecuentemente acompañan a la LIP, como queratoconjuntivitis sica en Sjögren o artritis simétrica/hepatoesplenomegalia en artritis reumatoide.¹⁵

Pruebas de función pulmonar

Como todas las NID's o enfermedades fibrosantes del pulmón, la espirometría en la LIP muestra un patrón restrictivo con disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) con una relación CVF/VEF₁ normal o más alta de la esperada y con una capacidad pulmonar total disminuida. Asimismo, la difusión de monóxido de carbono se encuentra disminuida.¹³

Lavado bronquioloalveolar

Hay pocos artículos que muestren lavado bronquioloalveolar (LBA) en LIP en pacientes adultos, aunque todos ellos concuerdan en que hay un aumento tanto en el número como en el porcentaje de linfocitos.¹⁶ Ahora bien, el subtipo de linfocitos predominante (ayudadores CD4+ vs. citotóxico CD8+) es controversial; si bien, Cha SI *et ál*,¹³ demostraron en su artículo que la mayoría de los pacientes con LIP-VIH- en el LBA mostraban niveles normales de linfocitos T (CD3+) y de linfocitos B (CD21+) había una predominancia de células T citotóxicas (CD8+) comparadas con células T ayudadoras (CD4+). Por su parte, Teirstein AS *et ál*,¹⁶ revelaron un aumento de linfocitos T ayudadores (CD4+). En el caso de pacientes con LIP asociada a VIH, los artículos concuerdan en que las células que predominan son los linfocitos T citotóxicos (CD8+).¹⁷

Cabe mencionar, aunque esto se sale de los propósitos del presente artículo, que en niños con LIP secundaria a hipogammaglobulinemia, la

célula predominante en LBA es el linfocito T ayudador CD4 (+).^{15,18}

ESTUDIOS DE IMAGEN

Tele de tórax

La radiografía de tórax, como en todas las neumonías intersticiales no es específica ni tiene ningún patrón en especial, sólo muestra volúmenes reducidos e infiltrados reticulares bibasales como en todas las neumopatías restrictivas pulmonares.^{6,19} Aquí, la clave para sospechar LIP es la tomografía de alta resolución (TACAR).

Tomografía de alta resolución

La neumonía linfoidea tiene una gran variedad de patrones tomográficos. La serie más grande reportada en la literatura es la de Johkoh T *et ál*,²⁰ en donde 22 pacientes con LIP, todos (100%) presentaban vidrio despulido; 18 (81%), presentaban engrosamiento septal y de las bandas broncovasculares; 17 (77%), tenían nódulos centrilobulares pobremente definidos (con apariencia de vidrio despulido y "deshilachados") que en apariencia semejan a la neumonía organizada criptogénica (Figura 1); 15 pacientes (68%), presentaban quistes (Figura 2); y sólo 7 (31%), presentaban consolidaciones.

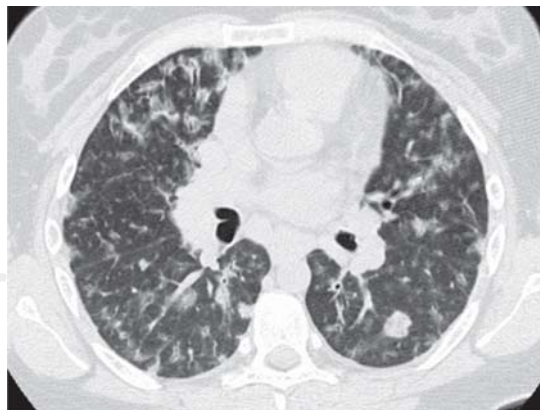


Figura 1. TACAR de un paciente con neumonía linfoidea más inmunodeficiencia común variable, donde se observan nódulos centrilobulares con apariencia de vidrio despulido. Cortesía, Dr. Richard Webb.

