

Bronquiolitis en paciente con lupus eritematoso sistémico: a propósito de un caso

MONTOLIO CHIVA L¹, VALLS PASCUAL E¹, MOGROVEJO CALLE S², LERA ÁLVAREZ R², DOMINGO MONTAÑA ML³, ISARRIA VIDAL S³, AGUILAR ZAMORA M¹, ORENES VERA AV¹, VÁZQUEZ GÓMEZ I¹, MARTÍNEZ-FERRER A¹, YBÁÑEZ GARCÍA D¹, ALEGRE SANCHO JJ¹

¹ Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

² Servicio de Neumología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

³ Servicio de Radiología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

Correspondencia: Dra. Lydia Montolio Chiva - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario Doctor Peset - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ lydiamontolio@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es un proceso inflamatorio o fibrótico que afecta a la vía aérea pequeña^{1,4}. Desde el punto de vista anatómico, estos cambios están centrados en los bronquiolos menores de 2 mm de diámetro que no tienen tejido cartilaginoso de sostén en su pared^{3,5,6}. Se asocia a una gran variedad de condiciones clínicas, incluyendo infecciones, enfermedades del tejido conectivo, reacción a fármacos, inhalación de tóxicos y trasplante de órganos, entre otras¹⁻³. Puede presentarse como una enfermedad primaria cuando el proceso patológico está centrado en los bronquiolos; este subgrupo incluye bronquiolitis aguda, bronquiolitis respiratoria, bronquiolitis folicular, bronquiolitis constrictiva y panbronquiolitis difusa, entre otras variantes. También se puede observar en enfermedades intersticiales pulmonares como la neumonitis por hipersensibilidad o en ciertas collagenopatías. Por otro lado, las enfermedades de vía aérea grande que producen bronquiolitis incluyen bronquiectasias, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{1,3,7}. El curso clínico suele ser crónico, pero en ocasiones presenta una evolución aguda (infección viral) o subaguda (infección por micobacterias). Clínicamente se manifiesta por disnea progresiva y tos irritativa o productiva, junto con síntomas y signos de obstrucción bronquial (sibilancias)^{1-3,5-8}. La evaluación

funcional suele mostrar un patrón obstructivo, que no revierte con el uso de broncodilatadores, aunque en etapas iniciales la función pulmonar puede estar conservada y, en casos avanzados en los que predomina la fibrosis, se puede observar un patrón restrictivo. La capacidad de difusión pulmonar (DLCO), suele ser normal^{1,7-9}. La prueba de elección para la visualización de la vía aérea de pequeño calibre es la tomografía axial computerizada (TAC), siendo hallazgos radiológicos típicos los nódulos centrolobulillares y el compromiso bronquiolar tipo “árbol en brote” (signos directos), y el patrón de perfusión en mosaico y el fenómeno de atrapamiento aéreo (signos indirectos)¹⁰⁻¹². El pronóstico depende de la etiología, del patrón histológico y del contexto clínico-fisiológico-radiológico¹³.

A continuación, describimos el caso de una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento con rituximab (RTX), que presentó una bronquiolitis subaguda probablemente secundaria a infección por micobacterias.

CASO CLÍNICO

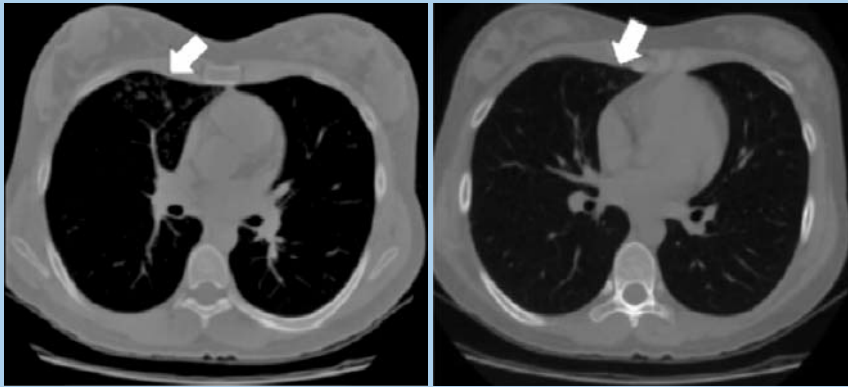
Mujer de 27 años, nacida en España, remitida en 2010 a nuestro centro para seguimiento de LES. Como antecedentes de interés presentaba tabaquismo activo y rinitis crónica.

