

OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON AFECTACIÓN PULMONAR

Eva Mañas Baena, Esteban Pérez Rodríguez, Javier Gaudó Navarro

RESUMEN

Son muchas las enfermedades sistémicas que pueden afectar al sistema respiratorio. En esta monografía se han expuesto las más relevantes, clasificadas según el órgano diana protagonista de cada grupo de enfermedades. Quedaría un grupo misceláneo, como el síndrome antifosfolípido, la endometriosis torácica, la amiloidosis, la fiebre mediterránea familiar, la neurofibromatosis, entre otros, los cuales se tratarán en este capítulo. Una de las patologías más relevantes sería el síndrome antifosfolípido, el cual ha recibido considerable atención en la literatura médica por su asociación con importantes repercusiones sistémicas, incluyendo fenómenos tromboembólicos, abortos de repetición y trombopenia.

No se pueden obviar enfermedades como la histiocitosis X, la sarcoidosis, la linfagioliomiosomatosis o la afectación pulmonar por fármacos, los cuales no se desarrollan en esta monografía por haber sido tratados en monografías previas.

El objetivo de este capítulo es realizar una revisión de las patologías referidas, centrada en la afectación pulmonar, evitando la profundización en otros aspectos, los cuales sobrepasarían el fin de esta obra.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Concepto

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden caracterizado por la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aAF), episodios recurrentes de trombosis arteriales y venosas, abortos espontáneos y trombocitopenia, en orden decreciente de prevalencia. Los aAF son los responsables de estados de hipercoagulabilidad

y pueden encontrarse asociados a determinadas enfermedades como el lupus eritematoso, lupuslike inducido, drogas e infecciones, en cuyo caso es un SAF secundario. En aquellos casos en los que no se detecte asociación, es un primario, como ocurre en el 50 % de las series⁽¹⁾. El síndrome catastrófico antifosfolípido es una forma severa en la se produce trombosis múltiple en vasos de mediano y pequeño calibre, desembocando en un fallo multiorgánico.

Prevalencia

La prevalencia de aAF en jóvenes sanos ronda entre un 1-5%. La incidencia se incrementa con la edad y en presencia de enfermedades crónicas. Es difícil determinar cuál será el porcentaje que presentará episodios tromboticos o complicaciones durante el embarazo^(2,3). Sin embargo, si se disponen de más datos entre pacientes con fenómenos tromboembólicos aparentemente idiopáticos o abortos recurrentes. Así, Bick y cols. estudiaron una población de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, objetivando aAF en un 24% de ellos⁽⁴⁾. Otras publicaciones arrojan cifras diversas, pero a pesar de ciertas discrepancias, alrededor de un 15% de pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) con o sin tromboembolismo pulmonar (TEP) presentan un nivel moderado-alto de aAF⁽⁵⁾. Asimismo, entre un 10-20% de las mujeres con abortos recurrentes idiopáticos presentan un SAF⁽⁶⁾. Estos hallazgos justifican la necesidad de descartar un SAF ante fenómenos tromboembólicos repetidos y/o abortos de repetición idiopáticos.

Un grupo de pacientes relevante es el representado por los enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES). En ellos la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido es alta, oscilando

TABLA 1. Manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido

Trombosis venosa

1. Trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar
2. Trombosis venosa superficial
3. Trombosis cerebral, retiniana, renal o hepática

Trombosis arterial

1. Cerebral
2. Retiniana
3. Coronaria
4. Renal

Otras manifestaciones

- Ginecológicas: abortos, retrasos de crecimiento intrauterino
- Hematológicas: trombocitopenia, anemia hemolítica
- Cutáneas: livedorreticularis, úlceras en piernas
- Cardíacas: vegetaciones valvulares, trombos intracardiacos, miocardiopatía
- Neurológicas: encefalopatías, migrañas complicadas, corea, mielopatía transversa
- Pulmonares: hipertensión pulmonar, distrés respiratorio del adulto, síndrome hemorrágico pulmonar, Tromboembolismo pulmonar
- Renales: hipertensión, fallo renal
- Gastrointestinales: dolor abdominal, isquemia mesentérica
- Endocrinológicas: infarto suprarrenal

entre un 12-30%^(2,7), para anticuerpos anticardiolipina y entre un 15-34% para anticoagulante lúpico⁽⁴⁾.

Clínica sistémica

Las manifestaciones más comunes incluyen la presencia de trombos venosos o arteriales, de localización diversa en cualquier órgano (riñón 80%, pulmón 75%, SNC 56%, corazón 50%, piel 50%, gastrointestinal 36% y suprarrenal 26%) o extremidad, y su potencialidad embolígena (Tabla 1).

Manifestaciones pulmonares del SAF

Las manifestaciones pulmonares del SAF son variables, pero la complicación más prevalente es el TEP y sus secuelas.

Tromboembolismo pulmonar

Aproximadamente un 40% de los pacientes con SAF presentarán un TEP durante el curso de su enfermedad, ascendiendo a un 55% si nos referimos a TVP⁽⁸⁾. Datos recientes son los de Cervera y cols., quienes realizaron un estudio prospectivo para examinar la aparición de complicaciones entre 1.000 pacientes con SAF. Detectaron en un período de 5 años una incidencia para TEP del 2,1%⁽⁹⁾.

La presentación clínica, el modo diagnóstico y el tratamiento no difieren de la población con TEP sin SAF. La gammagrafía de ventilación/perfusión y la angioTC son los métodos recomendados para el diagnóstico. La determinación del D-Dimer se solicitará en aquellos pacientes con baja probabilidad clínica para TEP. El ecoDoppler de miembros inferiores se recomienda hacer en todos los casos. El tratamiento con heparina en la fase aguda y la introducción posterior de anticoagulantes orales constituye el tratamiento convencional. El filtro de vena cava se considerará en pacientes con SAF y TVP en las extremidades inferiores de forma persistente. La fibrinólisis se indicará en casos muy seleccionados, con inestabilidad hemodinámica y fallo ventricular derecho⁽¹⁰⁾.

