

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada relacionada con virus del sarampión

F. Casas Maldonado, M. Gallardo Medina, M.A. Franco Campos, A. Conde Valero, G. Pérez Chica y J.M. Cruz Molina

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) es una forma inespecífica de lesión pulmonar relacionada con diversos agentes etiológicos, que no se limita sólo al alveolo, afectando también a conductos alveolares y bronquiolos distales. Este hecho diferenciaría a esta entidad de otras con afectación alveolar difusa inflamatoria crónica como la neumonía eosinófila crónica (NEC), la alveolitis alérgica extrínseca (AAE) o el daño alveolar difuso (DAD). Se ha descrito una forma idiopática y otras asociadas a conectivopatías, infecciones, rechazo de órganos, reacción a fármacos, irradiación pulmonar y aspiración, entre otras. Sus diferentes formas de presentación y evolución clínica, su etiología diversa, su variable apariencia histológica y, en alguna medida, el confusionismo terminológico existente han propiciado un mal conocimiento de esta entidad.

Se presentan 2 casos de BONO relacionados con infección por virus del sarampión, cuyo diagnóstico se obtuvo a través de biopsia pulmonar toracoscópica y estudio serológico, respectivamente. Ambos pacientes fueron tratados con esteroides (6 meses), obteniendo una evolución clínica y radiológica favorables, y una normalización de las pruebas de función pulmonar.

Creemos que, en todo paciente con clínica y estudio radiológico sugerentes de BONO, puede ser útil incluir al virus del sarampión en el estudio serológico viral, ya que esto podría contribuir a reducir el número de casos de BONO etiquetados como idiopáticos.

Palabras clave: BONO. Sarampión. Biopsia pulmonar toracoscópica.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 541-544

Introducción

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) es una neumopatía inflamatoria difusa debida a una respuesta pulmonar inespecífica relacionada con múltiples agentes. Se define por una proliferación de yemas de tejido de granulación, o pólipos, en la luz de los bronquiolos membranosos y respiratorios que se ex-

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia related to measles virus

Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP) is a nonspecific form of pulmonary injury related to different etiologic agents. The disorder is not only limited to the alveoli but also affects to the alveolar ducts and distal bronchioles. This fact may differentiate this disorder of others with chronic inflammatory diffuse alveolar lesion as chronic eosinophilic pneumonia (CEP), extrinsic allergic alveolitis (EAA) or diffuse alveolar damage (DAD). It has been described an idiopathic form and other associated with connective tissue diseases, infections, organ's transplantation, drug or chemical induced reactions, irradiation pneumonitis and aspiration pneumonitis, among others. Their extremely variable clinical presentation and course, etiology, and histologic appearance and, in some way, the considerable confusion as a result to the different terminologies applied, has diffculted a clear understanding of this disease.

We present two cases of BOOP related to infection by measles virus, whose diagnostic was obtained through pulmonary thoracoscopic biopsy and serological study respectively. Patients were treated with steroids (6 months) with a favorable outcome in terms of clinical symptoms, radiological findings, and a normalization of the pulmonary function tests.

We suggest that in each patient with clinic and radiological study suspicious of BOOP, it seem to be useful to include measles virus in serologic study. This investigation may contribute to reduce the number of cases classified as idiopathic BOOP.

Key words: BOOP. Measles. Pulmonary thoracoscopic biopsy.

tiende hacia conductos alveolares (CA) y alveolos. Estos pólipos pueden obstruir la luz bronquiolar y tienen en su centro un infiltrado inflamatorio constituido por histiocitos, linfocitos y células plasmáticas. Además, existe un exudado fibrinoso intraluminal organizado en CA y alveolos, macrófagos alveolares espumosos y un infiltrado inflamatorio peribronquiolar y en los septos alveolares. Las lesiones son focales, con arquitectura pulmonar respetada, y existen áreas pulmonares indemnes. Excluyen BONO la presencia de membranas hialinas, necrosis o microabscesos, vasculitis, granulomas, marcada eosinofilia, fibrosis septal y/o patrón de panalización¹⁻⁵.

Correspondencia: Dr. F. Casas Maldonado.
Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Cecilio de Granada.
Avda. del Dr. Olóriz, 16.
18012 Granada.

Recibido: 21-2-97; aceptado para su publicación: 6-5-97.