Su patología reumatológica comenzó en 2005, a raíz de un cuadro clínico con-

sistente en anorexia, fiebre intermitente y poliartritis simétrica aditiva de pequeñas y medianas articulaciones. En la analítica se objetivó leucopenia (2.830/mm³), linfopenia (840/mm³), trombopenia (117.000/mm³), VSG elevada (110 mm/h) e hipocomplementemia (C3: 47 mg/dl, C4: 4 mg/dl); así como ANAs positivos a título 1/160 con patrón moteado, con anti-DNAs, anti-U1RNP y anti-Ro/SSA positivos. Los anticuerpos antifosfolípidos fueron positivos en dos determinaciones en ausencia de complicaciones obstétricas y/o fenómenos trombóticos. Fue diagnosticada de LES y se inició tratamiento con glucocorticoides a dosis altas, hidroxiquina y ácido acetilsalicílico. A lo largo de la evolución, predominaron las artralgias de ritmo inflamatorio junto con rigidez matutina asociada. Años después, desarrolló fenómeno de Raynaud y lesiones violáceas en los nudillos de las manos compatibles con pápulas de Gottron. Recibió varios tratamientos inmunosupresores que fueron retirados bien por mala tolerabilidad o por ineficacia; entre ellos, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo y ciclosporina. Finalmente, ante la persistencia de la clínica articular, se optó por iniciar RTX en pauta de artritis reumatoide. La paciente recibió cuatro ciclos de RTX entre 2012 y 2014, con buena tolerabilidad, manteniéndose en remisión clínica desde entonces.

FIGURA 1

TACAR PULMONAR, CORTE AXIAL. SE OBSERVA EL PATRÓN EN “ÁRBOL EN GEMACIÓN” EN LSD Y LM



En febrero de 2015, por motivos laborales, se fue a vivir temporalmente a Bogotá (Colombia). Un año y medio después, comenzó con clínica respiratoria: tos seca, sudoración nocturna, disnea progresiva, autoescucha de sibilantes y opresión torácica; motivo por el que consultó a su médico de atención primaria. A la exploración física, únicamente destacó la presencia de roncus y sibilantes bibasales, el resto fue estrictamente normal. Se solicitó una analítica y una radiografía (Rx) de tórax que no mostraron hallazgos significativos, así como un Gram de esputo en el que únicamente se objetivó flora regional de vía respiratoria superior. Por sus antecedentes de rinitis, se realizó una TAC de senos paranasales, observando un engrosamiento mucoso maxilar, etmoidal y esfenoidal secundario a sinusitis crónica.

Con la sospecha diagnóstica de bronquitis aguda, se inició tratamiento con broncodilatadores, mucolíticos y varios antibióticos (azitromicina y amoxicilina). Ante la persistencia de la sintomatología, la paciente dejó de fumar y se remitió a Neumología. Tras una valoración exhaustiva, se solicitaron pruebas funcionales respiratorias objetivando una alteración ventilatoria obstructiva (Índice de Tiffenau 67,2) con test broncodilatador positivo, y una disminución del flujo mesoespiratorio (FEF25_75 44%). Con este resultado, se pautó tratamiento con corticoides, antileucotrienos y agonistas adrenérgicos de acción larga (LABA). Además, se realizó una TAC

de alta resolución (TACAR) pulmonar que mostró opacidades micronodulares con patrón de “árbol en gemación”, comprometiendo al segmento anterior del lóbulo superior derecho (LSD) y, en menor medida, el lóbulo medio (LM), todo ello secundario a enfermedad de vía aérea pequeña (Figura 1). Desde el punto de vista del radiólogo, la imagen era sugestiva de diseminación endobronquial infecciosa (principalmente tuberculosis) o bronquiolitis obliterante.