Un tema de controversia es el nivel de anticoagulación recomendado. Tradicionalmente se aconsejaba mantener valores del índice normalizado internacional (INR) superiores a 3 para evitar recurrencias tromboembólicas. Recientemente, estudios randomizados prospectivos en pacientes con SAF han demostrado que no existe beneficio en mantener niveles de INR superiores a 2-3, márgenes recomendados en otras patologías con riesgo de trombosis^(11,12).

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es un importante factor de morbimortalidad. La asociación con el SAF fue descrito por primera vez en 1983⁽¹³⁾. La prevalencia de hipertensión pulmonar en el SAF primario ronda un 3,5% y en el SAF secundario un 1,8%⁽¹⁴⁾.

Los aAF se han asociado a varios tipos de hipertensión pulmonar. Según la última clasi-

TABLA 2. Clasificación de la hipertensión pulmonar

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
 - 1.1. Idiopática
 - 1.2. Heredable:
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endoglina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
 - 1.2.3. Desconocido
 - 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
 - 1.4. Asociado a HAPA:
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por el VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
 - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar causada por C izda:
 - 2.1. Disfunción sistólica
 - 2.2. Disfunción diastólica
 - 2.3. Enfermedad valvular
3. HP por enf.pulmonares y/o hipoxemia:
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
 - 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
 - 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
 - 3.6. Exposición crónica a la altitud
 - 3.7. Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica:
5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales
 - 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
 - 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
 - 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
 - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis

ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ficación (Tabla 2), se ha relacionado con la hipertensión pulmonar del grupo 4 (enfermedad tromboembólica crónica), del grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar, HAP) y del grupo 2 (postcapilar)⁽¹⁰⁾.

La clínica, el diagnóstico y el manejo terapéutico de la hipertensión pulmonar en el SAF es similar al de otras etiologías.

Hipertensión pulmonar en la enfermedad tromboembólica

Se ha objetivado aAF hasta en un 20% de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica⁽¹⁵⁾.

Se postula que los mecanismos patogénicos que producirían la hipertensión pulmonar ligada a la enfermedad tromboembólica serían una incompleta resolución del trombo, daño endotelial consecuente, remodelación vascular y microtrombosis⁽¹⁶⁾.

Asimismo, se han propuesto varias hipótesis para explicar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales los aAF promoverían los fenómenos trombóticos⁽¹⁷⁾:

- Activación de células endoteliales. La unión de los aAF a las células endoteliales produciría su activación, causando un aumento de la expresión de moléculas de adhesión, secreción de citoquinas y aumento del metabolismo de prostacinas.
- Interferencia de los aAF con la función de los fosfolípidos que se unen a proteínas como β 2-Gpl, protrombina, proteína C y anexina V. La β 2-Gpl inhibe la activación plaquetaria y la coagulación. La proteína C funciona también como anticoagulante, inhibiendo los factores V y VIII. Estos mecanismos favorecerían la activación de la cascada de la coagulación.

Hipertensión pulmonar arterial

La HAP está caracterizada a nivel microscópico con engrosamiento endotelial, hipertrofia de la muscular, trombosis endotelial, así como lesiones plexiformes. Dichas alteraciones vasculares aparecen en un contexto de exceso de endotelina-1, una deficiencia de óxido nítrico y una alteración de las prosta-

glandinas. El papel exacto de los aAF en el desarrollo de la HAP no está definido, pero algunos estudios muestran datos que relacionan a ambos. Asherson y cols. objetivaron aAF en pacientes con lupus eritematoso e hipertensión pulmonar arterial, sin evidencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa o tromboembolismo, en un 68 %⁽¹⁸⁾. Atsumi y cols. detectaron niveles elevados de endotelina 1 en pacientes con SAF⁽¹⁹⁾, hallazgo que sostendría la hipótesis de que los aAF inducen la expresión de endotelina 1, contribuyendo al daño vascular, remodelación y trombosis⁽¹⁰⁾.

Hipertensión pulmonar postcapilar

Este tipo de hipertensión pulmonar se objetiva en disfunción ventricular izquierda o valvulopatía mitral o aórtica.

Aproximadamente entre un 20-30 % de pacientes con LES desarrollan el tipo de endocarditis no infecciosa de Libman-Sacks, la cual a su vez se presenta en un 30 % de pacientes con SAF primario⁽²⁰⁻²²⁾. Se desconoce el mecanismo exacto por el que los aAF favorecerían el desarrollo de la endocarditis de Libman-Sacks. Es posible que los aAF interactúen con antígenos de la superficie valvular y promuevan un proceso inflamatorio a dicho nivel con formación de vegetaciones verrucosas. El tratamiento de este tipo de hipertensión pulmonar contemplaría la anticoagulación, terapia inmunomoduladora y en casos de severa disfunción del ventrículo izquierdo, el recambio valvular⁽¹⁰⁾.

Síndrome de distrés respiratorio (SDR).

Síndrome catastrófico antifosfolípido (SCAF)

El SDR es un síndrome definido por infiltrado alveolar bilateral y un cociente de paO_2/FiO_2 inferior a 200. Se han descrito numerosos casos de SDR asociado al SAF, fundamentalmente ligado al SCAF. Este síndrome está caracterizado por una disfunción progresiva multiorgánica debido a un masivo tromboembolismo en pequeño vaso. Una revisión sobre este síndrome objetivó una mayor prevalencia en mujeres, más habitual sobre los 37-40 años y era más frecuente en el SAF prima-

rio⁽²³⁾. Los factores precipitantes podrían ser infecciones, procedimientos quirúrgicos, retirada de anticoagulación o diversos fármacos, como anticonceptivos orales, tiazidas o captopril⁽¹⁷⁾. En la clínica puede aparecer insuficiencia respiratoria severa, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, elevación enzimática hepática, daño renal, insuficiencia suprarrenal y áreas de infartos cutáneas. Para su diagnóstico, han de estar afectados al menos tres órganos y existir evidencia embólica de pequeño vaso en la biopsia de alguno de los órganos afectados. El tratamiento consiste en anticoagulación y corticoides. En los casos más severos se ha recurrido a inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis⁽²⁴⁾. En los pacientes con lupus eritematoso sistémico se ha utilizado ciclofosfamida con buenos resultados⁽²⁵⁾. La mortalidad oscila en un 50 % y la causa normalmente es por fallo multiorgánico⁽¹⁷⁾.