Sus diferentes formas de presentación y evolución clínica, su etiología diversa y su variable apariencia histológica han propiciado un mal conocimiento de esta entidad, que se ha visto aún más dificultado por la confusión sembrada por las diferentes terminologías usadas⁶⁻⁹. En la actualidad se reconoce que la BONO se correspondería con la neumonía intersticial con bronquiolititis (BIP) de la clasificación de neumonías intersticiales crónicas de Liebow y Carrington^{1,4,10}.

El sarampión es causado por un virus perteneciente a los *Paramyxoviridae*, describiéndose como complicaciones pulmonares del mismo la bronconeumonía, la bronquiolititis, el edema agudo y la neumonía intersticial de células gigantes¹¹⁻¹³. Pese a que se describe como causa de BONO⁶ no hemos encontrado, en una búsqueda bibliográfica realizada en CD-ROM MEDLINE desde 1985 hasta septiembre de 1996, ninguna referencia que relacione ambas entidades. Por este motivo presentamos 2 casos en los que se ha podido relacionar al virus del sarampión con la aparición de BONO.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 48 años, residente en una casa de campo cuidando aves de corral, con antecedentes de exposición a hexanos, fenoles y tierras diatomáceas (realizaba análisis para la graduación del aceite de oliva desde hacía más de 10 años). Consultó en mayo de 1992 por proceso de 3 semanas de evolución caracterizado por malestar general, pérdida de peso, fiebre de 38,5 °C, tos improductiva, opresión torácica y disnea. La exploración física evidenció ligera taquipnea. Auscultación respiratoria con estertores crepitantes bibasales. Gasometría arterial con moderada hipoxemia y alcalemia respiratoria (PaO₂ = 65 mmHg, PaCO₂ = 27 mmHg; pH = 7,47; Patm = 710 mmHg). Radiografía de tórax con infiltrados alveolointersticiales bilaterales de predominio periférico. Estudio analítico sistemático con VSG de 101 mm en la primera hora. Pruebas de función hepática, PCR, ASLO, factor reumatoide e inmunoglobulinas en rango normal. Fenómeno LE negativo y ANA positivo 1/40 con patrón granular. Estudio bacteriológico del esputo negativo. Estudio serológico para neumonías

atípicas negativo, excepto virus del sarampión con IgM positiva (método ELISA); segunda muestra (21 días) negativización de IgM y elevación de IgG hasta 1/2.560. La exploración funcional respiratoria (EFR) mostró muy ligera restricción pulmonar y discreta afectación de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (CO) corregida al volumen alveolar (KCO) (tabla I). Estudio pulmonar con citrato de galio 67 negativo.

Se instauró antibioterapia empírica con eritromicina durante 3 semanas y prednisona (0,5 mg/kg/día) en dosis decrecientes obteniendo mejoría clínica y radiológica. A las 2 semanas de su alta hospitalaria consultó por reaparición de la sintomatología, evidenciando la radiografía simple de tórax una recidiva de los infiltrados alveolointersticiales y otros nuevos en zonas pulmonares previamente respetadas. Por ello, se realizó lavado broncoalveolar (LBA) que mostró una alveolitis linfocitaria (76%) con relación CD4/CD8 > 1. La biopsia pulmonar transbronquial (BPTB) fue compatible con neumopatía intersticial usual (NIU). Dado que la clínica y la radiología no nos parecían acordes con esta entidad, se realizó biopsia pulmonar toracoscópica (BPT) que fue diagnóstica de BONO. Se instauró tratamiento con 1 mg/kg/día de 6-metil-prednisolona durante 4 semanas, reduciendo 10 mg mensualmente hasta su suspensión. Al mes de su inicio la paciente quedó asintomática y normalizó la radiografía de tórax permaneciendo así tras 16 meses de seguimiento. La EFR normalizó al finalizar la corticoterapia (tabla I).

Caso 2

Varón de 27 años, químico de profesión (exposición a fenoles y alcoholes, aunque trabajaba con campana extractora de flujo laminar), sin factores de riesgo ni hábitos tóxicos conocidos. Consultó en octubre de 1995 por cuadro de una semana de evolución caracterizado por malestar general, fiebre de 38-39 °C, tos improductiva y disnea progresiva. En el momento de su ingreso el paciente se encontraba cianótico, taicárdico y eupneico pese a severa insuficiencia respiratoria (PaO₂ = 47 mmHg, PaCO₂ = 34 mmHg, pH = 7,45). Auscultación respiratoria con estertores crepitantes en bases. Radiografía simple (fig. 1) y TAC de tórax (fig. 2) con infiltrados alveolares bilaterales de predominio en bases, imágenes nodulares diseminadas y mínimo derrame pleural bilateral y pericárdico. Estudio analítico sistemático normal. Pruebas de función hepática con ligero aumento de transaminasas (GOT = 86 U/l y GPT = 176