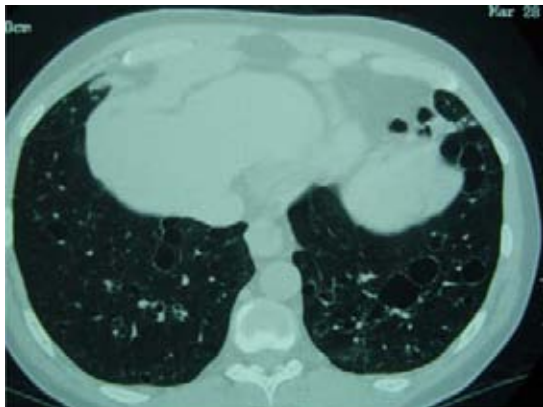


Figura 2. TACAR de un paciente con neumonía linfoidea más síndrome de Sjögren, obsérvese la presencia de quistes de pared delgada difusos de diferentes tamaños, así como escaso vidrio despulido y bronquiectasias. Cortesía, Dr. Richard Webb.

112

En un trabajo realizado en conjunto con la Universidad de San Francisco, la Clínica Mayo y el INER por Zamora AC *et ál*,²¹ se revisaron 13 pacientes con LIP –ninguno tenía VIH– y se dividieron en dos grupos: grupo 1: LIP secundaria a CVID (n = 5), y el grupo 2: LIP secundaria a autoinmunidad n = 8 [Sjögren (n = 5), lupus (n = 1), polimiositis (n = 1) y artritis reumatoide (n = 1)] y se revisaron los hallazgos en la TACAR (Tabla II). Interesantemente, se encontró que en los pacientes con LIP secundaria a CVID predominaban los nódulos centrilobulares mal definidos con apariencia de vidrio despulido (Figura 1), y los pacientes con LIP secundaria a autoinmunidad tenían, 100% de ellos, múltiples quistes difusos de pared delgada sin vidrio despulido.

Estos hallazgos concuerdan con artículos previos publicados en la literatura, donde los pacientes con CVID presentan un patrón nodular en la TACAR, además, una predominancia de linfocitos T ayudadores CD4+ aunado a una pobre respuesta al tratamiento, que se discutirá más adelante.²²⁻²⁴

Especulamos que la patogénesis de los quistes (al menos en la enfermedad de Sjögren) es el resultado de la inflamación que rodea al bronquiolito, aunado a la falta de secreciones creando un efecto de "válvula" y, consecuentemente, el

desarrollo de quistes. Nuestros resultados presentan dos diferentes patrones de la misma enfermedad sugiriendo que, cuando se está en presencia de un paciente con CVID y la tomografía muestra nódulos centrilobulares mal definidos con apariencia de vidrio despulido pudiera ser LIP; por otro lado, si se tiene un paciente con enfermedad autoinmune más quistes en la tomografía, sugiere entonces que se está ante la presencia de LIP. Aunque hoy por hoy, para estar 100% seguros del diagnóstico la biopsia es imprescindible.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al menos por TACAR, cuando la LIP es predominantemente nodular, el linfoma es el primer diagnóstico a descartar. De acuerdo con Honda O *et ál*,²⁵ quienes compararon una población de 17 pacientes con LIP contra 44 pacientes con linfoma maligno (35 con linfoma no Hodking y 9 con linfoma de Hodking) y revisaron los hallazgos por TACAR. Encontraron que los pacientes con linfoma presentaban los nódulos centrilobulares mucho más grandes (hasta de 30 mm) comparado con los pacientes con LIP y, además, presentaban hasta 25% de derrame pleural mientras que ninguno de los pacientes con LIP tenía este hallazgo tomográfico. Cabe mencionar que 82% de los pacientes con LIP presentaban quistes en la TACAR y sólo 2% (n = 1) con linfoma los presentó. Contrariamente, el 66% de los pacientes con linfoma presentaban grandes consolidaciones contra sólo 18% de los pacientes con LIP. En conclusión, grandes consolidaciones, grandes nódulos centrilobulares y derrame pleural por tomografía apoyan más el diagnóstico de linfoma maligno (Figura 3).

Ahora bien, si la predominancia en la tomografía son quistes, el diagnóstico a diferenciar es la linfangioleiomiomatosis (LAM); aunque los quistes en LAM son numerosos, difusos, del tamaño de una moneda, homogéneos y con pared muy delgada que llega a confundirse con enfisema centrilobular, y el parénquima pulmonar que los rodea es completamente normal,²⁶ a diferencia de la LIP donde los quistes, aunque también son de pared delgada no son tan pe-

Tabla II. Hallazgos por TACAR en LIP.