Hemorragia alveolar

La incidencia de hemorragia alveolar en pacientes con SAF es desconocida. Son escasos los casos descritos. Los pacientes suelen ser varones de mediana edad.

La hemorragia alveolar difusa está caracterizada por infiltrados alveolares difusos, asociados a disnea, tos, fiebre, hemoptisis ocasional y a menudo progresa a insuficiencia respiratoria. En la analítica se puede objetivar anemia. El diagnóstico se basa en el lavado broncoalveolar, observando directamente restos hemáticos, macrófagos cargados de hemosiderina y un aumento del conteo de células rojas. La biopsia pulmonar no suele ser necesaria y mostraría hemorragia alveolar y trombosis microvascular con/sin capilaritis pulmonar. El tratamiento consiste en altas dosis de corticoides. La recidiva tras la retirada de corticoides no es infrecuente, siendo necesario introducir ciclofosfamida, ciclosporina o micofenolato^(10,26).

Alveolitis fibrosante

La asociación de alveolitis fibrosante y SAF es una rara asociación, descrita en escasas ocasiones. En los casos publicados se documen-

tó en la anatomía patológica, alveolitis y fibrosis intersticial^[27,28].

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos (Tabla 3) se basan en la presencia de un criterio clínico (trombosis vascular o complicaciones durante el embarazo) y un criterio de laboratorio (anticuerpo anticardiolipina o anticoagulante lúpico)⁽¹⁷⁾.

Tratamiento

El tratamiento del SAF no ha cambiado significativamente en los últimos 20 años. El manejo de los fenómenos trombóticos en estos pacientes es similar al de los pacientes sin SAF. Como se comentó previamente, se realizaron dos estudios randomizados y prospectivos, los cuales sugieren que la moderada anticoagulación (INR 2-3) es igual de efectiva para prevenir retrombosis y presenta menos complicaciones que la terapia de alta intensidad (INR > 3)^(11,12).

Respecto a la profilaxis, Erkan y cols.⁽²⁹⁾ realizaron un ensayo clínico a doble ciego, objetivando que dosis bajas de aspirina no fue superior al placebo para prevenir el primer episodio trombótico en pacientes asintomáticos con aAF positivos de forma persistente. Sin embargo, la presencia de LES supone un riesgo incrementado para fenómenos trombóticos y en estos pacientes sí podría estar recomendado algún tipo de profilaxis⁽³⁰⁾. Erkan y cols. proponen individualizar en cada caso, teniendo en cuenta otros factores de riesgo para trombosis y actuar según el contexto clínico de cada paciente.

ENDOMETRIOSIS TORÁCICA

Concepto

La endometriosis se define como la presencia de glándulas del endometrio fuera de los confines de la cavidad uterina y su musculatura, fundamentalmente en ovarios y ligamentos sacrouterinos.

Es una patología frecuente afectando a un 5-15% de mujeres en la edad reproductiva⁽³¹⁾. Aunque la endometriosis se confina fundamentalmente en pelvis, puede afectar a órga-

TABLA 3. Criterios diagnósticos en el síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos

Trombosis vascular

1. Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o capilar
2. Confirmación por imagen o histopatología (sin inflamación significativa)

Complicaciones durante el embarazo

1. Uno o más abortos de más de 10 semanas de gestación
2. Uno o más nacimientos prematuros de menos de 34 semanas de gestación
3. Tres o más abortos espontáneos consecutivos de menos de 10 semanas de gestación

Criterios de laboratorio

Anticuerpos anticardiolipina

1. Isotipo IgG o IgM, con título medio/alto en dos ocasiones en 6 semanas

Anticoagulante lúpico

1. Test de coagulación prolongado fosfolípido dependiente
2. No corrección con plasma normal
3. Corrección con adición de exceso de fosfolípidos

nos extrapélvicos. La afectación torácica es la más frecuente de la endometriosis extrapélvica⁽³²⁾. Consiste en la presencia de endometrio funcionante en pleura, parénquima pulmonar o vía aérea.

Manifestaciones clínicas

Existen cuatro presentaciones mayores de endometriosis torácica: neumotórax catamenial, hemotórax catamenial, hemoptisis catamenial y nódulos pulmonares. En una larga serie de 112 casos, se objetivó neumotórax en un 73%, hemotórax en un 14%, hemoptisis en un 7% y nódulos pulmonares en un 6%⁽³¹⁾.

Los síntomas de la endometriosis torácica son típicamente catameniales, y ocurren entre 24 a 48 horas después del comienzo de la menstruación. El dolor torácico es frecuente, sucediendo en alrededor del 90% de las pacientes. La disnea de esfuerzo se da en el 33% de

las pacientes. Las mujeres con neumotórax catamenial lo desarrollan en el lado derecho, siendo habitualmente pequeño o moderado.

Diagnóstico

El diagnóstico de endometriosis torácica se establece por la clínica aunque a veces se tarda en llegar al resultado. La clave del diagnóstico precoz es la sospecha de una mujer gestante con síntomas respiratorios.

La radiografía puede revelar derrame pleural o nódulos pulmonares, pero puede ser normal. La tomografía axial computerizada (TC) torácica puede mostrar infiltrados, lesiones nodulares o cavitadas de fina pared, así como bullas. Si existiera endometriosis en la vía aérea, la TC podría objetivar engrosamiento de la pared bronquial. La broncoscopia tiene un papel limitado ya que es más frecuente la afectación de la vía aérea distal⁽⁵¹⁾.

La anatomía patológica da el diagnóstico en un tercio de los casos^(53,54).

La herramienta diagnóstica más válida es la presentación de una clínica periódica coincidiendo con el período menstrual⁽⁵¹⁾.