Por las pruebas diagnósticas disponibles hasta ese momento y el ambiente epidemiológico del país, se solicitaron nuevas pruebas complementarias con la sospecha diagnóstica principal de tuberculosis endobronquial. Se practicaron un Mantoux, una baciloscopia mediante la técnica de Ziehl-Neelsen (ZN) y un cultivo para *mycobacterium tuberculosis* en medio líquido MGIT en esputo, siendo todo ello negativo. Dada la alta sospecha clínica, y la ausencia de pruebas concluyentes, se decidió realizar una broncoscopia. El lavado broncoalveolar mostró un recuento celular normal y las tinciones especiales para bacterias (Gram), micobacterias (ZN), siderógrafos (Hierro) y hongos (PAS y GROCCOT) fueron negativos. En la biopsia transbronquial se objetivó un acúmulo linfóide peribronquial sin presencia de centros germinales, con un intersticio preservado y unas luces alveolares libres u ocupadas por macrófagos con ligero pigmento citoplasmático o hemorragia reciente. No se objetivaron

granulomas ni compromiso por neoplasia. La patóloga concluyó que los hallazgos eran sugestivos de bronquiolitis crónica folicular. El cultivo para micobacterias y hongos, de nuevo, fue negativo.

Por los hallazgos objetivados en la espirometría, en la TACAR pulmonar y en la biopsia transbronquial, la paciente fue diagnosticada de bronquiolitis, quedando pendiente filiar su etiología ante la escasa congruencia de los resultados de las pruebas descritas.

Para descartar que el proceso fuera secundario a su conectivopatía, se remitió a Reumatología de otro centro hospitalario en Bogotá. Dado que no habían otros datos de actividad inflamatoria que sugirieran un brote lúpico, les pareció que lo más probable era que se tratara de un proceso infeccioso.

Se planteó una biopsia pulmonar abierta en caso de empeoramiento o progresión del daño pulmonar para llegar al diagnóstico, por lo que se solicitó una nueva TACAR pulmonar, que no mostró cambios respecto al previo.

Ante la posibilidad de que realmente se tratara de una tuberculosis y nos encontráramos ante un falso negativo (FN), se realizó una nueva baciloscopia de esputo que fue negativa, y se solicitó un IGRA y una PCR para *mycobacterium tuberculosis*. El IGRA fue negativo y la PCR no fue autorizada por el Sistema Promotor de Salud.

Por último, por el antecedente de rinitis crónica y la presencia de un patrón obstructivo con test broncodilatador positivo en las pruebas funcionales, se completó el estudio con un *prick test*, que fue negativo para todos los alérgenos testados; y se realizó una IgE total y RAST para *Aspergillus fumigatus* que descartó la aspergillosis broncopulmonar alérgica.

Unos meses después, la paciente experimentó un empeoramiento clínico significativo, con aumento de las secreciones respiratorias, de la disnea y pérdida de peso.

Por este motivo, a pesar de no tener pruebas de confirmación, se decidió realizar cobertura antibiótica con tuberculostáticos. Se inició tratamiento con 4

antibióticos durante dos meses (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), completando un total de seis meses con isoniacida y rifampicina. Con este tratamiento, la paciente experimentó una mejoría progresiva a nivel respiratorio hasta pasar a encontrarse asintomática. Ya de vuelta en nuestro país y tras completar el tratamiento tuberculostático, se realizó una nueva TACAR pulmonar en marzo de 2018 que mostró resolución de las lesiones objetivadas previamente (Figura 2).

DISCUSIÓN

El LES es la enfermedad autoinmune con mayor prevalencia de afección pulmonar, la cual varía del 20 al 90% en función de los criterios empleados en las cohortes estudiadas^{14,15}. Más del 50% de los pacientes presentan manifestaciones pulmonares a lo largo de su evolución, objetivándose en este grupo de pacientes una mayor mortalidad¹⁶. Las entidades que constituyen la afectación pulmonar en LES pueden ser primarias (atribuibles a la propia enfermedad) o secundarias (atribuibles a otras causas). Dentro del último grupo, las infecciones son la causa más frecuente, pero también hay que valorar otras causas, como la toxicidad secundaria al tratamiento u otros tóxicos. La afección pulmonar primaria se clasifica según las estructuras involucradas: parénquima pulmonar, pleura, vascularización o vía aérea¹⁷. La mayoría (50-70%) son pleuritis y/o derrame pleural, suponiendo la afectación de la vía aérea, tanto superior como inferior en forma de bronquitis o bronquiolitis un 0,3-30%¹⁶.

