

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE CON NEUMONIA ORGANIZATIVA. DESCRIPCION DE UN CASO

M. Lobo Gallardo, A. Pueyo Bastida, F.J. Suárez Pinilla, J. Morales Asín*, M.^a C. Aguirre Dabán y F. Conget López

Servicio de Neumología y Servicio de Anatomía Patológica*.
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

Se presenta un caso de bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO) idiopática. Sus características clínicas, radiológicas y funcionales coincidían con las descritas en la literatura. La anatomía patológica evidenciaba ocupación bronquiolar e intraalveolar por formaciones pseudopolipoideas de tejido conectivo, con presencia de fibroblastos, fibras de colágeno e infiltrado linfohistiocitario. Destacamos la buena respuesta al tratamiento, encontrándose la paciente asintomática y con recuperación radiológica y funcional completas en la actualidad, a los diez meses de seguimiento. Se comenta el caso haciendo especial hincapié en el alto grado de identidad para su sospecha y en el diagnóstico diferencial, debido a la buena recuperación y buen pronóstico en la mayoría de los pacientes.

Arch Bronconeumol, 1990; 26:79-82

Introducción

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO) es un síndrome clínico-patológico que emergió a partir del análisis de pacientes con bronquiolitis obliterante (BO) asociada con neumonía organizativa^{1,2}, diferenciándose del grupo de las BO³ y neumonías intersticiales^{1,2}. Lo sugestivo del cuadro y la buena respuesta al tratamiento, como en el caso de nuestra paciente, hacen que sea una enfermedad relativamente fácil de sospechar y que sea importante llegar a un diagnóstico de certeza. Presentamos un caso recientemente observado en nuestro servicio y que hemos seguido durante 10 meses.

Observación clínica

Mujer de 46 años, con antecedentes de litiasis biliar, catarros de repetición e hipermenorrea. Sin hábitos tóxicos, ni toma de medicamentos. Trabajadora de la industria textil. En contacto con animales (periquitos) desde hace cuatro años. Su enfermedad actual comenzó

Obliterative bronchiolitis with organizative pneumonia. Report of a case

An idiopathic case of obliterative bronchiolitis with organizative pneumonia is reported. Its clinical, radiological and functional features corresponded to those reported in the literature. The pathological study disclosed bronchial and intra-alveolar occupation by pseudolipoid connective tissue formations, with fibroblasts, collagen fibers and lymphohistiocytic infiltrate. We emphasize the good response to therapy: at present, the patient is symptom free and with complete radiological and functional recovery after ten months of follow up. The comments on the case insist on the high relevance of an adequate suspicion and differential diagnosis, owing to the good recovery and good prognosis in most patients.

unos dos meses antes de su ingreso, con un cuadro de tos seca y disnea progresiva que llega a hacerse de mínimos esfuerzos; no presentó dolor torácico, fiebre ni hemoptisis. Se acompañó de síntomas constitucionales como astenia, anorexia y pérdida de peso. En la exploración: tensión arterial 120/60 mmHg, frecuencia cardíaca 110 ppm, consciente, orientada, taquipneica y con intensa palidez de piel y mucosas. No presentaba ingurgitación yugular ni adenopatías periféricas. La auscultación pulmonar mostraba disminución de la ventilación en ambos campos medios e inferiores, acompañada de crepitantes finos inspiratorios tardíos. Auscultación cardíaca: soplo sistólico en todos los focos. Abdomen: sin hallazgos. No había acropaquias.