Tratamiento

El éxito del tratamiento supone la erradicación del tejido endometrial. Médicamente consiste en la supresión del endometrio ectópico interfiriendo la ovulación por medio de análogos de la gonadotropina coriónica⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

La indicación quirúrgica se considera si falla el tratamiento médico, aparece intolerancia a los efectos adversos de la medicación, o existen síntomas recurrentes tras suspender la medicación⁽⁵¹⁾. En lesiones periféricas, la toracoscopia videoasistida será el método de elección. En lesiones centrales se podrá considerar la subsegmentectomía, segmentectomía o lobectomía^(58,59). El manejo del neumotórax catamenial se contempla como multidisciplinar, incluyendo tratamiento quirúrgico mediante videotoracoscopia y tratamiento hormonal. La pleurodesis con talco presenta menos recidiva que la abrasión pleural^(40,41). Asimismo, se han descrito reparación de perforacio-

nes diafragmáticas^(40,42) o el abordaje de lesiones protagonistas en la patogénesis del neumotórax con buenos resultados⁽⁴⁰⁾.

La ooforectomía se deberá considerar cuando las lesiones sean múltiples o no se detecten⁽⁵¹⁾.

AMILOIDOSIS

Concepto

La amiloidosis es una enfermedad producida como resultado del depósito extracelular de proteínas plasmáticas solubles en forma fibrilar. Fue descrita por primera vez por Virchow en 1853. Los depósitos de amiloide están compuestos por proteínas fibrilares, que se caracterizan por presentar una birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada cuando se tiñen con rojo congo. La acumulación de amiloide puede darse en un solo órgano (10-20%) o de forma generalizada como parte de una enfermedad sistémica (80-90%)⁽⁴³⁾. El amiloide puede depositarse en cualquier órgano, como en el corazón, pulmón, hígado, riñón y sistema nervioso autónomo. La gravedad de este proceso viene definida por la extensión de los depósitos. La afectación pulmonar se presenta en alrededor de un 50%, más frecuentemente en la forma sistémica (58-70%)^(44,45).

Clasificación

La amiloidosis puede ser catalogada dependiendo de diferentes criterios; según distribución anatómica, clasificándose como sistémica o enfermedad localizada, y según las características bioquímicas. Según el tipo de proteína, se han descrito varios subtipos⁽⁴⁶⁾:

- AL: fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Se objetivan en la amiloidosis primaria y pueden encontrarse en el mieloma múltiple y en la macroglobulinemia.
- AA: proteínas derivadas del amiloide sérico A (SAA), reactante de fase aguda producido en fenómenos inflamatorios, tales como artritis reumatoide (48% de los casos de AA amiloidosis⁽⁴⁷⁾), infecciones crónicas (tuberculosis, osteomielitis, lepra, bronquiectasias), y en la fiebre mediterránea

familiar. Al depósito de estas proteínas se le denomina amiloidosis secundaria.

- ATTR: amiloide transtirosina, un mutante del transportador de la tirosina. Produce múltiples formas de amiloidosis hereditaria.
- A β_2 microglobulina: componente normal del plasma no eliminado por la hemodiálisis. Se objetiva en la amiloidosis secundaria a hemodiálisis crónica.

Afectación pulmonar en la amiloidosis

Amiloidosis pulmonar asociada a amiloidosis sistémica

Amiloidosis primaria sistémica

La amiloidosis primaria sistémica puede afectar al pulmón, con depósito de amiloide en los septos alveolares. Utz y cols.⁽⁴⁵⁾ realizaron una revisión de 35 pacientes con amiloidosis primaria sistémica con afectación pulmonar. El patrón intersticial fue el hallazgo radiológico más prevalente, con predominancia de un aspecto difuso más en lóbulos inferiores y un patrón reticulonodular. También objetivaron derrame pleural sin infiltrado, más frecuentemente bilateral y engrosamiento pleural. La supervivencia media fue de 16 meses, similar al pronóstico de la amiloidosis sistémica primaria.

En general, la afectación difusa intersticial por depósitos de amiloide en los septos alveolares e intersticio, causando infiltrados reticulonodulares y disfunción ventilatoria restrictiva, conlleva mal pronóstico y una alta mortalidad al poco tiempo del diagnóstico.

Existe controversia sobre la influencia que ejerce la afectación pulmonar en el pronóstico. Ciertamente es difícil de precisar, ya que la afectación cardiaca y pulmonar conviven con frecuencia y resulta complejo aislar ambas comorbilidades⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

Alrededor de un 14-25% de los pacientes con amiloidosis sistémica presentan mieloma múltiple y en un porcentaje importante de ellos se objetiva afectación pulmonar^(45,50).

Amiloidosis secundaria

La amiloidosis secundaria puede aparecer en artritis reumatoide, enfermedad renal crónica, infecciones crónicas, bronquiectasias y neoplasias, entre otras patologías. La incidencia de amiloidosis pulmonar asociada a amiloidosis secundaria es pequeña.

Amiloidosis familiar

La amiloidosis familiar es una rara entidad, muy infrecuente, en la que también puede existir afectación respiratoria.

Amiloidosis pulmonar localizada

La amiloidosis pulmonar localizada es definida como un depósito aislado de amiloide en el sistema respiratorio, no presentando otros depósitos a nivel sistémico⁽⁴⁵⁾.

Puede afectar la vía aérea, el parénquima pulmonar, e incluso presentarse con adenopatías mediastínicas.

Amiloidosis traqueobronquial

La amiloidosis traqueobronquial es infrecuente. En la serie de Utz y cols.⁽⁴⁵⁾ objetivaron un 7% (4 casos de 55 pacientes con amiloidosis) y en la serie de Cordier y cols.⁽⁴⁸⁾ encontraron cinco casos durante un seguimiento de 15 años.

La edad de presentación ronda la 5^a-6^a década de la vida. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentarse con disnea, hemoptisis, tos, atelectasias o neumonía recurrente⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

Su afectación consiste en depósitos focales o difusos en forma de nódulos, placas o anillos estenosantes de la vía aérea (Figs. 1 a 3). Pueden observarse en tráquea o en bronquios. Según su localización pueden producir estridor si se sitúan en vía aérea alta o consolidación, bronquiectasias e hiperinsuflación si se localizan en vía aérea más distal.