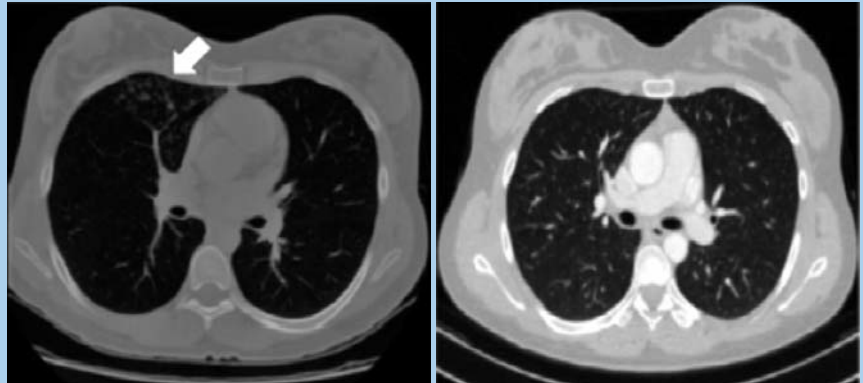
En el caso clínico descrito se puede afirmar que la paciente presenta una bronquiolitis o afectación de vía aérea pequeña por tres motivos:

- 1.- TACAR pulmonar con opacidades micronodulares con patrón de “árbol en gemación”.
- 2.- Espirometría con una disminución del flujo mesoespiratorio.
- 3.- Anatomía patológica compatible con bronquiolitis celular.

En función de estos hallazgos y el contexto clínico, se plantearon en la

FIGURA 2

TACAR PULMONAR, CORTE AXIAL. EN LA PRIMERA IMAGEN SE OBSERVA EL PATRÓN DE BRONQUIOLITIS EN “ÁRBOL EN GEMACIÓN” EN LSD. EN LA SEGUNDA IMAGEN LAS LESIONES HAN DESAPARECIDO



Noviembre 2016

Marzo 2018

paciente como alternativas diagnósticas las siguientes causas de bronquiolitis: respiratoria, folicular, obliterante, asma de inicio tardío, aspergilosis broncopulmonar alérgica e infecciosa. A continuación, se detallan cada una de una de las posibles etiologías por separado.

La bronquiolitis respiratoria se produce por una reacción inflamatoria al humo del tabaco. Se reconoce por la presencia de macrófagos intraluminales cargados de pigmento en el extremo distal de los bronquiolos con extensión a la región alveolar^{1,3,4,18}. En la paciente del caso, hay antecedentes de tabaquismo y se objetivan hallazgos en la biopsia transbronquial compatibles con esta entidad. A pesar de ello, el patrón radiológico no es típico, lo habitual es encontrar nódulos centrolobulillares bien definidos con opacidades en vidrio esmerilado¹⁹. Asimismo, hay una respuesta favorable a la suspensión del tabaco y al tratamiento con esteroides sistémicos¹³, cosa que no ocurrió en la paciente.

La bronquiolitis folicular se reconoce por la hiperplasia del tejido linfóide a lo largo de la vía aérea y por el desarrollo de folículos y centros germinales^{1,3,6,20}. Puede producirse en el contexto de conectivopatías, principalmente artritis reumatoide (AR), aunque también está descrito en LES o síndrome de Sjögren (SS)^{4,21,22}. Los hallazgos típicos en la TAC son la presencia de nódulos bilaterales centrol-

bulillares y peribronquiales con áreas de vidrio esmerilado^{12,23,24}. En la biopsia de nuestra paciente sí se objetiva acumulo linfóide peribronquial, pero sin los centros germinales característicos. No nos orientaría a esta etiología el hecho de que su conectivopatía estaba estable ni los hallazgos encontrados en la TAC.

