

NEUMONIA LIPOIDEA. CURSO CLINICO Y ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL DE UN CASO

F.J. GOMEZ DE TERREROS, S. COCA MENCHERO, M.C. CARO MIGUEL y L. CALLOL SANCHEZ

Servicio de Aparato Respiratorio. Hospital del Aire. Madrid.

Se presenta un caso de neumonía lipoidea provocada por inhalación de gotas nasales oleosas, que presenta características de infiltrados pulmonares recurrentes en relación con el tratamiento esteroideo.

El diagnóstico etiológico es completado con la microscopía electrónica que revela una amplia distribución de lípidos neutros en distintos tipos de células pulmonares, macrófagos alveolares, neumocitos tipo II, células ciliadas bronquiales, fibroblastos y miocitos lisos.

Arch Bronconeumol 1984; 20:264-268

Lipoid pneumonia. The clinical course and ultrastructural study for one case

The authors present a case of lipoid pneumonia due to inhalation of oily nose drops with characteristics of recurrent pulmonary infiltrates related to steroid treatment.

Diagnosis was established with the electron microscope which demonstrated a wide distribution of neuter lipids in the different pulmonary cell types, alveolar macrophages, type II pneumocytes, ciliated bronchial cells, fibroblasts and smooth myocytes.

Introducción

La neumonía lipoidea de causa exógena, fue descrita en 1925 por Langhien¹. Es un proceso infrecuente que suele tener su máxima incidencia en la infancia o en los enfermos de avanzada edad que tienen alterados los reflejos de deglución. Hay que pensar en ella en todos los sujetos afectados de divertículos esofágicos, achaliasias o desórdenes neuromusculares.

Generalmente está producida por la inhalación o ingestión de grasas minerales usadas como gotas nasales y laxantes², si bien es verdad que la variedad etiológica descrita es mucho más amplia y abarca grasas animales y vegetales como los casos producidos por la inhalación de grasas de animales quemándose³, la inhalación del aire de compresores muy lubricados o limpieza de aviones con nebulizaciones oleosas.

Los signos y síntomas más comunes son escalofríos, fiebre, a veces mantenida durante largo tiem-

po, disnea, sudoración, malestar general, tos seca, dolor de características pleuríticas, hemoptisis, pérdida de peso y, ocasionalmente, cianosis distal^{3,4}. Sus variadas manifestaciones radiológicas⁵ afectan con preferencia a los lóbulos inferiores y rara vez inciden en los superiores⁶ y son consolidación alveolar, con o sin cavitación, patrón intersticial, patrón mixto, atelectasias, lesiones nodulares o masas, todo ello con posible reacción pleural ocasional. El laboratorio muestra como hallazgo más común la leucocitosis, con desviación a la izquierda, sin eosinofilia y con velocidad de sedimentación alta.

El diagnóstico diferencial se suele plantear con las neumonías, tuberculosis, micosis, carcinoma bronquioloalveolar y, desde el punto de vista anatómopatológico, con las neumonías por colesterol.

Describimos aquí un caso que tiene un doble interés. El de sus manifestaciones radiológicas cambiantes en el curso del tratamiento, así como su estudio por microscopía electrónica, aspectos que no hemos encontrado descritos en la literatura revisada.

Recibido el 30-5-1984 y aceptado el 5-7-1984.

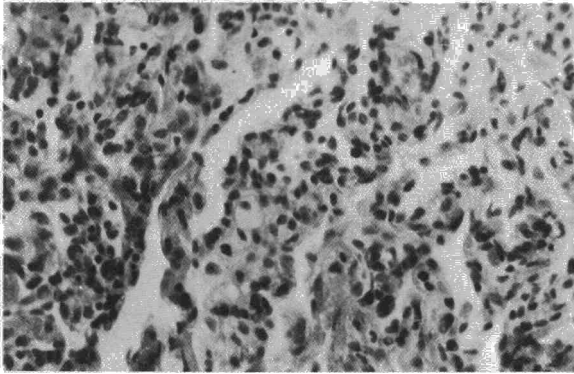
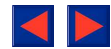


Fig. 1. Histiocitos espumosos a nivel de septos interalveolares.