Su diagnóstico se realiza con ayuda de técnicas de imagen así como con visualización y toma de muestras con fibrobroncoscopia. Las pruebas de función respiratoria pueden mostrar obstrucción de vía aérea alta o datos de atrapamiento aéreo.

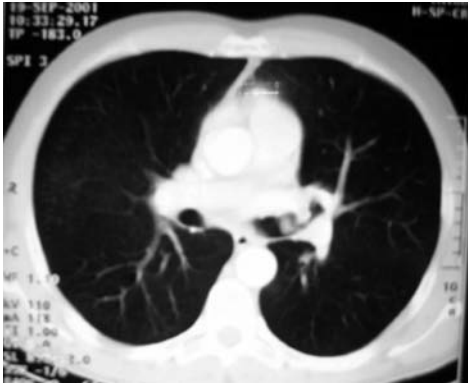


FIGURA 1. Amiloidosis bronquial estenosante, en forma de depósitos nodulares.

El manejo de este tipo de amiloidosis contempla una actitud expectante si no existe repercusión y la resección broncoscópica intermitente y la terapia con láser en casos sintomáticos.

Lesiones nodulares

Los amiloidomas son infrecuentes, con una prevalencia quizás mayor que la afectación traqueobronquial, aunque no existe consenso^(51,52). Se presentan en edades avanzadas y su hallazgo suele ser casual. No se presentan en general ligados a la amiloidosis primaria sistémica⁽⁴⁵⁾.

Pueden ser únicos o múltiples, con un tamaño que oscila entre 0,4-5 cm. Sus bordes son bien definidos, con márgenes lobulados y con distribución subpleural. Son más frecuentes en los lóbulos inferiores y suelen ser asimétricos⁽⁴⁵⁾. Pueden calcificarse entre un 30-50%⁽⁵⁴⁾. Algunos nódulos muestran bordes espiculados, simulando neoplasias⁽⁴⁴⁾.

Se han descrito casos de nódulos amiloides asociados a artritis reumatoide, mieloma múltiple, linfoma MALT⁽⁵⁵⁾ y síndrome de Sjögren. Así, Desai y cols. describieron una forma poco común asociada al síndrome de Sjögren y a la neumonía intersticial linfocítica, con imágenes nodulares y quísticas, que podían presentar calcificación⁽⁵⁶⁾. Y en esta línea, Yang y cols.⁽⁵⁷⁾ presentaron un caso de amiloidosis pulmonar con participación de β_2 microglobulina con cadenas ligeras kappa y lambda, en un paciente sin hemodiálisis.



FIGURA 2. Amiloidosis nodular traqueal (cortesía de Dra. Pilar Navío Martín, Unidad de Fibrobroncoscopia, Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid).



FIGURA 3. Estenosis bronquial por amiloidosis nodular confluyente (cortesía de Dra. Pilar Navío Martín, Unidad de Fibrobroncoscopia, Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid).

El pronóstico de los nódulos amiloides suele ser excelente, sin requerir tratamiento. Ocasionalmente pueden producir afectación por ocupación de espacio, con la necesidad de medidas quirúrgicas.

Patrón intersticial difuso

Un patrón intersticial difuso es infrecuente encontrarlo en la amiloidosis localizada. Se presenta en la tomografía de alta resolución, al igual

que en la forma primaria, como opacidades reticulares con engrosamiento de septos y micronódulos (2-4 mm de diámetro) subpleurales. Es menos frecuente encontrar patrón en vidrio deslustrado, bronquiectasias de tracción o patrón en panal⁽⁴⁶⁾. Se han descrito casos de afectación intersticial en las formas localizadas^(51,55,58-61). Tan solo dos de estos casos (Abdulla y cols.⁽⁶⁰⁾ y Boydking y cols.⁽⁵⁵⁾) se presentaron con disnea progresiva. En los casos restantes, el patrón intersticial fue un hallazgo casual.

Linfoadenopatías

Las adenopatías mediastínicas y/o hiliares son comunes en la amiloidosis sistémica AL, siendo infrecuentes en la forma localizada. Se asocian frecuentemente con afectación pulmonar, aunque pueden aparecer de forma aislada. Se presentan de forma unilateral o bilateral, calcificándose en ocasiones^(45,46).

Otras posibles formas de presentación de amiloidosis con afectación pulmonar

Se han descrito formas de amiloidosis pulmonar presentándose como hemorragia alveolar difusa⁽⁶²⁾ y como hipertensión pulmonar, con o sin afectación de parénquima⁽⁶³⁾.

Tratamiento

El tratamiento de las formas secundarias consiste en el tratamiento de la enfermedad de base. Se ha utilizado la colchicina tanto para los depósitos de AA como de AL. Asimismo, quimioterápicos como la ciclofosfamida y melfalán, junto el trasplante de médula ósea, se han propuesto para mejorar la supervivencia y disminuir la sintomatología⁽⁶⁴⁾. La azatioprina también se ha barajado como tratamiento de la amiloidosis.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Esta entidad es un trastorno genético autosómico recesivo, caracterizado por episodios recurrentes de fiebre acompañada de peritonitis, pleuritis, artritis o eritema. El episodio suele durar 3 días. La frecuencia de los episodios varía entre una vez por semana o varias veces al año. Una complicación de esta entidad es el depó-

sito de amiloide A (SAA), afectando fundamentalmente el hígado. La enfermedad es típica del área mediterránea, aunque también se han descrito casos en otras zonas como en Estados Unidos y Japón. La enfermedad se manifiesta de manera diferente según las poblaciones, así, en pacientes armenios y japoneses, la pleuritis es más prevalente que la artritis. El motivo de estas diferencias reside en las diferentes mutaciones que se dan según el área geográfica. El diagnóstico en las áreas donde la enfermedad es frecuente es fundamentalmente clínico. La presencia de antecedentes familiares y una buena respuesta a la colchicina son datos a favor de la enfermedad. Los niveles de fibrinógeno, SAA y proteína C reactiva suelen estar elevados, pero carecen de especificidad. En los pacientes que no presentan una clínica típica, se puede realizar un estudio genético. El tratamiento de elección es la colchicina. El pronóstico depende del desarrollo de amiloidosis, el cual, a su vez, está ligado al genotipo de los pacientes y al tratamiento con colchicina⁽⁶⁵⁾.

