

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (síndrome Ardystil) y enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central

P. Cordero y A. Solé

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Se presenta el caso de una mujer de 19 años con bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) secundaria a la inhalación de agentes tóxicos en ambiente laboral (síndrome Ardystil) y enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central. El diagnóstico de sospecha de la neumopatía se estableció ante la presencia de un cuadro clinoradiológico compatible con BONO y se confirmó por biopsia transbronquial. El diagnóstico de enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central se efectuó por la presencia de sintomatología de disfunción neurológica transitoria junto con la existencia de hallazgos radiológicos compatibles en la resonancia magnética nuclear cerebral. La coexistencia temporoespacial en nuestra paciente de las dos enfermedades abre la posibilidad de la aparición de un nuevo síndrome secundario a la inhalación de sustancias tóxicas o la mera coincidencia de dos enfermedades poco frecuentes en nuestro medio.

Palabras clave: Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. Síndrome Ardystil. Enfermedad desmielinizante crónica.

Arch Bronconeumol 1995; 31: 89-92

Introducción

En 1992 se produce en Alicante un brote "epidémico" de neumopatía en trabajadores de la aerografía textil que se ha denominado síndrome Ardystil. El hallazgo más relevante de esta neumopatía es la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), si bien las alteraciones encontradas van desde lesiones pulmonares inespecíficas hasta fibrosis pulmonar¹. Actualmente existen alrededor de un centenar de afectados en diferentes grados. Estos trabaja-

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (Ardystil syndrome) and chronic demyelinating disease of the central nervous system

A 19-years-old woman with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) secondary to inhalation of toxins in the workplace (Ardystil syndrome) and chronic demyelinating disease of the central nervous system is described. The clinical and radiological picture led to suspicion of BOOP and the diagnosis was confirmed by transbronchial biopsy. The diagnosis of chronic demyelinating disease of the central nervous system was based on the presence of signs of transitory neurological dysfunction along with nuclear magnetic resonance images of the brain that were consistent with the clinical evaluation. The temporal and spatial concurrence of the two diseases in our patient suggests that we may be observing either a new syndrome associated with the inhalation of toxic substances or a coincidence of two diseases that are rare in the population we serve.

Key words: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Ardystil syndrome. Chronic demyelinating disease.

dores inhalaron, debido a claras deficiencias higiénico-laborales, grandes cantidades de aerosoles de pintura formados por mezclas posiblemente arbitrarias de hidrocarburos aromáticos, sales poliamínicas, resinas acrílicas, 1,1,1-tricloroetano y ácido acético. Además probablemente respiraron vapores tóxicos generados en el proceso de estampación. Es conocido que determinados disolventes como tetracloroetileno, 1,1,1-tricloroetano y *white spirit* pueden producir alteraciones neurológicas que varían, desde trastornos cognitivos ligeros hasta demencia a nivel de sistema nervioso central (SNC), o desencadenar, en ocasiones, una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso periférico^{2,3}. Se presenta un caso de BONO secundaria a la inhalación de agentes tóxicos en am-

Correspondencia: Dra. A. Solé.
Bélgica, 26, 40.^a, 46021 Valencia.

Recibido: 28-12-93; aceptado para su publicación: 21-6-94.

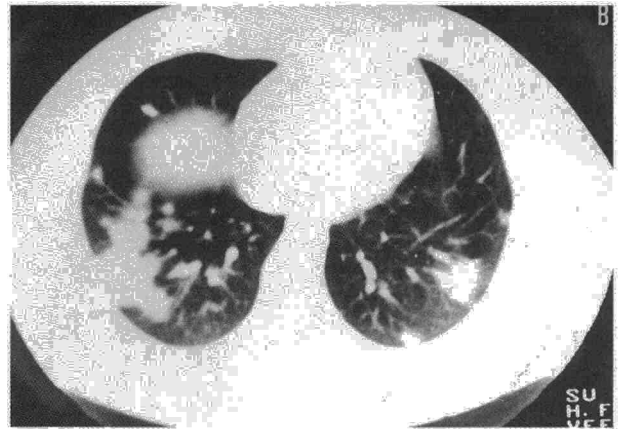
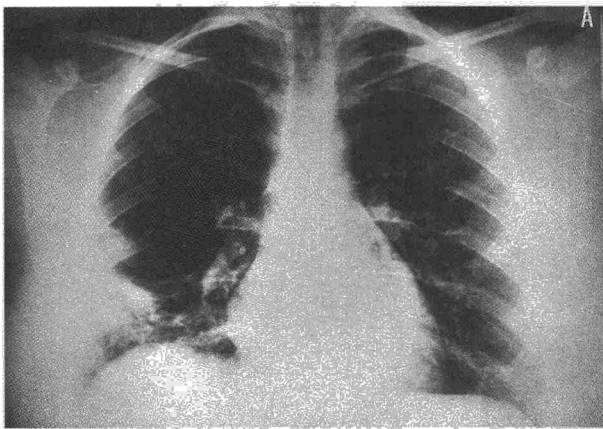


Fig. 1. Radiografía de tórax posteroanterior (A) y tomografía axial computarizada (B) en las que se aprecian infiltrados alveolares bilaterales parcheados de disposición periférica.

biente laboral (síndrome Ardystil) y enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central diagnosticadas simultáneamente.