Caso clínico

Mujer de 43 años que acude a consulta el día 22-5-81 porque desde hace un mes refiere cansancio y malestar general, cefaleas, jaquecas, escalofríos, disnea de pequeños esfuerzos, sudoración nocturna, tos seca y ocasional, expectoración hemoptoica, pérdida de peso y cianosis distal. Fue tratada previamente durante 15 días por vía parenteral con estreptomocina 1 g diario y cloramfenicolina 1 g diario, sin que mejorara el cuadro. Antecedentes personales: jaquecas, motivo por el cual se administraba desde hace mucho tiempo unas gotas nasales de muy diversos preparados comerciales. Estreñimiento pertinaz. Antecedentes familiares: sin interés. Exploración: enferma consciente y bien orientada, con ligera cianosis distal. No edemas maleolares. Buenos pulsos periféricos. No se palpan adenopatías. Auscultación pulmonar: crepitantes crujientes basales bilaterales que alcanzaban campos medios. Auscultación cardíaca: normal. Ab-

domen: no visceromegalias ni puntos dolorosos. Era patente la disnea de reposo con taquicardia y taquipnea.

Exploraciones complementarias: 12.000 leucocitos; fórmula: 8 cayados, 75 segmentados, 12 linfocitos y 1 monocito. VSG 128/132. Hb 12 g %, hcto. 35 %, urea, glucosa, GPT, GOT, iones: normales. Orina ácida con densidad 1.020. Proteinuria de 0,13 g/l. Sedimento: 1-2 leucocitos por campo; 30-40 hematies por campo. Aglutinaciones frente a tífica, paratífica A, paratífica B, *Brucella melitensis* negativas. Fenómeno LE negativo. Proteína G reactiva positiva. ASLO: 50 u. Proteínas totales 6,2 g/100 ml y espectro: 42,4 % de albúmina; 6,3 % de alfa, 1,22,5 % de alfa 2 globulina, 11 % de beta globulina y 17,8 % de gamma globulina. Pruebas de función renal normales.

La radiografía de tórax posteroanterior y lateral a su ingreso demostró imágenes densas bilaterales sin broncograma aéreo, de bordes mal definidos, infiltrativas, limitadas por la cisura que afectan a zonas del lóbulo inferior y parte del lóbulo medio del pulmón derecho. No hay participación pleural ni se aprecian adenopatías. Radiografía simple de abdomen: existe pequeña escoliosis lumbar. Hay un lóbulo hepático de Riedel como variante de la normalidad.

Broncofibroscopia: tráquea, carina y ambos árboles bronquiales de configuración macroscópica normal, apareciendo, no obstante, la mucosa inflamatoria de modo difuso. Biopsia bronquial a nivel de ambas bases pulmonares: dentro de los límites de la normalidad histológica. Citología del lóbulo medio y base pulmonar derecha: citología inflamatoria, compatible con proceso inflamatorio crónico. Lavados broncoalveolares del lóbulo medio: no se observaron lipófagos. No se encontraron macrófagos con lípidos. Cultivo en Lowenstein y Sabouraud negativos.