NEUROFIBROMATOSIS

Es una enfermedad que se produce como consecuencia de la proliferación de células de la cresta neural, que pueden afectar a cualquier órgano. Se transmite con herencia autosómica dominante.

La afectación pulmonar se produce sólo en el tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen), con una incidencia de 1/3.000 individuos, que se caracteriza por la presencia de manchas café con leche en la piel, hamartomas en iris (nódulos de Lisch), neurofibromas cutáneos y en el sistema nervioso central.

En la neurofibromatosis, el tórax y el pulmón pueden verse afectados por diferentes mecanismos; neurofibromas cutáneos y subcutáneos en la pared torácica, cifoescoliosis, deformidades costales, neoplasias torácicas, afectación intersticial e hipertensión pulmonar.

La afectación intersticial en la neurofibromatosis ha sido documentada en diversos casos clínicos, pero su prevalencia exacta, características clínicas y su verdadera interrelación no están del

todo determinados. La edad media ronda los 50 años, con cierta predominancia en los varones. Los síntomas más habituales son la disnea y la tos. La función respiratoria presenta patrón obstructivo y/o restrictivo con disminución de la difusión. La radiografía de tórax puede mostrar bullas más frecuentemente en lóbulos superiores, líneas bibasales y con menos frecuencia patrón en panel. En la TC se pueden objetivar enfisema, quistes, patrón en vidrio deslustrado, bullas y patrón reticular⁽⁶⁶⁾. Histológicamente al principio existe una alveolitis con un infiltrado inflamatorio, y posteriormente se desarrolla fibrosis de los septos alveolares. Se ha descrito una mayor incidencia de carcinoma broncogénico, favorecido por las áreas cicatriciales.

La hipertensión pulmonar asociada a la neurofibromatosis I incluye⁽⁶⁷⁾:

- Inequívoco diagnóstico de neurofibromatosis I.
- Disnea rápidamente progresiva.
- Presión arterial pulmonar sistólica > 60 mmHg.
- Ausencia de otras posibles causas de hipertensión pulmonar.
- Mutaciones BMPR2.
- Pobre pronóstico.

La hipertensión pulmonar se podría justificar debido a una vasculopatía consistente en un engrosamiento de la íntima, con proliferación de fibroblastos, angiogénesis y proliferación plexiforme en vasos de pequeño calibre⁽⁶⁸⁾.

El diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1 se confirma cuando se cumplen dos o más de estos criterios⁽⁶⁹⁾:

- Manchas café con leche > 5 mm antes de la pubertad o > 15 mm tras la pubertad en número de 6 o más.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
- Hiperpigmentación en áreas inaccesibles a exposición solar (axilas o ingles).
- Dos o más hamartomas en iris.
- Gliomas en vía óptica.
- Anormalidades óseas típicas.
- Antecedente de parentesco de 1º grado con neurofibromatosis.

El manejo es multidisciplinar, abordando la enfermedad según presentación y el curso evolutivo.

ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL

Las enfermedades lisosomales se deben a mutaciones genéticas que producen deficiencia o ausencia de enzimas lisosomales. Como consecuencia hay un paso metabólico deficiente, dando como resultado un depósito de sustrato no metabolizado a nivel de los lisosomas de distintas líneas celulares, dependiendo de la patología. En función del sustrato acumulado, las enfermedades lisosomales se pueden clasificar en varios subtipos. En este apartado se desarrollan someramente las patologías con repercusión pulmonar.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es una lipodosis de glucosilceramida. Es particularmente prevalente entre judíos Ashkenazi en la que se estima una prevalencia de 1:400-1:2.500. La prevalencia en la población general es alrededor 1:50.000⁽⁷⁰⁾. Es una patología de herencia autosómica recesiva, que se produce secundariamente a deficiencias en la actividad de la glucocerebrosidasa. Como consecuencia, se acumulan macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher) en distintos órganos, principalmente el bazo, el hígado, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central. Se han descrito tres cuadros clínicos. El tipo 1 (forma no neuropática), o de adultos, es la más benigna, el tipo 2, de niños, es mortal por la afectación del sistema nervioso central, y el tipo 3 se denomina forma juvenil. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son hepatoesplenomegalia, anemia y afectación ósea⁽⁷¹⁾. El pulmón se puede afectar en todos los subtipos. Es frecuente encontrar alteraciones en la función respiratoria, sin embargo, las formas sintomáticas son infrecuentes. Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la enfermedad de Gaucher afecta al pulmón son múltiples:

- Infiltración intersticial u ocupación alveolar por células de Gaucher, originando un patrón radiológico intersticial o alveolar respectivamente. Las manifestaciones radiológicas más frecuentes incluyen un patrón intersticial reticulonodular o miliar. En la TACAR se puede observar un engrosamiento interlobulillar intersticial difuso, y nódulos interlobulares. Funcionalmente, la alteración más frecuente es la disminución de la capacidad de difusión del CO. Histológicamente, es típica la presencia de células de Gaucher, que infiltran las paredes alveolares y rellenan los espacios aéreos. Estas células son PAS positivas, y se pueden observar también en el lavado broncoalveolar.
- Oclusión capilar por células de Gaucher, y liberación de mediadores vasoconstrictores, originando hipertensión pulmonar.
- Compresión pulmonar extrínseca secundaria a cifoescoliosis y visceromegalias.

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher se basa en tres pilares:

- Diagnóstico bioquímico: descenso de la actividad de la glucocerebrosidasa.
- Diagnóstico genético: determinación de cada uno de los alelos responsables de la enfermedad.
- Definición de los marcadores biológicos para seguimiento de la enfermedad (ferritina, gammaglobulinas, fosfatasa ácida tartrato resistente, α -hexosaminidasa).

El tratamiento consiste en la terapia sustitutiva enzimática y/o disminución de sustrato. Se emplea también miglustat (inhibidor de la glucosilceramida sintasa), fármaco indicado en el tratamiento oral de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada y en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo.