La bronquiolitis obliterante se caracteriza por fibrosis peribronquial y de la submucosa. Como consecuencia del estrechamiento concéntrico y la obliteración del lumen bronquiolar, se objetiva un patrón obstructivo en la espirometría, no reversible con broncodilatadores. Al igual que la bronquiolitis folicular, puede asociarse a collagenopatías como AR, SS o LES¹⁷. El patrón radiológico característico es la atenuación en mosaico¹⁰⁻¹². El único dato que iría a favor con el caso clínico sería la posible asociación con LES, y no es sugestivo dado que la paciente se encuentra en remisión clínica.

Otra posibilidad diagnóstica sería el **asma de inicio tardío** asociada a cambios histológicos de bronquiolitis linfocitaria. Nos orientaría a este proceso el antecedente de rinitis crónica, el patrón histológico compatible con bronquiolitis celular y la espirometría (patrón obstructivo con test broncodilatador positivo). Sin embargo, el *prick test* fue negativo y no hubo respuesta a LABA ni a corticoides sistémicos.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica se produce por una reacción de hipersensibilidad del bronquio y parénquima pulmonar al hongo *Aspergillus fumigatus*. Puede dar varios patrones de afectación radiológica en función del estadio, uno de ellos patrón de “árbol en brote”¹³. Los hallazgos radiológicos y el patrón histológico en la paciente del caso serían compatibles. Sin embargo, la IgE total y el RAST para *Aspergillus* fueron negativos, así como el cultivo y la tinción para hongos. Tampoco hubo respuesta a los corticoides sistémicos, que serían el tratamiento de elección en estos casos.

La bronquiolitis infecciosa puede ser ocasionada por agentes virales, *mycoplasma pneumoniae*, micobacterias, etc. En la histología predomina un patrón celular con inflamación de la pared bronquiolar^{1-3,5-8}. El patrón radiológico típico sería el de nódulos centrolobulillares y patrón de “árbol en brote”, dando una afección bien localizada en el caso de micobacterias atípicas¹³. Además, la paciente se encontraba viviendo en un país donde la prevalencia de la tuberculosis no es despreciable y, debido a su conectivopatía y al tratamiento inmunosupresor, presenta un mayor riesgo de infección. Asimismo, presentó una respuesta favorable al tratamiento antibiótico. Sin embargo, en la histología no se observaron granulomas y las pruebas diagnósticas de la tuberculosis (Mantoux, IGRA, tinciones y cultivos) fueron negativas.

Por todo lo anteriormente descrito, y aunque las pruebas complementarias no fueron concluyentes, se ha considerado que lo más probable es que la paciente presentara una bronquiolitis infecciosa secundaria a micobacterias. Cuestionamos, sin embargo, que la infección fuera por *mycobacterium tuberculosis* (MT) y opinamos que pudo ser debida a micobacterias no tuberculosas (MNT).

Se planteó la posible infección por MT como primera alternativa. Su incidencia en Colombia es de 25-99/100.000 habitantes/año²⁵. A pesar de que las pruebas diagnósticas fueron negativas, nos podríamos plantear la posibilidad de

que se tratara de un FN. Se revisó exhaustivamente la historia clínica, y el Mantoux se realizó de forma correcta: aplicación intradérmica en la cara anterior del antebrazo izquierdo de 0,1 ml de Tubersol, con lectura a las 72 horas de una PPD de 0 mm. Por otro lado, al estar la paciente inmunodeprimida y según el protocolo de Ruiz-Manzano et al., se realizó el IGRA que resultó negativo (sensibilidad 70% y especificidad 96-99%). Además, se realizó tinción y cultivo para MT procedente de esputo y lavado broncoalveolar, sin objetivar crecimiento de micobacterias. A favor de la infección por este microorganismo irían el patrón radiológico en “árbol en gemación” y la respuesta favorable a tuberculostáticos.