Se realizó biopsia pulmonar abierta cuyo examen anatomopatológico revela un marcado patrón intersticial caracterizado por la existencia de tabiques interalveolares ensanchados y con numerosas células inflamatorias de tipo crónico, destacando la presencia de histiocitos espumosos y con citoplasma en ocasiones vacuolizados (fig. 1). Los alveolos presentan luces oblite-

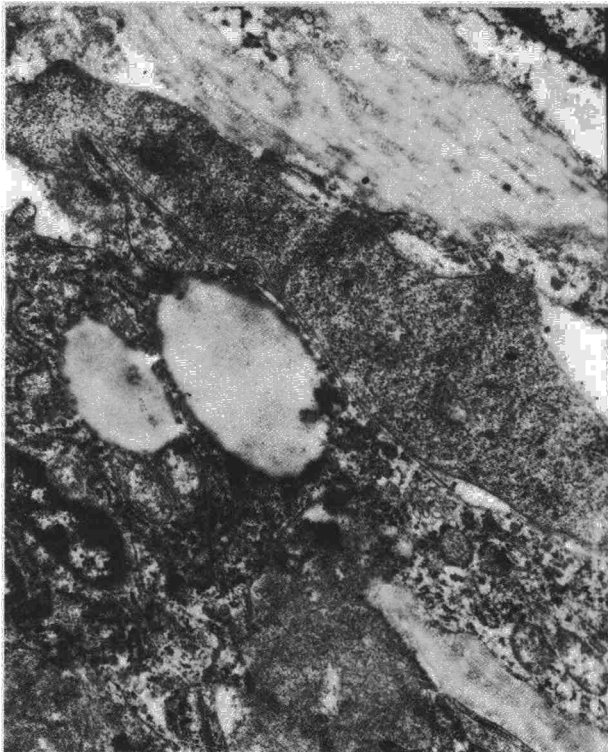


Fig. 2 A. Fibroblasto con numerosas vesículas con contenido lipídico.

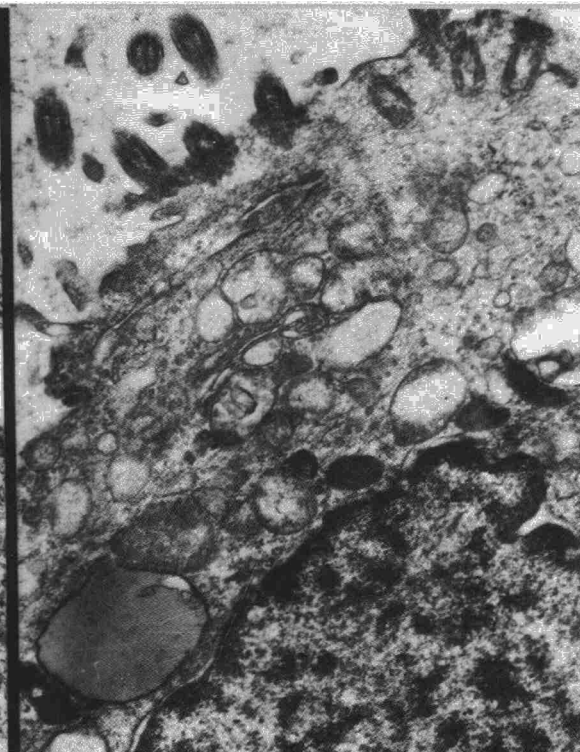


Fig. 2 B. Célula ciliada del epitelio bronquial con vesículas lipídicas en su citoplasma (6.000 X).



Fig. 3 A. Neumocito tipo II con lípidos intracitoplasmáticos (9.000 X).