TABLA I
Exploración funcional respiratoria

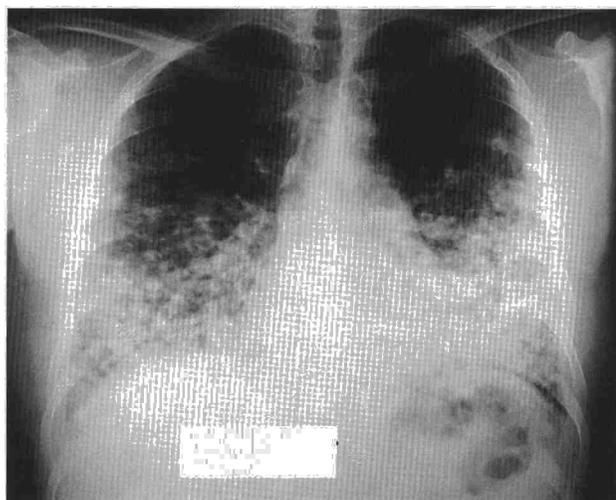
	Caso 1				Caso 2		
	Mayo de 1992 (%)	Diciembre de 1992 (%)	Marzo de 1993 (%)	Septiembre de 1993 (%)	Diciembre de 1995 (%)	Abril de 1996 (%)	Julio de 1996 (%)
FVC	76	108	108	109	78	86	83
FEV ₁	79	107	110	110	81	87	82
FEV ₁ /FVC	105	100	102	102	105	101	99
FEF _{25-75%}	94	112	117	123	81	88	84
RV*	86	92	89	122	201	134	176
TLC*	95	103	107	117	111	102	118
DLCO	99	107	111	116	126	135	139
KCO	83	94	103	105	109	112	112
PaO ₂	65	78	85	94	74	81	86
PaCO ₂	27	34	38	33	40	36	37

Valores de la exploración funcional respiratoria expresados como porcentaje de su teórico.

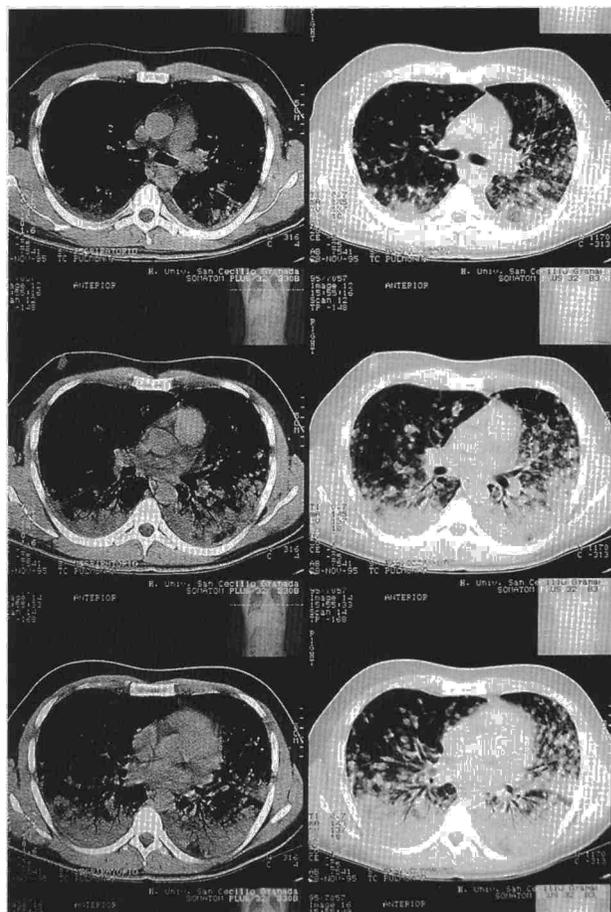
PaO₂ y PaCO₂ expresadas en mmHg (Patm: 710 mmHg).

FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: flujo espiratorio forzado en el primer segundo; FEF_{25-75%}: flujo espiratorio forzado entre el 25 y 75% de la FVC; RV: volumen residual; TLC: capacidad pulmonar total; DLCO: capacidad de difusión pulmonar para CO obtenida en período de apnea; KCO: DLCO corregida al volumen alveolar.