	LIP secundaria a CVID (n = 5)	LIP secundaria a autoinmunidad (n = 8)	p
Vidrio despulido	2 (40)	0 (0)	0.1
Engrosamiento septal	1 (20)	0 (0)	0.4
Nódulos centrilobulares	3 (60)	0 (0)	0.04*
Bronquiectasias	2 (40)	0 (0)	0.12
Panal de abeja	0 (0)	0 (0)	—
Enfisema	0 (0)	1 (12.5)	1.0
Quistes	0 (0)	8 (100)	0.0008*

TACAR: Tomografía de alta resolución; LIP: Neumonía intersticial linfoidea; CVID: Inmunodeficiencia común variable. Zamora AC *et ál*, referencia 21. Resumen presentado en el ATS, 2007.

* = Estadísticamente significativo.

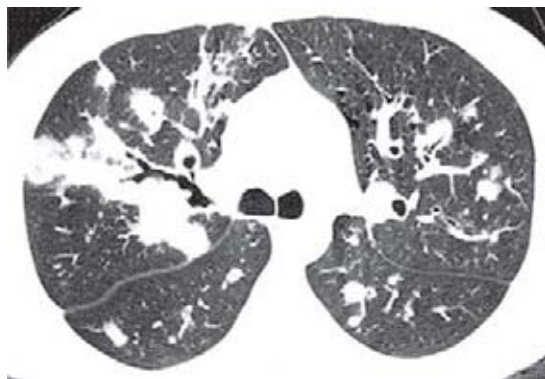


Figura 3. TACAR de un paciente con linfoma en donde observamos grandes consolidaciones y nódulos centrilobulares más grandes que los de la neumonía linfoidea. Cortesía, Dr. Richard Webb.

queños, son de diferentes tamaños, y tienden a ser menos numerosos y el parénquima pulmonar que le rodea puede o no tener vidrio despulido²¹ (Figura 2).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neumonía linfoidea, si bien, se puede sospechar al tener un paciente con autoinmunidad, CVID o VIH+ aunado a una tomografía descrita anteriormente se tiene que confirmar, como en todas las neumonías intersticiales, por biopsia pulmonar a cielo abierto.

Hallazgos *positivos* por biopsia como se describieron al principio de esta revisión, son una infiltración pulmonar en donde predomina la presencia de linfocitos pequeños maduros, inmunoblastos, células plasmáticas e histiocitos. La célula predominante es el linfocito que al inicio de la lesión predominan rodeando las vías aéreas y, posteriormente, la infiltración se expande hacia el intersticio.¹

Las células intersticiales de origen linfoide son principalmente linfocitos T y B y se encuentran con mayor frecuencia formando folículos linfoides reactivos, y los centros germinales peribronquiales y su infiltración puede ser local o más comúnmente difusa; cuando es difusa se meten al epitelio bronquiolar.^{1,4} Los linfocitos que predominan en el intersticio son de tipo T y los que predominan en los centros germinales son de tipo B, y el pulmón se asemeja a un gran órgano linfoide⁶ (Figura 4).

Las diferencias entre LIP no asociada a VIH y la asociada a VIH, es que en la LIP no asociada a VIH predominan los linfocitos B formando folículos linfoides peribronquiales y las células T se encuentran o en el intersticio o en la periferia de los folículos linfoides; mientras que en la LIP asociada a VIH predominan los linfocitos T citotóxicos CD8+ y se han reportado granulomas no caseificantes hasta en un 20-50% de los casos.^{6,17,27}

Igual de importante que los hallazgos positivos son los hallazgos *negativos*, los cuales nos permi-