Caso clínico

Mujer de 19 años, diagnosticada en otro centro de BONO en el contexto de neumopatía Ardystil, que acudió a nuestro hospital para tratamiento y seguimiento de su neumopatía, dado el empeoramiento de su sintomatología y la presencia de manifestaciones extrapulmonares. Como antecedentes personales refería ser fumadora de 4 cigarrillos/día, y haber trabajado durante un período de 2 años y 3 meses en una empresa de aerografía textil, pintando con pistolas presurizadas para la estampación de tejidos. A lo largo de este período presentó tos escasa no productiva, epistaxis ocasionales, alteraciones del comportamiento, cambios en el carácter y astenia marcada. Abandonó el trabajo por persistencia de la sintomatología respiratoria. Dos meses después fue valorada en otro hospital por presentar una hemihipoestesia izquierda transitoria, realizándose una TAC craneal que no mostró alteraciones significativas, y un mes más tarde, ya declarado el brote epidémico de neumopatía (síndrome Ardystil), fue evaluada neumológicamente observándose en un estudio radiológico de tórax infiltrados alveolares bilaterales (fig. 1A). La exploración física evidenció a la auscultación pulmonar crepitanos finos en ambos hemitórax. Los exámenes de laboratorio fueron normales. La gasometría arterial (FIO₂: 0,21) fue: PaO₂, 90 mmHg; PaCO₂, 32 mmHg; HCO₃⁻, 21 meq/l, y pH, 7,38. La espirometría con volúmenes pulmonares evidenció: CV, 78%; VR, 60%; CPT, 77%; VEMS, 80%, y VEMS/CVF, 80%. La capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO_{SB}) fue del 70%. La tomografía axial computarizada (fig. 1B) confirmó la presencia de infiltrados alveolares múltiples bilaterales de predominio en bases. La biopsia transbronquial puso de manifiesto una BONO (fig. 2). Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. Varias semanas después, la paciente comenzó a presentar cefaleas intensas y diplopía que duraron aproximadamente un mes, desapareciendo espontáneamente la sintomatología. Ante dicha clínica transitoria se realizaron diferentes pruebas cerebrales, tanto morfológicas como funcionales. El SPECT cerebral no mostró alteraciones. La resonancia magnética nuclear cerebral (fig. 3) evidenció múltiples lesiones hipointensas a nivel subcortical y paraventricular compatibles con enfermedad desmielinizante del SNC. Los potenciales evocados presentaron unas respuestas normales. La punción lumbar fuera del brote mostró un LCR normal. En el control efectuado a los 6 meses, la enferma no refiere sintomatología respiratoria salvo tos irritativa, y predomina la clínica neurológica con cefaleas frecuentes y cambios de carácter. La espirometría forzada con volúmenes pulmonares es: CV, 88%; VR, 40%, 40%; CPT, 78%; VEMS, 90%, y VEMS/CVF, 82%. La DLCO_{SB} es del 64%, y la gasometría arterial (FIO₂, 0,21) es: PaO₂, 92 mmHg; PaCO₂, 33 mmHg; HCO₃⁻, 23 meq/l, y pH, 7,36. La radiografía de tórax y la TAC torácica muestran un patrón intersticial bilateral difuso "en vidrio esmerilado".

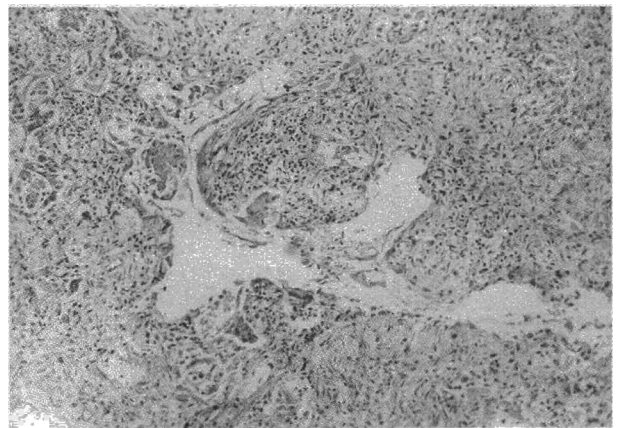


Fig. 2. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada en paciente diagnosticada de síndrome Ardystil. (Cortesía del Dr. Vera, Servicio de Anatomía Patológica.)

