

CASUÍSTICA

ASPECTOS CLÍNICOS-RADIOLÓGICOS DE LA NEUMONÍA ORGANIZADA CON BRONQUIOLITIS OBLITERANTE (BOOP)

Dres. Florencia M. Rafael¹, Leticia V. Simondi¹, Marcelo Guagnini²

CASO

Un varón de 75 años consultó a urgencias por sensación de fatiga. Habitualmente refería disnea ante esfuerzos moderados, y ésta había progresado en las 48-72 hs. previas a su ingreso hasta presentarse en reposo.

Se acompañaba de tos seca con escasas secreciones respiratorias y episodios de escalofríos, aunque no podía aseverar si había tenido registros febriles. Por éste cuadro se encontraba bajo tratamiento antibiótico desde hacía 2 días con amoxicilina, sin adecuada respuesta clínica.

Era jubilado, vivía con su familia, y realizaba tareas de jardinería en una finca de su propiedad. Negaba haber fumado en su vida y consumía bebidas alcohólicas en cantidad moderada con las comidas.

Era insuficiente cardíaco y recibía 200 mg/ día de amiodarona desde hacía aproximadamente un año como tratamiento de su fibrilación auricular, para la que también recibía medicación anticoagulante (acenocumarol).

A su ingreso se solicitó laboratorio de rutina, electrocardiograma, radiografía de tórax y gasometría arterial. Se encontraba hipoxémico (PO_2 41 mmHg), hipocápnico (PCO_2 28,5) y su saturación arterial de hemoglobina era de 75%. Su ECG mostraba fibrilación auricular con alto pasaje ventricular y en la radiografía de tórax se evidenciaban signos de hipertensión pulmonar pasiva y cardiomegalia; con edema perihiliar bibasal bilateral, y opacidades homogéneas bibasales con velamiento de ambos senos costofrénicos.

Tras recibir digitalización por vía endovenosa, fue internado con diagnóstico de fibrilación auricular de alto pasaje ventricular e insuficiencia cardíaca descompensada.

Luego de 48 hs. de tratamiento con diuréticos por vía endovenosa y mejoría de los signos de insuficiencia cardíaca, con frecuencia cardíaca normal; persistía hipoxémico. Se solicitó radiografía de tórax de control (fig. 1).

Ante la persistencia de los infiltrados luego de abundante balance acuoso negativo, y ante la nueva aparición de disnea rápidamente progresiva, se solicitó eritrosedimentación (114 mm en la 1° hora), proteína C reactiva (57,6 mg/dl) y factor reumatoideo que fue negativo. Se solicitó también tomografía computada (TAC) de tórax con cortes de alta resolución (fig. 2).

Ante la sospecha de BOOP (neumonía organizada con bronquiolitis obliterante), se realizó biopsia pulmonar por toracoscopia (fig. 3-5).

Con el diagnóstico de BOOP (neumonía organizada con bronquiolitis obliterante), inició tratamiento con corticosteroides (prednisona 60 mg/ día).

Evolucionó favorablemente, tanto clínica como gasométricamente.

MARCO TEÓRICO

La neumonía organizada se caracteriza por la presencia de depósitos de tejido granular en la luz de los espacios aéreos terminales del pulmón (alvéolos y conductos alveolares). Los depósitos de tejido conectivo pueden asimismo estar presentes en la luz de los bronquiolos, constituyendo la bronquiolitis obli-

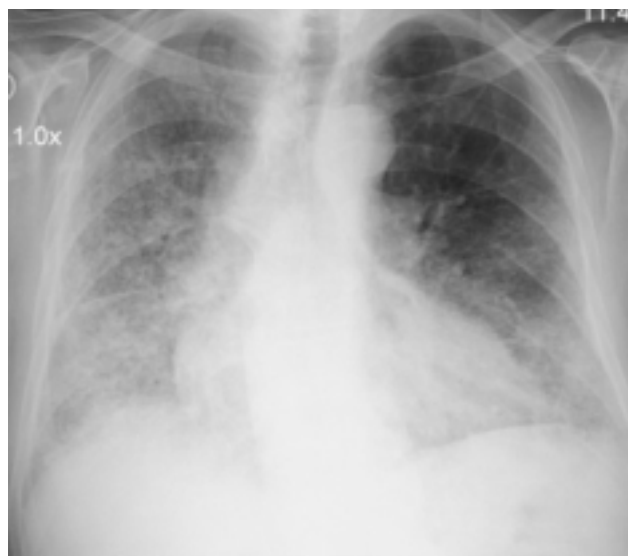


Figura 1. Radiografía de Tórax. Muestra un patrón intersticio-alveolar difuso bilateral a predominio de pecho.