El pronóstico es infausto en la enfermedad de Gaucher infantil o tipo 2, falleciendo a los 2 años de vida por alteraciones neurológicas. La forma infantojuvenil o tipo 3 presenta un pronóstico intermedio entre la forma 1 y 2. La más común es el tipo 1 o forma del adulto, cuyo pronóstico es el más favorable⁽⁷⁰⁾.

Enfermedad de Niemann-Pick

Es una enfermedad que se caracteriza por el acúmulo intracelular de esfingomielina en las células del sistema reticuloendotelial (histiocitos azul marino) y del sistema nervioso central, como consecuencia del déficit de esfingomielinasa. Se han descrito seis tipos, que se denominan con las primeras letras del abecedario. En el tipo B, poco frecuente y sin afectación del sistema nervioso central, los pacientes pueden llegar a la edad adulta. Cursa con hepatoesplenomegalia, leucopenia, trombopenia, retraso en el crecimiento, osteoporosis y dislipemia con elevación de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad, favoreciendo un rápido desarrollo de aterosclerosis y afectación coronaria⁽⁷²⁾. Las manifestaciones neurológicas ocurren raras veces. La repercusión pulmonar es frecuente, objetivando afectación intersticial. En el pulmón, las células con esfingomielina se acumulan en los septos alveolares, las paredes bronquiales y la pleura, produciendo un patrón restrictivo progresivo. La clínica consiste fundamentalmente en disnea creciente. Radiológicamente se objetiva un infiltrado intersticial lineal difuso, e infiltrados nodulares de predominio en las bases, así como patrón en panal. En la tomografía de alta resolución puede observarse un patrón en vidrio deslustrado en las regiones pulmonares superiores, y engrosamiento de los septos interlobulares en las zonas basales. También se pueden observar nódulos milimétricos, algunos calcificados. En ocasiones existe una pobre correlación entre los hallazgos radiológicos y la repercusión funcional. Al igual que ocurre en la enfermedad de Gaucher, la hepatoesplenomegalia puede producir compresión pulmonar y alteración restrictiva secundaria⁽⁷³⁾. El diagnóstico se establece por la detección de la deficiencia de la enzima esfingomielinasa y estudio genético. El manejo terapéutico deberá abordar las diferentes manifestaciones de forma multidisciplinar y sintomática. El tratamiento sustitutivo se encuentra en investigación⁽⁷⁴⁾, y actualmente se emplea miglustat para el tratamien-

to de las manifestaciones neurológicas progresivas en pacientes adultos y pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick C.

Enfermedad de Pompe o deficiencia de la maltasa ácida

Es una glucogenosis debida a un deficiencia de la α glucosidasa ácida, transmitida de forma autosómica recesiva, cuyas manifestaciones clínicas consisten fundamentalmente en una afectación neuromuscular progresiva. Su prevalencia varía entre 1:40.000-1:600.000 según área geográfica y raza. La repercusión pulmonar puede ocurrir en las primeras fases de la enfermedad, a diferencia de otras enfermedades neuromusculares. La afectación de los músculos espiratorios produce disminución de la capacidad vital, alteración del reflejo tusígeno y menor aclaramiento de las secreciones, con incremento de los procesos infecciosos. Defectos en la función del diafragma ocasionan alteraciones respiratorias durante el sueño e insuficiencia respiratoria. Se han descritos casos de síndrome de apnea de sueño e hipoventilación. La afectación de la musculatura respiratoria es la principal causa de mortalidad en la enfermedad de Pompe.

BIBLIOGRAFÍA

- Schlesinger PA, Leatherman JW. Rheumatology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1161-1165.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* 2000;346:752-63.
- Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* 2000;15:145-51.
- Bick RL, Jakway J, Baker WF. Deep vein thrombosis: prevalence of etiologic factors and results of management in 100 consecutive patients. *Semin Thromb Hemost.* 1992;18:267-74.
- Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1992;117:997-1002.
- Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1333-44.
- Merckel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med.* 1996;101:576-83.
- Ordi Ros J, O Callaghan AS, Vilardell M. Thrombotic manifestations in the antiphospholipid syndrome. In Asherson RA, Cervera R, Piette JC et al, editors. *The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis.* Amsterdam: Elsevier Science; 2002. p. 145-54.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5 year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1428-32.
- Ford HJ, Roubey RAS. Pulmonary manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Chest Med.* 2010;31:537-545.
- Crowther MA, Ginsberg GS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:1133-8.
- Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3:848-53.
- Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *BMJ.* 1983;287:1024-5.
- Espinosa G, Cervera R, Font J, et al. Cardiac and pulmonary manifestations in the antiphospholipid syndrome. *The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis.* Elsevier Science B.V.; 2002. p. 169-88.
- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombosis risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2000;15:395-9.
- Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;113:2011-20.
- Gezer S. Antiphospholipid Syndrome. *Dis Mon.* 2003;49:691-742.
- Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, et al. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol.* 1990;17:1292-8.
- Atsumi T, Khamashta MA, Haworth RS, et al. Arterial disease and thrombosis in the antiphospho-