zante del SNC. Los potenciales evocados presentaron unas respuestas normales. La punción lumbar fuera del brote mostró un LCR normal. En el control efectuado a los 6 meses, la enferma no refiere sintomatología respiratoria salvo tos irritativa, y predomina la clínica neurológica con cefaleas frecuentes y cambios de carácter. La espirometría forzada con volúmenes pulmonares es: CV, 88%; VR, 40%, 40%; CPT, 78%; VEMS, 90%, y VEMS/CVF, 82%. La DLCO_{SB} es del 64%, y la gasometría arterial (FIO₂, 0,21) es: PaO₂, 92 mmHg; PaCO₂, 33 mmHg; HCO₃⁻, 23 meq/l, y pH, 7,36. La radiografía de tórax y la TAC torácica muestran un patrón intersticial bilateral difuso "en vidrio esmerilado".

Discusión

Con la introducción en la industria de un gran número de productos químicos, cada año continúa creciendo el número de aquellos que, una vez inhalados, dañan el pulmón. Muchas de estas sustancias tienen también efectos adversos sobre el sistema nervioso. El término bronquiolitis obliterante (BO) fue descrito por primera vez por Lange en 1901⁴. Sin

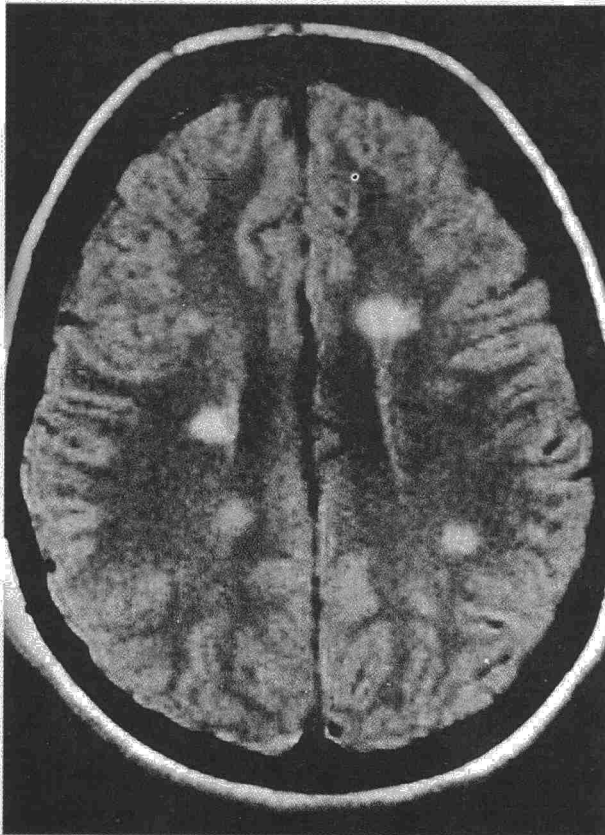


Fig. 3. Resonancia magnética nuclear cerebral en la que se observan múltiples lesiones hipointensas a nivel subcortical y paraventricular.

embargo, es Epler⁵ en 1985 quien identificó la BONO como una entidad nosológica con características clínicas, radiológicas y pronósticas diferentes de la BO, caracterizada por los siguientes hallazgos histológicos: tapones de tejido de granulación dentro de la luz de la pequeña vía aérea con extensión hacia los conductos alveolares y alvéolos, pólipos intraluminales de tejido conectivo, exudados fibrinosos, macrófagos espumosos intraalveolares, inflamación de la pared alveolar y/o acumulaciones redondeadas de tejido conectivo mixomatoso, y todo ello, con una arquitectura pulmonar conservada.

La BONO puede ser idiopática o asociarse a numerosos procesos, como inhalación de sustancias tóxicas, enfermedades del colágeno, ingesta de fármacos, infecciones virales, síndrome mielodisplásico y radioterapia⁶. Suele presentarse entre los 20 a 70 años y no está relacionada con el sexo ni con la presencia del hábito tabáquico. La sintomatología es poco florida, y así en un tercio de los pacientes el cuadro semeja un procesoseudogripal, en otro existe únicamente tos, y en el restante se manifiesta con tos y disnea. En la exploración física destaca la auscultación de crepitanes finos al final de la inspiración y las acropaquias son excepcionales. La radiología de tórax suele mostrar en la mayoría de los casos infiltrados alveolares bilaterales parcheados^{5,9}. La presencia de opacifica-