Como en todo proceso de estas características, es necesario descartar infección por MNT. La incidencia de enfermedad infecciosa pulmonar por MNT está aumentando de manera significativa en los últimos años de forma paralela a una disminución en la incidencia de tuberculosis^{26,27}. Su prevalencia en América Central y del Sur es de 1/100.000 habitantes. En esta región, *Mycobacterium avium complex* (MAC) es la forma aislada más frecuentemente, seguida de *Mycobacterium kansasii* y micobacterias de crecimiento rápido (*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*)^{28,29}. Las MNT son organismos ubicuos que se pueden encontrar en fuentes ambientales incluyendo agua potable y natural, así como en el suelo y el polvo, y son resistentes a los desinfectantes del agua de uso común como el cloro³⁰. Como patógenos oportunistas requieren la alteración de los mecanismos de defensa del huésped, por ello se asocian a enfermedades que suponen una alteración de la barrera mucosa (EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística) y/o estados de inmunosupresión (sida, neoplasias, tratamiento con inmunosupresores)^{31,32}. La infección por este tipo de microorganismos presenta un patrón radiológico característico que coincidiría con el de nuestra paciente, enfermedad bronquiolar con patrón en “árbol de gemación”, y el IGRA en la mayoría de casos es negati-

vo (excepto *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. Flavescens* y *M. szulgai*). Para el diagnóstico de este tipo de infecciones, el cultivo es el *gold standard* y se realiza en el mismo medio que MT³⁴. Es necesario señalar que las muestras respiratorias para el diagnóstico de enfermedad pulmonar infecciosa, se descontaminan con productos como el NaOH, al que la MNT es más sensible si se comparan con MT^{35,36}. Si, además, tenemos en cuenta que estos casos suelen ser paucibacilares con baciloscopias generalmente negativas y presentan menor coloración al ZN, aumentará la posibilidad de FN incluso tras el cultivo^{35,37}. En la paciente del caso, la tinción para micobacterias y los cultivos fueron negativos, no pudiendo descartar que se tratara de un FN por el motivo comentado previamente. Teniendo en cuenta este hecho y que el IGRA fue negativo nos decantaríamos por una infección por MAC. Respecto al tratamiento de las infecciones por este tipo de microorganismo, la pauta consiste en rifampicina, etambutol y macrólidos (claritromicina o azitromicina) administrados durante 12-24 meses³⁸, lo que explicaría que la paciente hubiera respondido al tratamiento con tuberculostáticos.

Las infecciones por MAC suelen generar un patrón reticular bien delimitado, desarrollando en ocasiones lo que se conoce como síndrome de Lady Windermere. Este síndrome se definió a partir de mujeres mayores inmunocompetentes, sin antecedentes de tabaquismo ni enfermedad respiratoria, que desarrollaron infección por MAC confinada a lóbulo medio y llingula debido a la inhibición voluntaria de la tos. Así pues, este síndrome se presenta en mujeres mayores de 60 años debido al factor social que supone toser públicamente y a la diferencia anatómica del lóbulo medio y llingula, con bronquios más largos y estrechos, lo que predispone a la acumulación de secreciones respiratorias. Por este motivo, el esfuerzo tusígeno sería mayor que el necesario para otras localizaciones de la anatomía pulmonar. Otros autores presuponen que la menopausia, con disminución de la produc-

ción hormonal de estrógenos y progesterona, podría influir en la infección de estas bacterias ambientales al disminuir las defensas inmunológicas en pacientes que previamente están colonizadas³⁹.

Finalmente, pensamos que hubiera sido de gran ayuda realizar la biopsia pulmonar abierta que se planteó ante la no mejoría clínica inicial, para afinar en el diagnóstico histológico y para poder obtener una muestra para microbiología.

Para concluir es importante recalcar que en pacientes con LES y afección respiratoria hay que valorar que el proceso sea secundario a la enfermedad, a comorbilidades asociadas, a un proceso infeccioso concomitante o a tóxicos. Es esencial investigar el ambiente epidemiológico y tener en cuenta que no siempre existe una correlación entre la histología y la radiología. Concretamente, hay que pensar en infección por micobacterias en todo paciente inmunodeprimido que presenta clínica respiratoria de evolución subaguda/crónica asociada a síndrome constitucional, junto con un patrón radiológico en "árbol en gemación".