Datos complementarios: leucocitos 9.300/mm³ (75 % segmentados, 17 % linfocitos, 5 % monocitos, 3 % eosinófilos); VSG 68; hematócrito 24 %; hemoglobina 7 g/dl; volumen corpuscular medio 60 fl; hemoglobina corpuscular media 0,2635 fmol/cel; concentración de hemoglobina corpuscular media 4,34 mmol/l; reticulocitos 1,3 %; plaquetas 654.000/mm³; sideremia 2,5 μmol/l; transferrina 3,12 g/l; ferritina 4 μg/l. Todos los datos bioquímicos fueron normales. Proteinograma: albúmina 45 %, α₁-globulina 6 %, α₂-globulina 16 %, β-globulina 17 %, gammaglobulina 17 %. Radiografía de tórax: patrón alveolar multifocal (figs. 1 y 2). Electrocardiograma: ritmo sinusal, isquemia subepicárdica inferior y lateral. Gasometría arterial (FiO₂ 0,21): pH 7,46, PaCO₂ 32 mmHg, PaO₂ 57 mmHg, CO₂H 23 mmol/l, EB +0,3 mmol/l, sat O₂ 91 %. Pruebas funcionales respiratorias (tabla I). TAC torácica: condensaciones alveolares difusas con broncograma aéreo y tendencia a la coalescencia, fundamentalmente en segmentos posteriores de lóbulos inferiores. No se observan derrame pleural ni afectación adenopática. Gammagrafía pulmonar con Ga⁶⁷: hipercaptación bilateral parcheada, más marcada

Recibido el 31-10-89 y aceptado el 21-11-89.

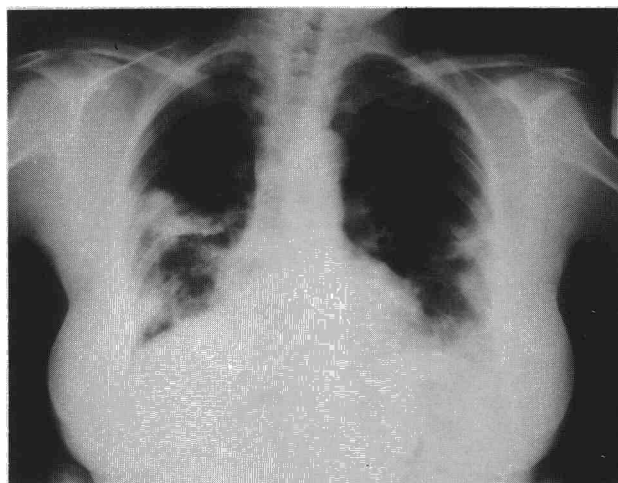


Fig. 1. Radiografía PA de tórax al inicio del cuadro clínico.

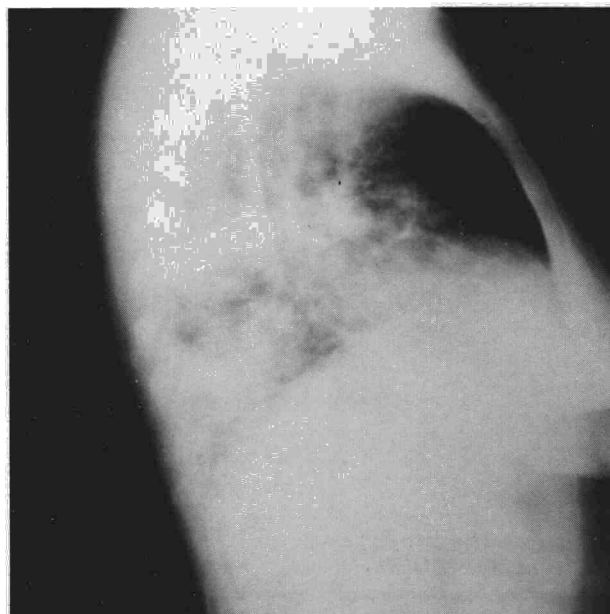


Fig. 2. Radiografía lateral de tórax al inicio del cuadro clínico.

TABLA I
Evolución de la función pulmonar: al inicio, al mes y a los diez meses de tratamiento

Test	12-09-88	14-10-88	16-07-89
FVC (%)*	61	99	97
FEV ₁ (%)*	53	105	91
FEV ₁ /FVC*	73	89	79
FEF ₂₅₋₇₅ % (%)*	29	93	103
FRC (%)*	62	75	85
RV (%)*	70	87	81
TLC (%)*	58	88	91
RC/TLC	43	35	32
DLCO (%)*	68	71	103
(ml/min/mmHg)			
PaO ₂ (mmHg)	57	91	88
A-aPO ₂ (mmHg)	50	10	13

(*) Porcentaje del valor teórico.

en lado izquierdo. La citología y baciloscopias de esputos seriadas fueron negativas. Mantoux negativo. Niveles de IgE, complemento, autoanticuerpos e inmunocomplejos normales. Fibrobroncoscopia: mucosa bronquial pálida, con orificios endobronquiales normales. El estudio microbiológico y citológico del broncoaspirado y del cepillado fueron negativos. Pruebas cutáneas y serología a proteínas aviarias: negativas. Serología para *L. pneumophila*, *C. psittaci*, *M. pneumoniae*, *C. burnetii* y virus respiratorios: negativa, excepto para virus respiratorio sincitial con un título en la 1.ª muestra de 1/640 y en la 2.ª muestra (a los 21 días) de 1/160.