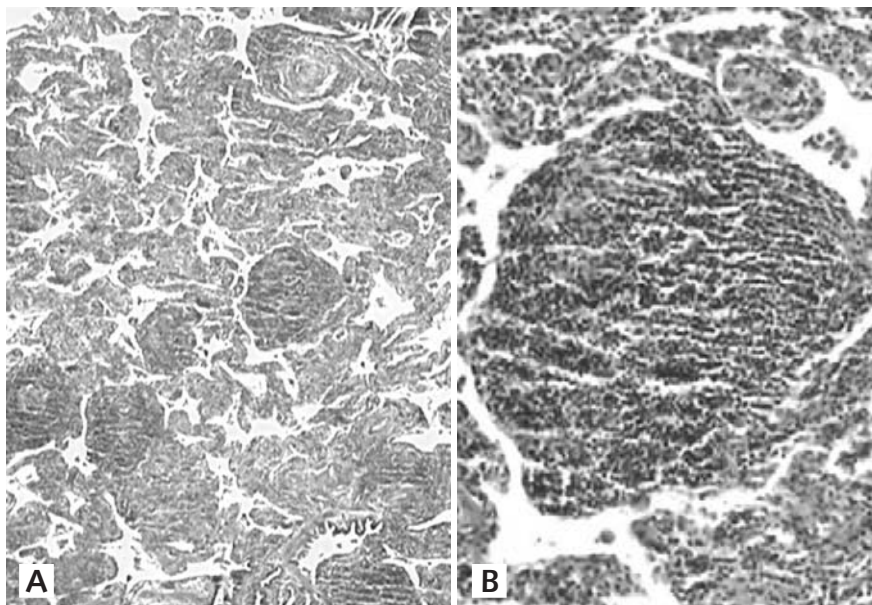


Figura 4. A) Muestra varios nódulos linfoides a nivel intersticial y engrosamiento de los septos alveolares por infiltrado de linfocitos. 2X aumento original. Tinción hematoxilina y eosina; **B)** Detalle de un nódulo linfóide 10X. Aumento original. Tinción hematoxilina-eosina. Cortesía, Dr. Miguel Gaxiola.

ten diferenciarlo de un linfoma que Turner RR *et ál*,²⁸ han descrito como:

1. No encontrar un infiltrado linfocitario no monoclonal
2. Que el infiltrado no siga la ruta de los linfáticos como las bandas broncovasculares y las venas pulmonares
3. Que no se encuentren figuras mitóticas
4. Que no se encuentre involucro pleural

TRATAMIENTO

Esteroides

Los esteroides son la primera línea de tratamiento cuando tenemos un paciente con el diagnóstico de LIP; sin embargo, los resultados de los estudios son controversiales. Por ejemplo, en el estudio de Strimlan CV *et ál*,³ 6 de los 13 pacientes mejoraron con los esteroides orales, en el estudio de Koss MN *et ál*,⁶ 4 de 13 pacientes mostraron completa mejoría en un período de seguimiento de cinco años y meses; contrariamente, en el estudio de Cha SI *et ál*,¹³ 8 de 9 pacientes tratados con esteroides se mantuvieron estables o incluso mejoraron.

La dosis sugerida por Cosgrove G *et ál*,¹⁵ es de 0.75 a 1.0 mg/kg/día (peso ideal) sin exceder de 100 mg/día de 8 a 12 semanas o hasta que el paciente esté estable. Una vez que lo esté, disminuir a 0.25 mg/kg/día por otras 6 a 12 semanas y reevaluar.

Debido a la poca incidencia de LIP y a que un alto porcentaje de la neumonía linfóidea se asocia a enfermedades autoinmunes no se realiza biopsia, por lo tanto, no se puede confirmar el diagnóstico definitivo. Desafortunadamente, existen pocos artículos en la literatura referentes al tratamiento; es decir, falta de evidencia para afirmar que los esteroides pudieran alterar o cambiar el curso de la enfermedad.

Ciclosporina A

Existen una serie de reportes en donde, la mayoría, concuerdan en que la neumonía linfóidea que se asocia a CVID se comporta un poco diferente,^{13,21-24} p. ej., los pacientes tienden a tener un patrón por tomografía nodular, no presentan quistes y no responden bien a la terapia con esteroides, pero responden a la terapia con ciclosporina A. Más aún, Davies CW *et ál*,²³ demostraron en la biopsia que por in-

munohistoquímica la mayoría de las células T presentes eran de tipo ayudador CD4+; asimismo, Cha SI *et ál*,¹³ reportaron que todos los pacientes por LBA tenían predominancia de linfocitos citotóxicos CD8+ a excepción del paciente 14, que tenía diagnóstico de CVID donde predominaban los linfocitos T ayudadores CD4+.