- lipid syndrome: a pathogenic role for endothelin 1. *Arthritis Rheum*. 1998;41:800-7.
20. Galve E, Ordi J, Barquinero J, et al. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid Syndrome. *Ann Intern Med*. 1992;116:293-6.
 21. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1990;335:1541-4.
 22. Leung W-H, Wong K-L, Lau C-P, et al. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1990;89: 411-9.
 23. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998: a review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus*. 1998;7:555-62.
 24. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: cause of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2568-76.
 25. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, et al. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol*. 2007;34:346-52.
 26. Stojanovich L. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2006;5:344-348.
 27. Kelion AD, Cockcroft JR, Ritter JM. Antiphospholipid syndrome in a patient with rapidly progressive fibrosing alveolitis. *Postgrad Med J*. 1995;71:233-5.
 28. Savin H, Huberman M, Kott E et al. Fibrosing alveolitis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994;33: 977-80.
 29. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2382-91.
 30. Wong RC, Favaloro EJ. Clinical features, diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2008; 34:295-304.
 31. Augoulea A., Lambrinouidakis I, Christodoulakos G, Thoracic endometriosis syndrome. *Respiration*. 2008;75:113-19.
 32. Joseph J, Reed CE and Sahn SA: Thoracic endometriosis: recurrence following hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and successful treatment with talc pleurodesis. *Chest*. 1994;106:1894-1896.
 33. Inoue T, Kurokawa Y, Kaiwa Y, Abo M, Takayama T, Ansai M, Satomi S: Video assisted thoracoscopic surgery for catamenial hemoptysis. *Chest*. 2001;120:655-658.
 34. Wood DJ, Krishnan K, Stocks P, Morgan E, Ward MJ. Catamenial hemoptysis: a rare cause. *Thorax*. 1993;48:1048-1049.
 35. L'Huillier JP, Salat-Baroux J. A patient with pulmonary endometriosis. *Rev Pneumol Clin*. 2000;58:233-236.
 36. Alifano M, Roth T, Broet SC, Schussler O, Magdeleinat P, Regnard JF. Catamenial pneumothorax. *Chest*. 2003;124:1004-1008.
 37. Espauella J, Armengol J, Bella F, Lain JM, Calaf J. Pulmonary endometriosis: conservative treatment with GnRH agonists. *Obstet Gynecol*. 1991;78:535-537.
 38. Inoue T, Kurokawa Y, Kaiwa Y, Abo M, Takayama T, Ansai M, Satomi S: Video assisted thoracoscopic surgery for catamenial hemoptysis. *Chest*. 2001;120:655-658.
 39. Cassina PC, Hauser M, Kacel G, Imthurn B, Schroder S, Weder W. Catamenial hemoptysis: diagnosis with MRI. *Chest*. 1997;111:1447-1450.
 40. Alifano M, Jablonski C, Kadiri H, et al. Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1048-1053.
 41. Ciriaco P, Negri G, Libretti L, et al. Surgical treatment of catamenial pneumothorax: a single centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8:349-352.
 42. Alifano M, Roth T, Camilleri Broet S, et al. Catamenial pneumothorax: a prospective study. *Chest*. 2003;124:1004-1008.
 43. Urban BA, Fishman EK, Goldman SM, et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics*. 1993;13:1295-1308.
 44. Pickford HA, Swensen SJ, Utz JP. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *Am J Roentgenol*. 1997;168:351-355
 45. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis - the Mayo Clinic Experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med*. 1996;124:407-413.
 46. Aylwin A, Gishen P, Copley S. Imaging Appearance of Thoracic Amyloidosis. *J Thorac Imaging*. 2005;20:41-46.

47. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:246-256.
48. Cordier JF, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest*. 1986; 90:827-31.
49. Celli BR, Rubinow A, Cohen AS, Brody JS. Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. *Chest*. 1978;74:543-7.
50. Smith RR, Hutchins GM, Moore GW, Humphrey RL. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation with cardiac amyloidosis. *Am J Med*. 1979; 66:96-104.
51. Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, Wehnt WD. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110:212-8.
52. Rubinow A, Celli BR, Cohen AS, Rigden BG, Brody JS. Localized amyloidosis of the lower respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118: 603-11.
53. Thompson PJ, Citron KM. Amyloid and the lower respiratory tract. *Thorax*. 1983;38:84-7.
54. Rubinow A, Celli BR, Cohen AS, et al. Localized amyloidosis of the lower respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:603-611.
55. BoydKing A, Sharma OM and Stevenson K. Localized interstitial pulmonary amyloid: a case report and review of the literature. *Curr Op Pulmonary Med*. 2009;15:517-520.
56. Desai SR, Nicholson AG, Stewart S, et al. Benign pulmonary lymphocytic infiltration and amyloidosis: computed tomographic and pathologic features in three cases. *J Thorac Imaging*. 1997;12:215-220.
57. Yang M, Blutreich A, Das K. Nodular pulmonary amyloidosis with an unusual protein composition diagnosed by fine-needle aspiration biopsy: a case report. 2009; 37:286-289.
58. Cordier JF, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest*. 1986; 90:827-831.
59. Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, et al. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur Respir J*. 1996;9:1569-1571.
60. Abdulla J, Maltbeck N, Birgens H. Localized diffuse AL: amyloidosis. *Ugeskrift for Laeger* 1998; 160:7442-7444.
61. Doshi A, Rodrigues M, Deshpande R, et al. Spontaneous resolution of diffuse alveolar septal amyloidosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2001;43:177-179.
62. Sterlacci W, Veits L, Moser P. Idiopathic systemic amyloidosis primarily affecting the lungs with fatal pulmonary haemorrhage due to vascular involvement. *Pathologic Oncologic Res*. 2009;15:133-136.
63. Eder L, Zisman D, Wolf R. Pulmonary hypertension and amyloidosis: an uncommon association: a case report and review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2007;22:416-419.
64. Rajkumar S, Gertz M. Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;6: 2413-2415.
65. Ben Chetrit E and Toutou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61:1447-1453.
66. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, Webb WR and King TE. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J*. 2007;29:210-214.
67. Stewart DR, Cogan JD, Kramer MR, et al. Is Pulmonary Arterial Hypertension in Neurofibromatosis Type 1 Secondary to a Plexogenic Arteriopathy? *Chest* 2007;132:798-808.
68. Lie JT. Vasculopathies of neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease). *Cardiovasc Pathol*. 1998;7:97-108.
69. Ferner R, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44:81-88.
70. Baldellou A, Fernández de la Puebla, Matía M, et al. Actualización en Enfermedad de Gaucher. En: Pérez Calvo JI(ed). *Actualizaciones El Médico*. Madrid: Sanidad y ediciones S.L.; 2008. p. 7-55.
71. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: new developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):3968-73.
72. Simpson W, Mendelson D, Wasserstein M, and Mc Govern M. Imaging manifestations of Niemann-Pick disease type B. *AJR* 2010;194: W12-W19.
73. Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, et al. Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. *Radiology*. 2006;238: 339-345.
74. Alizon C, Beucher AB, Gourdiere AL, Lavigne C. Type B Niemann Pick disease: clinical description of three patients in a same family. *Rev Med Interne*. 2010;31:562-5.