Con este cuadro y ante el progresivo deterioro de la enferma, la ausencia de identificación de germen responsable y la falta de respuesta a la antibioterapia, se realizó biopsia pulmonar abierta. El estudio anatomopatológico de la misma mostraba un infiltrado difuso, septal, constituido por linfocitos y algunas células plasmáticas. A nivel de las luces bronquiolares y de algunos alveolos se observaban crecimientos intraluminales pseudopolipoideos formados por tejido conectivo con presencia de fibroblastos, fibras de colágena e infiltrados linfocitarios. Algunos de estos pseudopólipos estaban revestidos parcialmente por epitelio bronquiolar. En los alveolos no ocluidos había algunas células histiocitarias espumosas (figs. 3 y 4). Las tinciones realizadas con las técnicas de PAS y Ziehl-Neelsen, para hongos y bacterias, así como el estudio con luz polarizada para la observación de cuerpos extraños resultó negativa. Por la presencia de anemia microcítica hiposiderémica, presumiblemente de origen posthemorrágico, se realizó estudio ginecológico, siendo diagnosticada la paciente de útero miomatoso y pólipo endometrial. Con el diagnóstico de BONO idiopática se inicia tratamiento con predniso-

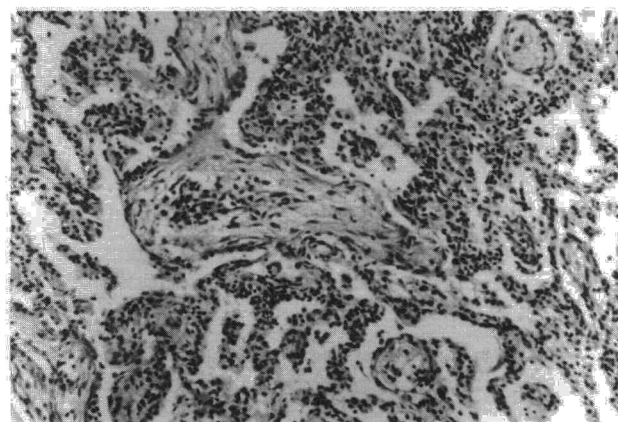


Fig. 3. Infiltrado intersticial septal de mononucleares, algunas células espumosas intraalveolares y presencia de pseudopólipos conectivos intraalveolares. Tinción hematoxilina-eosina (x40).

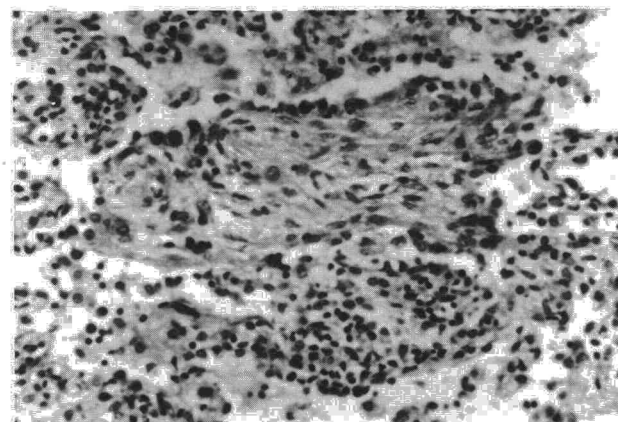


Fig. 4. Pseudopólipo conectivo revestido por epitelio bronquiolar. Tinción hematoxilina-eosina (x100).