¹ Servicio de Clínica Médica. ² Servicio de Patología. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata, Argentina. E-mail: florrafael6677@hotmail.com



Figura 2. TC de alta resolución. Cortes axiales con ventana para parénquima pulmonar. Se visualizan opacidades en vidrio esmerilado y áreas parcheadas de consolidación alveolar bilaterales a predominio derecho. Además se visualizan dilatación de los bronquios subsegmentarios.

terante. Este patrón anatomopatológico puede presentarse en un contexto específico, con causas bien determinadas; o en contraste la etiología puede resultar desconocida. Se ha propuesto en este último caso el nombre de neumonía organizada criptogénica (COP) en reemplazo de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada idiopática (BOOP).

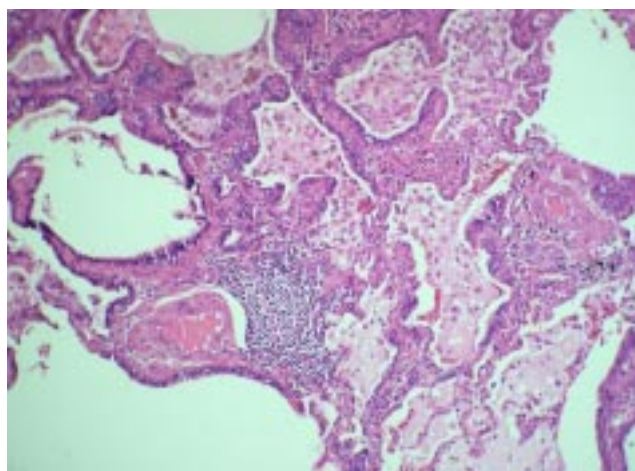


Figura 3. Dilatación y bronquiolización alveolar, acúmulos de mucus y de macrófagos espumosos. Infiltrado inflamatorio crónico intersticial. HyE x 10.

Esta entidad fue reconocida por primera vez como un desorden con características propias en 1980, y actualmente se considera en neumonología como una patología rara pero con un perfil clínico y anatomopatológico bastante característico y con una respuesta excelente a la terapia con corticoesteroides.

DEFINICIÓN

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP) es una entidad clinicopatológica caracterizada por:

1. Presentarse clínicamente en forma similar a una neumonía, con una historia de disnea rápidamente progresiva.
2. Patrón de infiltrados "parcheados" en las radiografías y/o tomografías de tórax.
3. Evidencia histopatológica de organización intraluminal, especialmente en los conductos alveolares.

En la mayoría de los casos, la etiología permanece desconocida, si bien el BOOP puede estar asociado a enfermedades específicas y causas bien determinadas, entre las que se incluyen infecciones bacterianas y virales, enfermedades del tejido conectivo, radioterapia torácica, síndromes mielodisplásicos, uso de cocaína, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades del tubo digestivo y varios fármacos, entre ellos la amiodarona¹.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Hombres y mujeres resultan igualmente afectados y la edad usual de aparición es entre los 50 y 60 años.

El inicio de los síntomas es generalmente subagudo; con fiebre, tos seca, malestar general, anorexia y pérdida de peso, junto a disnea moderada. Es

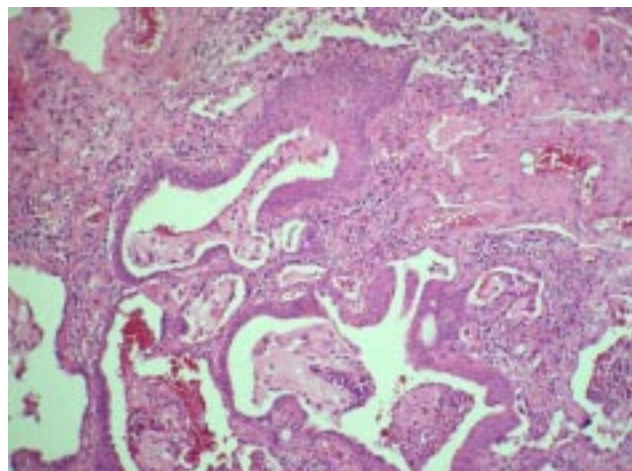


Figura 4. Alveolos con metaplasia escamosa. HyE x 10.

infrecuente la presentación con hemóptisis, broncorrea, dolor torácico, artralgias o sudores nocturnos. El desarrollo de los síntomas se produce en el transcurso de semanas, y es frecuente el antecedente de un síndrome infeccioso de las vías aéreas de tipo viral.