El punto aquí es que el mecanismo de acción de la ciclosporina A es la inhibición selectiva de los linfocitos ayudadores CD4+ y la liberación de interleucinas 4 y 5 que inhiben la expansión clonal de los linfocitos T sin afectar a los B,²⁹ que podría ser la explicación del por qué este subtipo específico de pacientes responden a la ciclosporina A.

Azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil

Algunos reportes anecdóticos mencionan estos tratamientos para la LIP, ya sea solos o en combinación con esteroides,¹³ uno en especial reportó que 7 de los 11 pacientes con síndrome de Sjögren, de los cuales 5 padecían de LIP, mejoraron con azatioprina pero, una vez más, por ser pacientes reumatológicos no tenían biopsia y el diagnóstico de neumonía linfoidea fue por alta sospecha.³⁰

TRATAMIENTO EN PACIENTES VIH+ Y NEUMONÍA LINFOIDEA

La terapia con antirretrovirales ha resultado en la resolución clínica y radiológica en algunos pacientes,³¹ pero no hay nada definitivo en las guías, aunque lo lógico sería pensar que bajando la carga viral y aumentando los CD4+ el paciente mejoraría. Como ejemplo tenemos el caso de un paciente de 35 años VIH+ que fue tratado con tres análogos de nucleósidos y que tuvo mejoría, tanto clínica como radiográficamente.³²

El tratamiento con zidovudina, en monoterapia se ha reportado en tres pacientes, de ellos dos mejoraron; no obstante, en el tercer paciente no hubo respuesta.^{31,33}

PRONÓSTICO

La sobrevivencia media de un paciente con neumonía linfoidea se ha reportado en 11.51 años.^{15,34} En el

curso de la neumonía linfoidea se han descrito cuatro diferentes posibilidades:

1. Resolución con la terapia con esteroides (ya sea sola o en combinación con otras terapias inmunosupresoras).
2. Progresión a fibrosis pulmonar y muerte.
3. Complicaciones, como infecciones pulmonares/sistémicas que conllevan a la muerte.
4. Progresión/desarrollo de un linfoma.

En el caso de progresión al linfoma es únicamente en un porcentaje menor al 5% de los casos y se trata de linfoma de bajo grado de células B.^{6,35}

REFERENCIAS

1. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. *Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review*. Chest 2002;122:2150-2164.
2. Liebow AA, Carrington CB. *Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia*. Med Clin North Am 1973;57:809-843.
3. Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Weiland LH, Brown LR. *Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases*. Ann Intern Med 1978;88:616-621.
4. Bragg DG, Chor PJ, Murray KA, Kjeldsberg CR. *Lymphoproliferative disorders of the lung: histopathology, clinical manifestations, and imaging features*. AJR Am J Roentgenol 1994;163:273-281.
5. Schuurman HJ, Gooszen HC, Tan IW, Kluin PM, Wagenaar SS, van Unnik JA. *Low-grade lymphoma of immature T-cell phenotype in a case of lymphocytic interstitial pneumonia and Sjögren's syndrome*. Histopathology 1987;11:1193-1204.
6. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA. *Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases*. Pathology 1987;19:178-185.
7. Marchevsky A, Rosen MJ, Chrystal G, Kleinerman J. *Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study of 70 cases*. Hum Pathol 1985;16:659-670.
8. Brockmann VP, Viviani ST, Peña DA. *Compromiso pulmonar en la infección por virus de inmunodeficiencia humana en niños*. Rev Chil Infect 2007;24:301-305.
9. Toro AA, Altemani AA, Zanardi VA, Menezes JR, da Silva MN, Vilela MM. *Lung disease features in Brazilian children with HIV infection before HAART era*. J Trop Pediatr 2006;52:360-368.
10. Kourtis AP, Bansil P, Posner SF, Johnson C, Jamieson DJ. *Trends in hospitalizations of HIV-infected children and adolescents in the United States: analysis of data from the 1994-2003 Nationwide Inpatient Sample*. Pediatrics 2007;120:e236-e243.