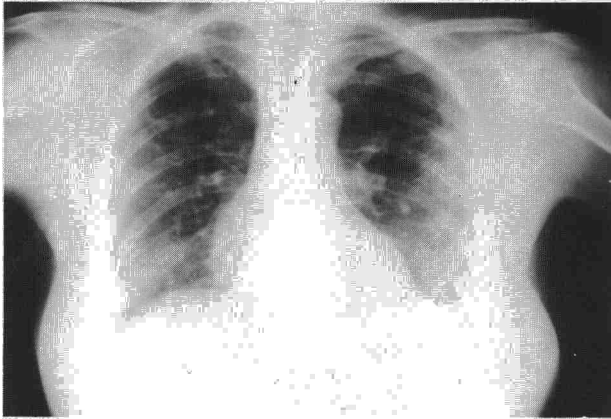
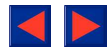


Fig. 5. Radiografía de tórax un mes después de iniciar el tratamiento.

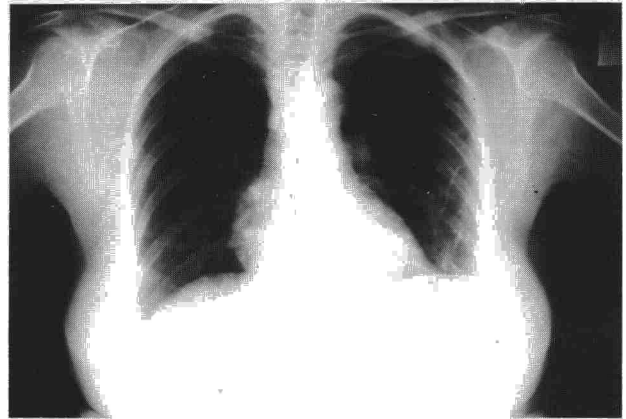


Fig. 6. Radiografía PA de tórax 10 meses después de iniciar el tratamiento.

na oral a dosis de 1 mg/kg/día, realizando posteriormente controles evolutivos clínicos, radiológicos (figs. 5 y 6) y funcionales (tabla I) mensuales, de los que mostramos los realizados al mes y a los diez meses. Una vez iniciado el tratamiento, se practicó a la enferma histerectomía total con anexectomía bilateral, lo que corrigió el cuadro de anemia.

Discusión

La BO fue descrita por primera vez en 1901 por Lange⁵, quien aportó dos casos de origen desconocido y evolución fatal. En los últimos años se ha renovado el interés por este cuadro como resultado de las descripciones de BONO¹ y BO después de los trasplantes de médula ósea y cardiopulmonar^{6,7}. Sobre la clasificación de las BO hay confusión debido a que ha sido enfocada, fundamentalmente, desde dos perspectivas, la anatomopatológica y la clínica⁸. Los patólogos describen dos tipos de lesiones: la BO con taponamiento por tejido de granulación de la luz de las pequeñas vías aéreas, a veces con obstrucción completa de las mismas; y la BONO, en la que a la anterior descripción se añade que el tejido de granulación se extiende al ductus alveolar y alveolo. Los clínicos la clasifican de acuerdo con la causa o enfermedad sistémica asociada; la BO y la BONO pueden ser idiopáticas o asociadas a exposición a gases, fármacos, infecciones y enfermedades del tejido conectivo. La BO se describe también asociada al trasplante de órganos^{7,8}, y de forma secundaria a neumonía aspirativa, neumonía eosinófila crónica, alveolitis alérgica extrínseca, neumonía intersticial crónica, cáncer de pulmón y linfoma. Además, hay una entidad descrita sólo en Japón, con más de mil casos probables y ochenta y dos confirmados anatomopatológicamente, denominada pan-bronquiolitis difusa, sin obliteración, que afecta más a hombres y clínicamente cursa con disnea, tos y expectoración, con signos radiológicos de hiperinsuflación y que funcionalmente se presenta como un cuadro de obstrucción con atrapamiento aéreo y alteración de la difusión⁹.