*Volúmenes pulmonares estáticos determinados mediante lavado de nitrógeno.



Figs. 1 y 2. Radiografía simple (fig. 1) y TAC (fig. 2) de tórax, correspondientes al caso 2, mostrando infiltrados alveolares bilaterales de predominio en bases e imágenes nodulares diseminadas.



U/I). Proteinograma con hipoproteinemia (4,4 g/dl) e hipoalbuminemia (2,5 g/dl). PCR, ASLO, factor reumatoide y complemento en rango normal. Inmunocomplejos circulantes y ANA negativos. Estudio bacteriológico de esputo negativo. VIH negativo. Estudio serológico para neumonías atípicas negativo excepto virus del sarampión con IgM positiva (método ELISA); segunda muestra (21 días) negativización de IgM y elevación de IgG hasta 1/20.000. La EFR queda recogida en la tabla I. El estudio con citrato de galio 67 evidenció aumento difuso de captación pulmonar y ausencia en regiones hiliares. Se realizó LBA que mostró alveolitis linfocitaria (60%) con linfocitos monotópicos y relación CD4/CD8 > 1.

Se inició antibioterapia empírica de amplio espectro (eritromicina y cefotaxima) y oxígeno a alto flujo obteniendo una pronta y manifiesta mejoría clínica y gasométrica. Los infiltrados alveolares desaparecieron pero persistieron las imágenes nodulares. Por ello, se propuso la realización de BPT que fue diagnóstica de BONO, observándose alguna célula multinucleada gigante de tipo viral. Se instauró tratamiento con 1 mg/kg/día de 6-metil-prednisolona durante 4 semanas, reduciendo mensualmente 10 mg hasta su suspensión. Al mes de su inicio el paciente quedó asintomático, los infiltrados radiológicos desaparecieron y la EFR se normalizó, permaneciendo así tras un año de seguimiento (tabla I).

Discusión

En los 2 casos presentados los pacientes consultaron por tos, fiebre, malestar general y disnea y la radiología de tórax mostró infiltrados alveolointersticiales, por lo que instauramos antibioterapia de amplio espectro ante la sospecha de un proceso neumónico. La recidiva clinicorradiológica en el primer caso y la persistencia de las imágenes nodulares en el segundo nos alertó sobre un probable origen no bacteriano justificando la realización de otros estudios. En tales casos deberemos incluir en el diagnóstico diferencial enfermedades pulmonares agudas y crónicas de origen infeccioso, procesos neoplásicos (carcinoma bronquioloalveolar, linfomas, leucemias), neumonitis por hipersensibilidad (NH), neumonía eosinófila crónica (NEC), conectivopatías,

granulomatosis de Wegener, neuropatía intersticial descamativa (NID), usual (NIU) o linfoidea (NIL), daño alveolar difuso (DAD), sarcoidosis y BONO, entre otras^{14,15}.

La BONO es una neuropatía inflamatoria con un curso clínico variable (agudo, subagudo o crónico) que afecta por igual a mujeres y varones en la edad media de la vida. Suele manifestarse por tos, disnea progresiva, fiebre, astenia y malestar general, siendo infrecuente el dolor torácico y las artralgias. La pérdida de peso es constatada hasta en el 70% de los pacientes y frecuentemente es recogido un antecedente de infección respiratoria de las vías aéreas superiores. La auscultación respiratoria evidencia hasta en el 75% de los casos estertores crepitantes en bases^{3,7,10,16}. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares parcheados o alveolointersticiales de predominio periférico (70-75%) que pueden ser cambiantes hasta en el 50% de los casos. Otras veces se encuentra un patrón intersticial micronodular o reticular (20-40%), siendo infrecuentes la cavitación y el derrame pleural^{14,17-21}.

Se ha descrito una forma idiopática y otras asociadas a conectivopatías, infecciones, rechazo de órganos, reacción a fármacos, aspiración, posradioterapia, inhalación de gases tóxicos, colitis ulcerosa, etc. Ha sido relacionada con infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*,

Chlamydia pneumoniae, *Coxiella burnetii*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii* y diferentes virus: influenza, parainfluenza, VIH, CMV y virus del sarampión^{4,6,7}.