11. Setoguchi Y, Takahashi S, Nukiwa T, Kira S. *Detection of human T-cell lymphotropic virus type I-related antibodies in patients with lymphocytic interstitial pneumonia*. Am Rev Respir Dis 1991;144:1361-1365.
12. Barberà JA, Hayashi S, Hegele RG, Hogg JC. *Detection of Epstein-Barr virus in lymphocytic interstitial pneumonia by in situ hybridization*. Am Rev Respir Dis 1992;145(4 Pt 1):940-946.
13. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. *Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis*. Eur Respir J 2006;28:364-369.
14. Grieco MH, Chinoy-Acharya P. *Lymphocytic interstitial pneumonia associated with the acquired immune deficiency syndrome*. Am Rev Respir Dis 1985;131:952-955.
15. Cosgrove G, Fessler ME, Schwarz MI. *Lymphocytotoxic infiltrations of the lung*. In: Schwarz MI, King TE Jr, editors. *Interstitial lung disease*. 4th ed. USA: BC Decker; 2003.p.825.
16. Teirstein AS, Rosen MJ. *Lymphocytic interstitial pneumonia*. Clin Chest Med 1988;9:467-471.
17. Travis WD, Fox CH, Devaney KO, et al. *Lymphoid pneumonitis in 50 adult patients infected with the human immunodeficiency virus: lymphocytic interstitial pneumonitis versus nonspecific interstitial pneumonitis*. Hum Pathol 1992;23:529-541.
18. Church JA, Isaacs H, Saxon A, Keens TG, Richards W. *Lymphoid interstitial pneumonitis and hypogammaglobulinemia in children*. Am Rev Respir Dis 1981;124:491-496.
19. Julsrud PR, Brown LR, Li CY, Rosenow EC 3rd, Crowe JK. *Pulmonary processes of mature-appearing lymphocytes: pseudolymphoma, well-differentiated lymphocytic lymphoma, and lymphocytic interstitial pneumonitis*. Radiology 1978;127:289-296.
20. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, et al. *Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients*. Radiology 1999;212:567-572.
21. Zamora AC, Collard HR, Ryu JH, et al. *HRCT appearance predicts the underlying etiology of lymphocytic interstitial pneumonia (abstract)*. San Francisco, CA. ATS, Mayo; 2007.
22. Arish N, Eldor R, Fellig Y, et al. *Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins*. Thorax 2006;61:1096-1097.
23. Davies CW, Juniper MC, Gray W, Gleeson FV, Chapel HM, Davies RJ. *Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinemia treated with cyclosporin A*. Thorax 2000;55:88-90.
24. Popa V. *Lymphocytic interstitial pneumonia of common variable immunodeficiency*. Ann Allergy 1988;60:203-206.
25. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. *Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT*. AJR Am J Roentgenol 1999;173:71-74.
26. Guhl L. *Pulmonary involvement in lymphangioleiomyomatosis: studies using high-resolution computed tomography*. Rofo1988;149:576-579.
27. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. *A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5*. Ann Intern Med 1990;112:3-10.
28. Turner RR, Colby TV, Doggett RS. *Well-differentiated lymphocytic lymphoma. A study of 47 patients with primary manifestation in the lung*. Cancer 1984;54:2088-2096.
29. Lynch JP 3rd, McCune WJ. *Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders*. Am J Respir Crit Care Med 1996;155:395-420.
30. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. *Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154(3 Pt 1):794-799.
31. Bach MC. *Zidovudine for lymphocytic interstitial pneumonia associated with AIDS*. Lancet 1987;2:796.
32. Scarborough M, Lishman S, Shaw P, Fakoya A, Miller RF. *Lymphocytic interstitial pneumonitis in an HIV-infected adult: response to antiretroviral therapy*. Int J STD AIDS 2000;11:119-122.
33. Helbert M, Stoneham C, Mitchell D, Pinching AJ. *Zidovudine for lymphocytic interstitial pneumonitis in AIDS*. Lancet 1987;2:1333.
34. Fessler MB, Schwarz MI, King TE Jr, Brown KK. *Lymphocytic interstitial pneumonitis vs. IPF: comparison of outcome, clinical, and physiologic variables*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:A706.
35. Koss M. *Pulmonary lymphoproliferative disorders*. In: Churg A, Katzenstein A-L, editors. *The lung: current concepts*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993.p. 145-194.

Correspondencia:

Dra. Ana Cecilia Zamora,
 Laboratorio de Inmunoquímica.
 Instituto Nacional de Enfermedades
 Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
 Calzada de Tlalpan 4502, colonia
 Sección XVI. México, D.F., 14050
 Correo electrónico: zamora72@gmail.com