La separación entre las dos entidades es importante debido a sus diferencias. En la BO predominan las sibilancias, los crepitantes son iniciales, la radiología

es normal o únicamente se observa hiperinsuflación y funcionalmente presenta obstrucción al flujo aéreo. En la BONO predominan la disnea y la tos, los crepitantes son teleinspiratorios, radiológicamente hay consolidaciones difusas, parcheadas, comenzando a menudo como lesiones unilaterales y haciéndose bilaterales con el tiempo. La hiperinsuflación, cavitación y derrame pleural son muy infrecuentes. Un 10% de las BONO pueden aparecer radiológicamente en forma de patrón lineal o nodular pequeño y difuso¹. Nuestro caso se presentó con los hallazgos característicos de BONO: una historia de dos meses de evolución de tos y disnea, infiltrados parcheados, patrón funcional restrictivo con hipoxemia severa y difusión disminuida (tabla I). La realización de biopsia pulmonar abierta nos permitió el diagnóstico. Desde el punto de vista etiológico, nuestro caso no tenía historia de toma de fármacos, exposición a gases o tóxicos ni enfermedades sistémicas conocidas. En estudios serológicos presentó en la primera muestra un título de 1/640 a virus respiratorio sincitial, que descendió a 1/160 en la segunda determinación. Aunque la BO postinfecciosa se ve normalmente en niños, especialmente después de infecciones por virus y *Mycoplasma pn*¹⁰, también se ha descrito asociada a infecciones por *Nocardia asteroides*¹¹ y *Coxiella burnetii*¹². Creemos que el hallazgo de este título serológico a virus respiratorio sincitial no tiene trascendencia etiológica, ya que el cuadro clínico que este virus produce en el adulto es normalmente de inicio abrupto, con sintomatología de vías altas, tos y sibilancias. No se ha demostrado la afectación del tracto respiratorio inferior por virus respiratorio sincitial en adultos sanos¹³.

El diagnóstico diferencial de BONO se realiza normalmente con aquellas afecciones que cursan con infiltrados pulmonares crónicos recurrentes, pero fundamentalmente con la neumonía eosinófila crónica¹⁴ y la neumonía intersticial usual o fibrosis pulmonar idiopática, con la que a veces se confunde¹⁵. La neumonía eosinófila crónica es una enfermedad que predomina en mujeres, clínicamente cursa con fiebre, tos seca y disnea, acompañada en la mitad de los casos de pérdida de peso y sudoración nocturna. Clásicamente

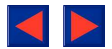


TABLA II
Hallazgos más relevantes diferenciadores entre BONO
y FPI en la serie de Katzenstein et al¹⁵

	BONO	FPI
Duración síntomas	3 meses	2 años
Antecedentes		
Exposición ocupacional	0 %	30 %
IRVA	20 %	0 %
Función respiratoria		
DLCO disminuida	50 %	100 %
Rx tórax		
Consolidación espacio aéreo	50 %	0-30 %
Patrón intersticial	10-40 %	94 %
Panalización	0 %	19 %
Volumen pulmonar		
Disminuido	25 %	75 %
Normal	75 %	25 %

IRVA: Infección respiratoria de vías altas.

DLCO: Capacidad de difusión.

%: Porcentaje sobre el total de casos.

la radiología se describe como infiltrados alveolares, de bordes mal definidos, no segmentarios, periféricos, bilaterales, predominando en zonas superiores, que se ha denominado "negativo foto:rráfico del edema de pulmón". Analíticamente destaca una VSG muy elevada y eosinofilia periférica y/o pulmonar. A veces, la eosinofilia sólo se observa en el lavado broncoalveolar. Por su rápida respuesta al tratamiento con corticoides, dato útil para el diagnóstico, no se recurre habitualmente a la biopsia pulmonar, aunque hay algún caso descrito sin infiltrado radiológico y diagnosticado por biopsia¹⁶. Aunque a nuestra paciente no se le pudo realizar lavado broncoalveolar por problemas técnicos, no se observó eosinofilia periférica ni en el esputo ni en el broncoaspirado. En un estudio de cuatro pacientes adultos con BO, el lavado broncoalveolar mostró únicamente neutrofilia¹⁷, aunque otros autores describen linfocitosis con neutrofilia¹⁸. Con respecto a la fibrosis pulmonar idiopática hay datos epidemiológicos y características clínicas, radiológicas y funcionales que, tomados en conjunto, permiten la diferenciación entre ésta y la BONO en un alto porcentaje de casos^{4, 15, 18}. Los datos más relevantes diferenciadores se muestran en la tabla II, pero es la anatomía patológica la que, por la distribución parcheada de las lesiones, el mismo estadio evolutivo, la arquitectura de fondo conservada, la neumonía lipoidea endógena y la leve afectación intersticial, nos permite el diagnóstico diferencial definitivo. La panalización raramente se observa^{1, 15}.