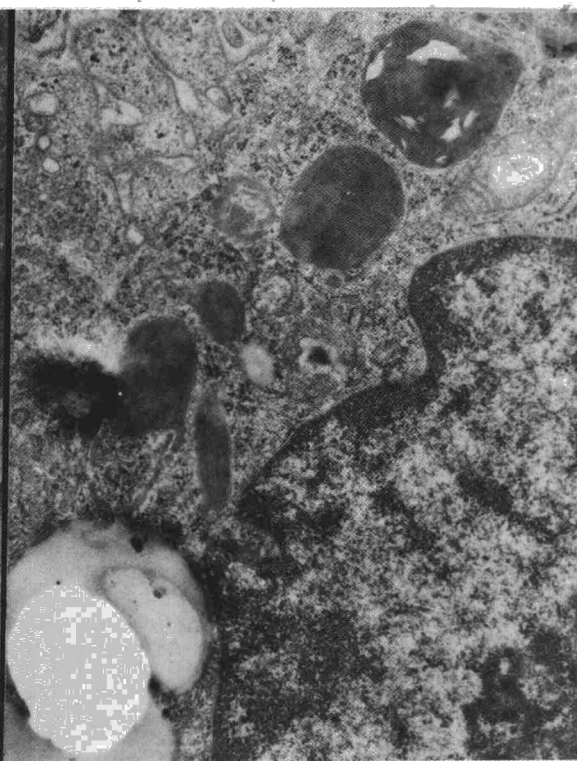


Fig. 3 B. Miocito liso con gotas lipídicas en el citoplasma (5.000 X).

radas y en parte ocupadas por un pequeño número de células descamadas e histiocitos característicos similares a los antes descritos. Los vasos sanguíneos de pequeño calibre muestran paredes engrosadas, en ocasiones hialinizadas y con variable cantidad de linfocitos. La fibrosis intersticial es leve y con la técnica del sudán III para la detección de lípidos neutros se observaron grandes cantidades de éstos, tanto en el espacio intersticial como en los histiocitos.

Con microscopía electrónica, el hecho más característico es la presencia de numerosas células con variables cantidades de lípidos en sus citoplasmas. La mayor parte de éstas corresponden a macrófagos, tanto los de posición septal como los intraalveolares. Vesículas con contenido lipídico también se observaron, aunque en menor proporción, en algunos fibroblastos (figura 2 A), células endoteliales, y con menos frecuencia en células ciliadas del epitelio bronquial (fig. 2 B), algunos neumocitos tipo II (fig. 3 A), e incluso en células musculares lisas de la pared vascular o bronquial (fig. 3 B).

Diagnóstico: Neumonía lipoidea.

Se instaura tratamiento con metil-prednisolona en dosis de 80 mg, bajando la dosis progresivamente, finalizando el tratamiento en diciembre con total regresión del cuadro radiológico y analítico.

Seis meses después, coincidiendo con el final del tratamiento presenta clínica de tos seca y febrícula. En la analítica, de nuevo leucocitos y desviación izquierda y sin eosinófilos. En la radiografía de tórax, aparece un aumento de densidad en la lingula y en el segmento anterior del lóbulo superior derecho, donde anteriormente no se observaban alteraciones radiológicas. De nuevo se instaura tratamiento con corticoides, comenzando con dosis de 30 mg que progresivamente se fueron reduciendo, hasta una dosis de mantenimiento de 5 mg alternos.

Cuatro meses después vuelve a revisión y refiere un episodio de jaquecas, febrícula, dolorimiento general. En la auscultación pulmonar se aprecian crepitantes crujientes en base pulmonar derecha. En la radiografía de tórax posteroanterior y lateral, aparece un aumento de densidad que ocupa el lóbulo inferior derecho con borramiento del hemidiafragma. En la analítica

presenta leucocitosis con desviación izquierda. Se instaura un nuevo ciclo de corticoides.

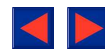
Las dosis de corticoides se fueron bajando progresivamente, hasta su total anulación, hace 9 meses, y la enferma en posteriores revisiones permanece asintomática.

Discusión

El pulmón, tras la aspiración de un lípido exógeno pone en marcha todos los mecanismos de aclaramiento que posee, y fundamentalmente tres. El primero de ellos es la acción ciliar, la tos y la expectoración. El segundo la hidrólisis y posterior metabolismo de los productos derivados de ella y el tercero el drenaje de los lípidos por vía linfática.

De los tres tipos de aceite que pueden alcanzar el árbol respiratorio, minerales, vegetales y animales, son los minerales los que con mayor frecuencia causan el cuadro que nos ocupan, ya que los vegetales son fácilmente hidrolizados y los productos derivados metabolizados por el organismo. Los aceites animales son fácilmente atacados por las lipasas pulmonares y producen una reacción intensa, aguda y pasajera².