BIBLIOGRAFÍA

- Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:1277-92.
- King TE Jr. Overview of bronchiolitis. *Clin Chest Med.* 1993;14: 607-10.
- Popper HH. Bronchiolitis, an update. *Virchows Arch.* 2000;437:471-81.
- Couture C, Colby TV. Histopathology of bronchiolar disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* 2003;24:489Y498.
- Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol.* 1998;109:101-9.
- Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis. The pathologist's perspective. *Proc Am Thoracic Soc.* 2006;3:41-7.
- Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:145-51.
- Devakonda A, Raouf S, Sung A, Travis WD, Naidich D. Bronchiolar disorders: A clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest.* 2010; 137:938-51.
- Poletti V, Costabel U. Bronchiolar disorders: classification and diagnostic approach. *Semin Respir Crit Care Med.* 2003;24:457Y464.
- Müller NL, Miller RR. Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. *Radiology.* 1995;196:3-12.
- Essadki O, Grenier Ph. Les bronchiolites: Signes tomographiques. *J Radiol.* 1999; 80:17-24.
- Pipavath SJ, Lynch DA, Cool C, Brown KK, Newell JD. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:354-63.
- Saldías F, Diaz O, González S, Osses R. Evaluación clínico-radiológica y clasificación de la bronquiolitis del adulto. *Rev Ned Chile.* 2011;139:1218-1228.
- Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Serrano J, Sobrino EM, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus.* 2009;18:1053-60.
- Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:469-80.
- Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med.* 2010;31:479-88.
- Georgina AP, Carlos AM. Manifestaciones pulmonares en lupus eritematoso sistémico: afección pleural, neumonitis aguda, enfermedad intersticial crónica y hemorragia alveolar difusa. *Reumatol Clin.* 2018;14(5):294-300.
- Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, et al. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR Am J Roentgenol.* 1999; 173:1617Y1622.
- Kang EY, Woo OH, Shin BK, Yong HS, Oh YW, Kim HK, et al. Bronchiolitis: Classification, computed tomographic and histopathologic features, and radiologic approach. *J Comput Assist Tomogr.* 33:32-41.
- Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/ bronchiolitis. *Hum Pathol.* 1985;16:700-6.
- Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology.* 2004;44(6):585-96.
- Garcia D, Young L. Lymphocytic interstitial pneumonia as a manifestation [18]of SLE and secondary Sjogren's syndrome. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. pii: bcr2013009598.
- Hansell DM. Small airways diseases: detection and insights with computed tomography. *Eur Respir J.* 2001;17:1294Y1313.
- Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, et al. Follicular bronchiolitis; thin-section CT and histologic findings. *Radiology.* 1999; 212:637Y642.
- Sivigila, Instituto Nacional de Salud, Colombia, 2017.
- Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34:87-94. 4.
- Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18:1370-7.
- Pedro Hda S, Pereira MI, Goloni Mdo R, Ueki SY, Chimara E. Nontuberculous mycobacteria isolated in Sao Jose do Rio Preto, Brazil between 1996 and 2005. *J Bras Pneumol.* 2008;34:950-5.
- de Mello KG, Mello FC, Borga L, Rolla V, Duarte RS, Sampaio EP, et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:393-9.
- Thomson RM, Carter R, Tolson C, Coulter C, Huygens F, Hargreaves M. Factors associated with the isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from a large municipal water system in Brisbane, Australia. *BMC Microbiol.* 2013;13:89.
- Hoiby N, Pressler T. Emerging pathogens in cystic fibrosis. *Eur Respir Mon.* 2006;35:66-78.
- Taiwo B, Glassroth J. Nontuberculous mycobacterial lung diseases. *Infect Dis Clin N Am.* 2010;24:769-89.
- Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med.* 1989;321:863-8.
- Yon Ju Ryu, Won-Jung Koh, Daley CL. Diagnosis and treatment of nontuberculosis mycobacterial lung diseases: clinicians' perspectives. *Tuberc Respir Dis.* 2016;79:74-84.
- Cook JL. Nontuberculous mycobacteria: opportunistic environmental pathogens for predisposed hosts. *British Medical Bulletin.* 2010; 96:45-59.
- Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *CHEST.* 2006;129:1653-72.
- Sánchez-Chardi A, Olivares F, Byrd TF, Julián E, Brambilla C, Luquin M. Demonstration of cord factor formation by rough *Mycobacterium abscessus* variants: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol.* 2011;49:2293-5.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:367-416.
- Tutor-Ureta P, Mellor-Pita S, Yebra-Bango M, Vargas JA. Bronquiectasias en el lóbulo medio e infección por *Mycobacterium avium* complex: síndrome de Lady Windermere. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:590-4.