Al examen físico se pueden auscultar rales crepitantes^{2,3}.

IMÁGENES

Desde la descripción de neumonía organizada en el año 1983 se han publicado numerosos reportes sobre los hallazgos imagenológicos de la misma^{4,5}.

El patrón radiográfico típico consiste en áreas de consolidación de los espacios aéreos terminales en forma parcheada; no segmentaria, unilateral o bilateral. Menos frecuentemente se encuentran opacidades lineales y reticulonodulares^{6,7}.

De acuerdo a los consensos sobre hallazgos tomográficos típicos de BOOP, se consideran patrones compatibles los siguientes⁸⁻¹⁰:

- Áreas de consolidación en los espacios alveolares.
- Opacificaciones en vidrio esmerilado.
- Infiltrados nodulares.
- Opacidades “en banda”.
- Engrosamiento de los septos interlobulares.
- Signos de fibrosis pulmonar.

En el 80% de los casos se constata la presencia de consolidación en los espacios aéreos terminales, asociado a un patrón de opacidades en vidrio esmerilado en el 33 al 100% de los casos.

Las áreas de consolidación se distribuyen predominantemente a nivel subpleural (es decir, en contacto con la pleura visceral) y/o peribronquial (a lo largo de un paquete broncovascular), mientras que las opacidades en vidrio esmerilado se distribuyen al azar^{8,9,10}.

Tanto las opacidades “en banda” (opacidades lineales que se extienden radialmente desde un bronquio hacia la pleura, o de localización más periférica) y el engrosamiento de los septos interlobulares se consideran mucho menos frecuentes que los anteriores. Por último, los signos que indican fibrosis pulmonar incluyen la presencia de un patrón reticular asociado a distorsión de la arquitectura pulmonar (con desplazamiento bronquial, de estructuras vasculares, fisuras, pérdida de la estructura lobular del pulmón), pulmón en panal y presencia de bronquiectasias y/o bronquioloectasias.

En una publicación reciente se ha estudiado la frecuencia de presentación de las lesiones de BOOP en lo que se denomina “patrón perilobular”¹¹. La región perilobular en la anatomía del pulmón incluye no sólo las estructuras del lóbulo secundario (pleura, septos

Tabla 1. BOOP. Diagnóstico diferencial.

Infecciones

Bacterias

Chlamydia pneumoniae
Coxiella burnetti
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Nocardia asteroides
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae

Virus

Herpes virus
 HIV
 Influenza
 Parainfluenza

Parásitos

Plasmodium

Hongos

Cryptococcus neoformans
 Pneumocystis carinii

Fármacos

Ácido aminosalicílico
 Acebutolol
 Amiodarona
 Anfotericina
 Bleomicina
 Busulfán
 Carbamazepina
 Cocaína
 Fluoxetina
 Sales de Oro
 Interferón alfa
 Interferón beta-1^a
 Nilutamida
 Paraquat
 Fenitoína
 Sotalol
 Sulfasalazina
 Masalazina
 Ticlopidina
 Minociclina

interlobares y vena pulmonar), sino también las estructuras broncovasculares extensas, intersticio y alvéolo paraseptal, e intersticio subpleural. Esta distribución se traduce en la tomografía como opacidades curvilíneas o poligonales, de bordes poco definidos y de mayor grosor que aquellas opacidades presentes en los engrosamientos de los septos interlobares, brindando un aspecto en las imágenes de tipo poligonal o en arcadas^{11,12}.