La respuesta al aceite mineral es más solapada. Al ser un tipo de aceite muy bien tolerado por la tráquea no provoca tos e irrumpe sobre la alfombra ciliar alterando sus movimientos, hasta alcanzar por gravedad la porción distal del pulmón. El aceite mineral, al ser químicamente inerte, supone muy pobre respuesta en el pulmón, que ad-



mite una carga del mismo antes de que las manifestaciones reactivas frente a él lleguen a ser patentes. En este sentido se puede afirmar que su acción sobre el pulmón depende de la cantidad de aceite mineral que le ha alcanzado², lo que muchas veces, como en nuestro caso, lleva aparejado un largo período de tiempo de inhalaciones del mismo.

El caso que exponemos recoge desde el punto de vista clínico y de laboratorio, casi todos los síntomas que se describen en la literatura, como la fiebre, que se mantiene durante meses y se acompaña de escalofríos, disnea de pequeños esfuerzos, sudoración, malestar, tos seca, hemoptisis y pérdida de peso, junto con leucocitosis y desviación a la izquierda, sin eosinofilia, y alta velocidad de sedimentación.

La imagen radiológica inicial, con su condensación bilateral y los hallazgos clínicos y de laboratorio, obligan al diagnóstico diferencial, con la tuberculosis, el carcinoma bronquioalveolar y las enfermedades granulomatosas del pulmón, tal y como viene reflejado en los distintos casos publicados.

Para dilucidar el problema, haremos mención de los distintos métodos diagnósticos que, como es natural, comienzan por la historia clínica correcta, que nos descubre la utilización de las gotas oleosas nasales o los laxantes. El conocimiento de su clínica febril, resistente a la terapéutica antibiótica y de largo curso con leucocitosis y sin eosinofilia, y la diversidad de su presentación radiológica. Una vez que se ha pensado en ella, es útil la búsqueda de lipófagos en esputo o la presencia de grasas libres en él, que fue negativa en nuestro caso. La fibrosis permite buscar los lipófagos mediante el aspirado bronquial o los lavados alveolares⁶, técnicas que nosotros ante la sospecha clínica hemos utilizado intencionadamente con resultado negativo, lo que a la vista de la anatomía patológica no dejó de sorprendernos. No utilizamos la punción transparietal, aunque creemos que debe ser un paso previo a la biopsia por toracotomía. Tampoco utilizamos la tomografía axial computarizada, pero está descrita su utilidad en el diagnóstico de este tipo de procesos al demostrar la densidad grasa en el centro de la lesión⁶. Nos falta experiencia en este campo para dar nuestra opinión.

Las lesiones, tal cual se describen en el trabajo experimental de Peterson⁷ dependen esencialmente de la respuesta fagocitaria de los macrófagos frente a las gotas de aceite.

El cuadro histológico de esta entidad es muy característico y el caso que presentamos se podría incluir en el estadio II de Wagner⁸. En ella el dato morfológico más importante es la presencia de numerosos macrófagos cargados de lípidos sudanófilos, junto a un patrón inflamatorio intersticial^{2,4}. La presencia de granulomas ha sido señalada con anterioridad³, pero no ha sido observado en nuestro caso, al igual que ocurre en otros recogidos

en la literatura⁴ y, por tanto, no es éste un signo fundamental para establecer un diagnóstico de neumonía lipóidea.

Con el microscopio electrónico, al igual que con el microscopio de luz, las células que con más frecuencia se observan cargadas de lípidos son los macrófagos, tanto los de disposición septal como los intraalveolares y tanto unos como otros se caracterizan por la existencia a nivel citoplasmático de abundantes cuerpos densos de tipo lisosomal, con frecuencia asociados a gotas lipídicas que exhiben la imagen característica de la grasas neutras en tejidos fijados con glutaraldehído y tetróxido de osmio, es decir, la de estructuras moderadamente densas y homogéneas, de límites precisos, conformando así característicos lisosomas secundarios. Junto a ellos asimismo se localizan numerosas gotas lipídicas y lisosomas primarios. La membrana celular muestra también abundantes prolongaciones pseudopódicas y microvellositarias, adoptando en conjunto la imagen típica de un macrófago alveolar con gran actividad fagocitótica.