En nuestros casos el diagnóstico de sarampión fue serológico dado que no hallamos lesiones cutáneas describiéndose en la bibliografía formas atenuadas, sin exantema, cuyo diagnóstico es exclusivamente serológico^{11,12}. La sintomatología indicativa de infección, la presencia de IgM positiva frente al virus del sarampión con seroconversión a las 3 semanas y la observación, en el segundo caso, de alguna célula multinucleada gigante de tipo viral, apoyarían como la causa de BONO al virus del sarampión. No obstante, son necesarios más estudios para demostrar definitivamente esta asociación.

Los resultados del LBA en la BONO son acordes con una reacción pulmonar inmune, como también ocurre en la NH y NEC, mostrando una linfocitosis > 25% con relación CD4/CD8 < 1^{7,10,16,22,23}. En los 2 casos el LBA mostró un infiltrado linfocitario > 60% con relación CD4/CD8 > 1.

En ambos pacientes el diagnóstico de BONO se obtuvo por BPT y aunque han sido comunicados casos en los que se realizó por BPTB^{17,20,23,24}, la experiencia internacional acumulada muestra una baja sensibilidad de la BPTB para el diagnóstico de este proceso, por lo que la mayoría de los autores recomiendan la biopsia pulmonar quirúrgica^{3,5,7,10,21}. El hecho de haber obtenido un diagnóstico erróneo de NIU en nuestro primer caso apoyaría esta opinión general.

Creemos que, en todo paciente con clínica y estudio radiológico indicativos de BONO, puede ser útil incluir al virus del sarampión en el estudio serológico viral, ya que esto podría contribuir a reducir el número de casos de BONO etiquetados como idiopáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. State of the art: diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 240-262.
2. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-158.
3. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia; definition and clinical features. *Chest* 1992; 102 (Supl 1): 2-6.
4. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Medicine* 1993; 14: 611-622.
5. Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102 (Supl 1): 38-43.
6. King TE. Overview of bronchiolitis. *Clin Chest Medicine* 1993; 14: 607-610.
7. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonitis (Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia). *Clin Chest Medicine* 1993; 14: 677-692.
8. Oriols Martínez R, Bravo Masgoret C. Bronquiolitis obliterante: dificultades en la definición. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 1-2.
9. Pacheco A, Fogué L. Bronquiolitis obliterante y neumonía organizada: dos entidades clinicohistológicas del ácido pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 429.
10. Costabel U, Teschler H, Schoenfeld B et al. BOOP in Europe. *Chest* 1992; 102 (Supl 1): 14-20.
11. Ferrer Pi S. Sarampión sin exantema: sarampión atenuado. En: Cruz M, editor. Tratado de pediatría. Enfermedades exantemáticas maculopapulosas. Sarampión. Barcelona: Espaxs S.A., 1983; 1.510-1.516.
12. García San Miguel J, Pumarola Busquets A, Mensa Pueyo J, Gattell Artilla JM, Miró Meda JM. Enfermedades infecciosas. Sarampión. En: Farreras V, Rozman C, García San Miguel J, editores. Medicina Interna. Barcelona: Ed. Marín, 1982; 2: 966-970.
13. Gershon AA. Measles virus. En: Douglas Bennett's, M, editor. Principles and practice of infectious diseases (4.ª ed.). Churchill Livingstone Inc., 1995; 2: 1.519-1.526.
14. Lynch DA. Imaging of small airway diseases. *Clin Chest Medicine* 1993; 14: 623-634.
15. Kitaichi M. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102 (Supl 1): 44-49.
16. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989; 96: 999-1.004.
17. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 65-77.
18. García Río F, García Satué JL, Prados C, Casdevall J, Gómez L, Pino JM. Tres formas no idiopáticas de bronquiolitis obliterante con neumonía en organización. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 263-265.
19. Barba Romero MA, Arévalo González M, Aguilar Bargalló X, González Valladares G, Vizcaya Sánchez M, Puras Tellaeché A. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada: experiencia en un hospital general. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 481-484.
20. Boots RJ, McEvoy JD, Mowat P, Le Fevre I. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia: a clinical and radiological review. *Aust N Z J Med* 1995; 25: 140-145.
21. King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992; 102 (Supl 1): 8-13.
22. Costabel U, Teschler H, Guzman J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Resp J* 1992; 5: 791-797.
23. Nagai S, Aung H, Tanaka S et al. Bronchoalveolar lavage cell findings in patients with BOOP and related diseases. *Chest* 1992; 102 (Supl 1): 32-37.
24. Capdevilla E, Banus E, Domingo C et al. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada: utilidad de la biopsia transbronquial como técnica diagnóstica. *Ann Med Interna* 1994; 11: 449-451.