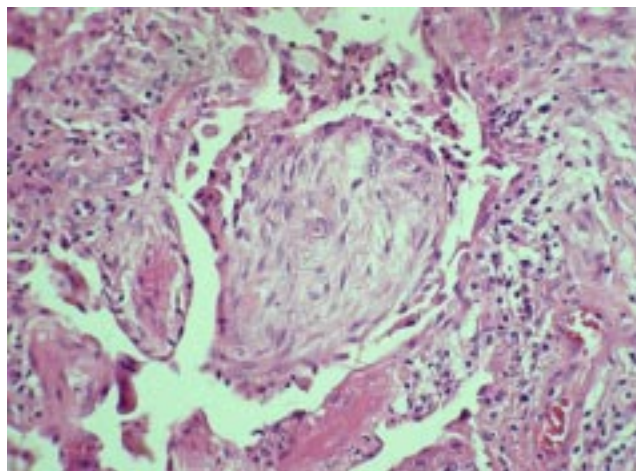


Figura 5. Tapón fibroblástico intraalveolar. HyE 25x.

En este contexto existen una variedad de enfermedades pulmonares de afectación principalmente alveolar que pueden involucrar la región perilobular y entonces simular anomalías de las estructuras septales en las tomografías. Por lo tanto, la neumonía organizada, cuya principal característica es la presencia de acúmulos de tejido granular en los espacios aéreos distales, puede manifestarse con aparente engrosamiento septal, contribuyendo a la aparición de un patrón reticular grueso, a pesar de no existir asociación histológica con engrosamiento de los septos interlobares¹³. Esta forma de presentación llega a observarse en más de la mitad de los pacientes estudiados. Sin embargo, queda por determinar la especificidad diagnóstica de dicho patrón, así como la significación pronóstica. En este sentido, de acuerdo a la respuesta exitosa que ocurre en la mayoría de los casos con la terapia esteroide, se sabe que un 15% de los pacientes con BOOP presentan enfermedad progresiva. Se describe un subgrupo de pacientes con curso fulminante, hacia la muerte o a fibrosis pulmonar crónica severa¹⁴. En algunas autopsias se ha correlacionado con mala evolución clínica la presencia de patrón histológico compatible con inflamación a nivel de los septos alveolares y fibrosis pulmonar extensa (pulmón en panal).

MÉTODOS DIAGNOSTICOS

En cuanto a las pruebas funcionales pulmonares, los pacientes con BOOP usualmente presentan un patrón restrictivo moderado en la espirometría forzada, pudiendo coexistir componente obstructivo en fumadores. La difusión de monóxido de carbono (CO) se reduce. La gasometría arterial muestra hipoxemia, ya sea en reposo o bien, se pone de manifiesto tras el ejercicio, pudiendo a veces ser severa.

En el laboratorio se puede observar un aumento

de la velocidad de eritrosedimentación, aumento de los valores de proteína C reactiva y leucocitosis moderada con un incremento en la proporción de neutrófilos.

El lavado bronquioalveolar puede ayudar para el diagnóstico diferencial, principalmente para identificar posibles etiologías, particularmente las infecciosas, como por ejemplo en el caso de la neumonía por *P. carinii*. Cuando es criptogénica, el recuento de leucocitos en el BAL muestra característicamente un patrón mixto con linfocitos aumentados (20-40%), neutrófilos (10%), eosinófilos y en ocasiones se observan también mastocitos y células plasmáticas¹⁵.

Para el diagnóstico de BOOP, es necesaria la realización de la biopsia pulmonar, que muestra la presencia de acúmulos de tejido conectivo (fibroblastos, miofibroblastos) en el interior de los alvéolos pulmonares. Las lesiones bronquiolares, cuando están presentes, consisten en depósitos similares dentro de los mismos¹⁶.

La biopsia pulmonar por toracoscopia videoasistida es actualmente la mejor técnica para obtener material suficiente y lograr una especificidad confiable, mientras que si se realiza una biopsia transbronquial el hallazgo de neumonía organizada no puede excluir desórdenes asociados.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de BOOP requiere la presentación conjunta del patrón anatomopatológico típico, como de los hallazgos clinicoradiológicos compatibles. Si no se reconocen causas posibles y se descartan desórdenes clínicos asociados, se puede afirmar que se está en presencia de una neumonía organizada criptogénica.

Existe una gran cantidad de agentes identificados como causales de neumonía organizada (tabla 1). En otros casos la causa puede ser desconocida, pero ocurre en un contexto específico, particular, como por ejemplo asociado a enfermedades inflamatorias y/o sistémicas: artritis reumatoide, Sjögren, miopatías inflamatorias idiopáticas, etc¹⁷.

Por último, existen patologías que pueden simular un BOOP por imágenes, principalmente los linfomas pulmonares de bajo grado y el carcinoma bronquioloalveolar. Ambos deben ser cuidadosamente excluidos, especialmente los linfomas pulmonares primarios, que pueden presentar una marcada mejoría inicial ante la terapia con corticosteroides.