En el intersticio llama además la atención la presencia de numerosas gotas lipídicas libres, dispuestas entre fibras colágenas o bien en el interior de fibroblastos, cuyos núcleos son de contorno irregular, de cromatina abundante y sus citoplasmas con numerosas cisternas de retículo endoplásmico rugoso, vesículas de micropinocitosis y de transferencia rellenas de material proteico, índice de una importante actividad metabólica.

En menor cantidad también hallamos lípidos en células endoteliales de los capilares pulmonares.

En cuanto al mecanismo de captación de lípidos neutros por parte de estos tres tipos de células, es lógico pensar que se realice por simple fagocitosis, a partir de la grasa existente en el intersticio, dada la reconocida capacidad para ello no sólo de los macrófagos que les es propia, sino también en los fibroblastos y células endoteliales, cuando la oferta como ocurre en este caso, es grande, desarrollando entonces estas películas su capacidad de macrófagos facultativos, desde hace tiempo reconocida.

Sin embargo, las gotas lipídicas también han sido halladas, y las imágenes ultraestructurales parecen no dejar dudas, en otras células cuya capacidad macrofágica no es típica. Estas son las células musculares lisas, los neumocitos tipo II y las células ciliadas del epitelio bronquial. En todas ellas la imagen lipídica es la de las grasas neutras y en el caso del neumocito II coexiste con otros cuerpos grasos con contenido fosfolipídico, granos de surfactante, de morfología diferente.

En el caso del miocito liso, sabido es que en condiciones normales no ha de presentar lípidos neutros en su citoplasma, al menos en las proporciones aquí halladas, pues cuando se trata de miocitos tumorales o esporádicamente en células musculares lisas normales, tanto en nuestra experiencia perso-



nal como a través de las imágenes publicadas por diversos autores, se puede constatar la existencia de mínimas cantidades de inclusiones lipídicas en ellas. En cuanto a su mecanismo de almacenamiento, éste es desconocido, si bien pudiera estar relacionado con un proceso de fagocitosis similar y en menor cuantía al del fibroblasto, con el que tan emparentado histogenéticamente está, no olvidando además la existencia característica de abundantes vesículas de micropinocitosis en la membrana del miocito, a través de las cuales podrían captarse pequeñas cantidades de lípidos que luego coalescerían o bien ácidos grasos, que unidos al glicerol procedente del metabolismo de los hidratos de carbono, que tan desarrollados tienen las células musculares, formarían grasas neutras por un mecanismo similar al que utilizan los adipocitos.

Por último, cuando se trata de la grasa almacenada en neumocitos tipo II y en células ciliadas bronquiales, en las que es más difícil pensar en su posible capacidad macrofágica, pensamos que probablemente sea el segundo de los mecanismos antes reseñados, el que utilicen estas células para la captación y en este caso elaboración de grasa neutra en su citoplasma. Mas, fuere cual fuere el proceso utilizado, creemos importante reseñar la existencia de estos lípidos en cantidades apreciables, en el citoplasma de células en las que no suelen existir, o si lo hicieran es en cantidades mínimas.

El diagnóstico diferencial de este cuadro desde el punto de vista morfológico, se establece con pocas entidades y exceptuando la neumonía lipoidea endógena (NLE) o por colesterol, otros procesos pulmonares que cursen con presencia de histiocitos cargados de lípidos, como el granuloma pulmonar alérgico, histiocitosis, la fiebre Q, o neumonitis víricas, no presentan la alta proporción de macrófagos con lípidos ni tan amplia distribución de la grasa en distintos tipos celulares, como la neumonía lipoidea que nos ocupa.