des lineales o nodulares se produce en menos del 20% de los casos y las cavitaciones y/o derrames pleurales en menos del 5%^{5,8}. La presencia de opacidades lineales en las bases se ha relacionado con un peor pronóstico^{8,10}. Mediante la tomografía axial computarizada se ha podido comprobar la tendencia a la localización subpleural en la mayoría de los pacientes¹¹. Los estudios de función pulmonar muestran una disminución de la capacidad vital en el 50% de los casos, sin obstrucción ventilatoria al flujo aéreo, salvo en los sujetos fumadores, y disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono $DLCO_{SB}$ en más del 70% de los pacientes. En un 20%, las pruebas de función pulmonar están dentro de la normalidad, aunque casi todos los sujetos muestran diferentes grados de hipoxemia arterial⁹. El lavado brocoalveolar suele evidenciar un incremento de los linfocitos por encima del 25% con disminución del cociente T_4/T_8 ^{8,10}. El diagnóstico requiere la presencia de un entorno clínico adecuado y la demostración por biopsia pulmonar de los hallazgos histológicos típicos⁶. El tratamiento de elección son los esteroides a dosis de 1 mg/kg/día durante 1-3 meses con reducción a 40 mg/día durante 3 meses más y luego 10-20 mg/día hasta cumplir un año⁶. Las recaídas con un tratamiento menor de 3 meses son frecuentes. Aproximadamente el 65-80% de los sujetos se curan por completo^{5,8}. De los pacientes restantes, algunos se resolverán sin tratamiento, otros requerirán bajas dosis de corticoides durante años, y otros se estabilizarán con síntomas crónicos y disfunción pulmonar^{5,8}. El beneficio de los agentes citostáticos no ha sido demostrado en esta enfermedad. La muerte en los pacientes con BONO idiopática alcanza el 5% de los sujetos^{4,7,8,10}.

Existe un gran número de compuestos orgánicos sintéticos usados en la industria que con frecuencia son tóxicos sobre el sistema nervioso². Entre sus efectos destacan desde sintomatología neurológica como cefalea, inquietud, somnolencia, confusión, delirio y convulsiones hasta polineuropatía desmielinizante, sintomatología extrapiramidal, ataxia cerebelosa con disimetría ocular, alteraciones cognitivas, neurosis óptica y atrofia cerebral generalizada^{2,3,12}. El mecanismo por el que se produce la afectación neurológica no es bien conocido, si bien los hidrocarburos aromáticos inhalados son sustancias muy lipofílicas y que, por tanto, pueden afectar los componentes lipídicos de la membrana celular o de la vaina de mielina. La coexistencia temporoespacial en nuestra paciente, de una BONO secundaria a la inhalación de sustancias tóxicas con una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central, abre la posibilidad de la aparición de un nuevo síndrome, o la simple coincidencia de dos enfermedades poco frecuentes en nuestro medio.

Agradecimientos

Al servicio de Documentación y Admisión del Hospital Universitario La Fe, Hospital de Alcoy y Hospital de Alicante por facilitarnos la documentación inicial correspondiente a esta paciente.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Solé A, Marco V, González A. A new pulmonary syndrome in workers of textile aerography (Ardystil syndrome). Immunological studies. *Eur Res J* 1993; 6: 607.
2. Gregersen P. Neurotoxic effects of organic solvents in exposed workers: two controlled follow-up studies after 5.5 and 10.6 years. *Am J Ind Med* 1988; 14: 681-701.
3. Gregersen P, Klausen H, Uldal C. Chronic toxic encephalopathy in solvent-exposed painters in Denmark 1976-1980: Clinical cases and social consequences after a 5-year follow-up. *Am J Ind Med* 1987; 11: 399-417.
4. Lange W. Ueber eine eigenthumliche Erkrankung der kleinen bronchien und bronchilen. *Dtsch Arch Klin Med* 1901; 70: 324-364.
5. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-158.
6. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 1992; 102: 2S-6S.
7. Patel U, Jenkins PF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1989; 83: 241-244.
8. Yamamoto M, Ina Y, Kitaichi M, Harasawa M, Tamura M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) in Japan. *Jpn J Chest Dis* 1990; 28: 1.164-1.173.
9. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 240-262.
10. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1989; 96: 999-1.004.
11. Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. *AJR* 1990; 154: 983-987.
12. Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL. Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 1986; 36: 698-702.

INFORMACIÓN

American Thoracic Society/American Lung Association
International Conference
Seattle, Washington, Estados Unidos.
20-24 de mayo, 1995

Asthma, theory of treatment

A Joint Conference Sponsored by the American Academy of Allergy and Immunology, American Thoracic Society.
Cosponsored by: American College of Chest Physicians.
July 15-17, 1995.
The Palmer House. Hilton Hotel.
Chicago. Illinois.