TRATAMIENTO

Los corticosteroides constituyen el tratamiento estándar. Las manifestaciones clínicas mejoran dentro de las 48 horas, y los infiltrados pulmonares usualmente desaparecen en algunas semanas.

Se comienza con dosis de 0,75 mg/kg/día de prednisona y luego de 2 a 4 semanas se descende progresivamente la dosis.

Las recaídas ocurren generalmente cuando se descende la dosis o cuando se retiran los corticosteroides. El tratamiento se mantiene durante 6 a 12 meses¹⁷.

Algunas drogas citotóxicas (ciclofosfamida, azatioprina), son usadas en el tratamiento, pero aún no han sido adecuadamente estudiadas. Su empleo estaría limitado a los casos de pacientes severamente enfermos que no mejoran con el tratamiento corticoesteroideo en un primer momento o en recurrencias luego del uso prolongado de los mismos.

PRONÓSTICO

El pronóstico típico del BOOP es excelente en la basta mayoría de los pacientes tratados. Sin embargo, se han reportado casos de enfermedad severa y rápidamente progresiva¹⁸, con evolución a neumonía intersticial aguda o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Los factores que han sido relacionados con mala evolución son un patrón predominantemente intersticial en las imágenes, desordenes clínicos asociados, y hallazgos anatomopatológicos de remodelado del parénquima pulmonar¹⁹.

TOXICIDAD PULMONAR POR AMIODARONA

La amiodarona es una droga antiarrítmica con un amplio perfil de efectos adversos que limita su uso clínico. Por sus características farmacocinéticas, ella y su metabolito activo (desetilamiodarona) se acumulan en diferentes tejidos, entre los que se incluye el pulmón, y dicha acumulación se considera el principal factor de toxicidad.

La amiodarona y su metabolito se localizan en los lisosomas y bloquean el metabolismo de los fosfolípidos endógenos lo que explica el hallazgo de macrófagos espumosos en el tejido pulmonar y en el líquido de lavado bronquioalveolar, siendo un hallazgo característico, a tal punto que se cuestiona la toxicidad por esta droga en ausencia de dichas células.

La amiodarona es tóxica para el pulmón ya a dosis plasmáticas terapéuticas, debido a que las concentraciones tisulares son entre 100 a 500 veces mayores.⁽²⁰⁾ La eliminación tisular es lenta luego de la suspensión de la droga, lo que implica una ausencia de mejoría clínica e imagenológica con esta sola intervención.

La toxicidad pulmonar por amiodarona (neumonitis por amiodarona o "pulmón de amiodarona"), es una común y distintiva forma de injuria pulmonar inducida por drogas.

Puede presentarse desde pocos meses hasta años de iniciado el tratamiento, su prevalencia acumula-

da oscila entre el 1% y el 15% de la población bajo tratamiento. Es más frecuente en hombres e inusual en menores de 40 años. El riesgo de padecerla aumenta con la edad y con la dosis diaria de amiodarona y la duración del tratamiento. Es común la suposición de que regímenes de tratamiento con bajas dosis de amiodarona (200 mg/ día) no implican riesgos para el pulmón.⁽²¹⁾ Diversas fuentes sugieren que esto no es así, aunque su prevalencia es mucho menor que en aquellos pacientes con dosis mayores (entre 500 mg hasta 1200 mg/día), en los que puede llegar a presentarse hasta en el 50% de la población.

Aunque el tiempo que transcurre entre el inicio del tratamiento y la aparición de compromiso pulmonar es variable, lo habitual es que se presente entre 1 y 1,5 años; habitualmente más tardío si la dosis diaria fue menor.

El cuadro clínico es inespecífico. Los pacientes por lo general refieren disnea progresiva de semanas o meses de evolución, tos no productiva, astenia y en ocasiones dolor pleurítico.

Si bien no hay hallazgos específicos de laboratorio, son comunes la VSG (velocidad de sedimentación globular) y LDH (lactodeshidrogenasa) elevadas, así como leucocitosis.