En cuanto a la neumonía lipoidea intrínseca, existen varios datos diferenciales respecto a nuestro caso. Desde el punto de vista morfológico a nivel de macrófagos no se detecta material birrefringente colesterolístico, lo que es además corroborado con la tinción de Schultz que ha sido en todo momento negativa⁸. Los histiocitos en este caso son más vacuolados que en la NLE⁴. A ello se suma el dato clínico de la inhalación de sustancias oleosas en grandes cantidades y la ausencia de tumoración o lesión obstructiva del bronquio correspondiente al área neumónica, característico de la NLE.

El tratamiento con esteroides ha tenido éxito en ocasiones³, lográndose la remisión del cuadro. Lo que no hemos visto descrito son los brotes de

recrudescencia clínica analítica y radiológica en relación con la reducción de las dosis de esteroides, con aparición de nuevos infiltrados en zonas en donde anteriormente no se había observado patología y que obedecían a nuevas dosis de esteroides. Estos brotes no sólo se manifestaban por la imagen radiológica sino que iban en un contexto de reactivación global con aparición de nuevo cortejo sintomático de fiebre, tos, alteración del estado general y aparición de los crepitantes en zonas más amplias que las que indicaba la alteración radiológica. La evolución del cuadro es la que nos marca la dosis y duración del tratamiento, que en nuestra enferma ha durado 32 meses, hasta que ha podido ser dada de alta sin necesidad de tratamiento esteroideo y sin que se manifiesten en los últimos 9 meses ningún signo o síntoma de reactivación.

Queda, no obstante, la vigilancia ante las posibles complicaciones evolutivas. La resolución espontánea, descrita por algunos, no se produjo. Tampoco, y pese al tratamiento esteroideo, hemos tenido complicaciones bacterianas, aunque hay que temerlas, así como estar atentos a las sobreinfecciones por micobacterias, en ocasiones atípicas⁹ y por hongos². Ensombrece aún más el pronóstico la predisposición de estos pacientes a desarrollar carcinomas, generalmente adenocarcinomas, y, al parecer, no por la acción cancerígena del aceite, sino consecutivos a la fibrosis que provocan¹⁰, y que puede conducir también al cor pulmonar y muerte.

BIBLIOGRAFIA

1. Langhien GF. Studies on pneumonia following nasopharyngeal injections of oil. *Amer J Path* 1925; 1:407-411.
2. Subramanian S, Rherdekar SA, Babus PGV, Christianson CS. Lipoide pneumonia with *Cryptococcus neoformans* colonisation. *Thorax* 1982; 37:319-320.
3. Aldenberger D, Maurer WJ, Beltaos E, Magnin GE. Inhalation lipid pneumonia from burning fats. A newly recognized industrial hazard. *JAMA* 1972; 222:1288-1289.
4. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 19). *New Engl J Med* 1977; 296:1105-1111.
5. Lipinski JK, Weisbrod GL, Sanders DE. Exogenous lipid pneumonitis. Pulmonary patterns. *Am J Roentgenol* 1981; 136:931-934.
6. Kennedy JD, Castello P, Ballikyan JP, Herman PG. Exogenous lipid pneumonia. *Am J Roentgenol* 1981; 136:1145-1150.
7. Peterson JLM. An experimental study of pneumonia following the aspiration of oily substances: lipid cell pneumonia. *J Path Bact* 1938; 46:151-154.
8. Spencer H. *Pathology of the lung*. Pergamon Press 1963; 381.
9. Guest JL Jr, Arean VM, Brenner HA. Group IV atypical mycobacterium infection occurring in association with mineral oil granuloma of lung. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:656-658.
10. Wood EM. Unusual case of carcinoma of both lungs associated with lipid pneumonia. *Radiology* 1943; 40:193-196.