Refiriéndose al tratamiento, los corticoides son la terapia de elección, con respuesta clínica que a menudo se observa ya a los pocos días del inicio del tratamiento y una recuperación radiológica y funcional completas en la mayoría de los casos¹. Se recomienda iniciar el tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona para al cabo de uno a tres meses iniciar pauta descendente de un año de duración con el fin de evitar recidivas. Algunos pacientes necesitan continuar el tratamiento durante más años, o incluso indefinidamente, con una dosis de mantenimiento¹⁹. Nuestra paciente, tras iniciar el tratamiento a la dosis referida,

experimentó una franca mejoría clínica. Al mes de tratamiento, la radiografía de tórax (fig. 5) había mejorado de forma evidente y la única alteración funcional era la persistencia de una difusión levemente disminuida (tabla I). Actualmente, en el décimo mes de seguimiento y con una dosis de 10 mg/día de prednisona, la enferma está clínicamente asintomática, con funcionalismo pulmonar normal y radiológicamente únicamente persiste la obliteración del seno costodiafrágico izquierdo, como consecuencia de la intervención quirúrgica (fig. 6).

Creemos que su problema ginecológico no tiene relación con su enfermedad pulmonar actual, lo que no excluye que en el futuro pueda desarrollar algún tipo de leiomiomatosis.

BIOGRAFÍA

- Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington OB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312:152-158.
- Davison AG, Herad BE, McAllister WAC, Turner-Warnick MEH. Cryptogenic organizing pneumonia. *Q J Med* 1983; 207:382-394.
- Manresa F. Bronchiolitis obliterante. *Arch Bronconeumol* 1985; 21:97-98.
- Guerry-Force ML, Müller NL, Wright JL, Wiggs B, Copin C, Pare PD, Hogg JC. A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia and small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:705-712.
- Lange W. Über eine eigenthümliche Erkrankung der kleinen Bronchien und Bronchiolen. *Deutsche Arch Klin Med* 1901; 70:342-364.
- Burke CM, Theodore J, Dawkins KD et al. Posttransplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984; 86:824-829.
- Roca J, Grañena A, Rodríguez Roisín R et al. Fatal airway disease in an adult with chronic graft versus host disease. *Thorax* 1982; 37:77-78.
- Epler GR. Bronchiolitis obliterans and airways obstruction associated with graft versus host disease. *Clin Chest Med* 1988; 9:551-556.
- Homma A, Yamanaka A, Tanimoto S, Tamura M, Chijimatsu Y, Kira S, Izumi T. Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 1983; 83:63-69.
- Laralla-Cuasay LR, Deforest A, Huff D et al. Chronic pulmonary complications of early influenza virus infections in children. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:617-625.
- Camp M, Mehta JB, Wittson M. Bronchiolitis obliterans and *Nocardia asteroides* infection of the lung. *Chest* 1987; 92:1.107-1.108.
- Drona F, Azofra JA, Fortún J et al. Bronchiolitis aguda del adulto y fiebre Q. *Rev Clin Esp* 1989; 184:452-453.
- Hall WJ, Hall CB, Speers DM. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Ann Intern Med* 1978; 88:202-205.
- Marco V, Ramírez J. Conferencia clínico-patológica. *Med Clin (Barc)* 1986; 87:383-390.
- Katzenstein ALA, Nyers TL, Prophet WD et al. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia. A comparative clinical pathologic study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:373-381.
- Dejaegher P, Derveaux L, Dubois P et al. Eosinophilic pneumonia without radiographic pulmonary infiltrates. *Chest* 1983; 84:637-638.
- Doronsky PM, Davis WB, Lucas JG et al. Adult bronchiolitis evaluation by bronchoalveolar lavage and response to prednisone therapy. *Chest* 1985; 88:58-63.
- Talmage E, King JR. Bronchiolitis obliterans. En: Schwarz and King. *Interstitial lung disease*. Filadelfia, BC Decker Inc. 1988; 325-342.
- Peces-Barba G, Renedo G, Vallejo J et al. Bronchiolitis obliterante con neumonía en organización idiopática. *Rev Clin Esp* 1988; 182:270-271.