Imagenológicamente se caracteriza por infiltrados alveolares, intersticiales o mixtos; con compromiso pulmonar difuso o parcheado, generalmente asimétrico; que distingue este cuadro de otras neumopatías inducidas por drogas. Si los infiltrados son predominantemente periféricos, suelen observarse también engrosamientos pleurales.⁽²²⁾

Se tiene la impresión de que el pulmón derecho es con mayor frecuencia el comprometido, principalmente a expensas de su lóbulo superior (disminución volumétrica e infiltrados).⁽²³⁾

Debe diferenciarse del edema intersticial de la insuficiencia cardíaca, de la neumonía infecciosa, infarto pulmonar, neumonía organizada (BOOP), carcinoma bronquioloalveolar, linfoma pulmonar. En ausencia de confirmación histopatológica, el diagnóstico es por exclusión.

La forma más grave de compromiso pulmonar por esta droga es la fibrosis pulmonar por amiodarona, que se presenta de novo o en el 5-7% de los pacientes afectados inicialmente de neumonitis, siendo en general poco frecuente (0,1%); teniendo una evolución más rápida que la forma idiopática, y comienza durante o al poco tiempo luego de concluido el tratamiento.

Otras formas de presentación son la neumonía organizada con bronquiolitis obliterante (BOOP), indistinguible en sus manifestaciones clínicas e imagenológicas de la forma idiopática. El hallazgo anatomopatológico de excesiva cantidad de macrófagos espumosos en una base de fibrosis

endoluminal e inflamación intersticial, apoyan la participación de la amiodarona en el proceso.

BIBLIOGRAFIA

1. Valle JM, Alvarez D, Antúnez J, Valdés L. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. *Eur Resp J* 1995; 8: 470-1.
 2. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definitions of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989; 96: 999-1000.
 3. King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The north american experience. *Chest* 1992; 102: 8-13.
 4. Davison AG, Heard BE, McAllister WA, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52: 382-94.
 5. Epler GR, Colby TV, Mc Loud TC. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *New England Journal of Medicine* 1985; 312: 152-8.
 6. Haddock JA, Hansell DM. The radiology and terminology of cryptogenic organizing pneumonia. *Br J Radiol* 1992; 65: 674-80.
 7. Flowers JR, Clunie G, Burke M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: the clinical and radiological features of seven cases and a review of the literature. *Clin Radiol* 1992; 45: 371-7.
 8. Muller NL, Staples CA, Miller RR. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 983-7.
 9. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE. Cryptogenic organizing pneumonia. CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162:543-6.
 10. Akira M, Yamamoto S, Sakatani M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia manifesting as multiple large nodules and masses. *AJR Am J roentgenol* 1998; 170:291-5.
 11. Bouchardy LM, Kuhlman JE, Ball WC. CT findings in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) with radiographic, clinical and histological correlation. *J Comput Assist Tomography* 1993; 17:352-7.
 12. Lee JS, Lynch DA, Sharma S. Organizing pneumonia: implication of high-resolution computed tomography features. *J Comput Assist Tomography*. 2003;27:260-265.
 13. Masuo Ujita MD, Renzoni MD, Srihari V. Organizing pneumonia: Perilobular Pattern at Thin-Section CT. *Radiology*. 2004; 232: 757-761.
 14. Yousem SA, Lohr RH, Colby TV. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia/ cryptogenic organizing pneumonia with unfavorable outcome: pathologic predictors. *Mod Pathol* 1997; 10: 864-71.
 15. Costabel U, Gozman J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: the cytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir Journal*. 1992; 5:791-7.
 16. Miyagawa Y, Nagata N. Clinicopathological study of migratory lung infiltrates. *Thorax*. 1991; 46: 233-8.
 17. Guzman J, Teschler II. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respiratory Critical Care Med*. 1994;149:1670-5.
 18. Colby TV, Myers JL. Clinical and histologic espectyrum of bronchiolitis obliterans including BOOP. *Semin Respir Med* 1992; 13:119-33.
 19. Cohen AJ, King TE, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1670-5.
 20. Camus P, Martin WJ, Rosenow E. Amiodarone Pulmonary Toxicity. *Clin Chest Med* 2004; 25:65-75.
 21. Ott M, Khor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CH. Pulmonary toxicity in patients receiving low dose amiodarone. *Chest*. 2003; 123: 646-51.
 22. Torres Romero J, Asin Guillén JM, Peral Martínez JJ, Caro-Paton GT. Fibrosis pulmonar inducida por amiodarona. *Rev Esp Cardiol* 1983;37:142-4.
 23. Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, Josephson ME. Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Intern Med* 1982;97:839-45.
-
-