

Correspondencia

Ricardo J. Gené
División Neumonología
Hospital de Clínicas
Córdoba 2351 – 7° Piso
CABA – CP 1120
E-mail: rjgene@intramed.net

Recibido: 5/11/2007 - Aceptado: 19/11/2007

Neumonía en Organización: revisión del tema y presentación de 4 casos

Autores Ricardo J. Gené¹, Sebastián Baquero¹, Diego Goffredo¹, Jorge De All², Gloria Olmedo², Cesar Gnocchi²

¹Servicio de Neumonología y ²de Clínica Médica, Sanatorio Otamendi y Miroli

Resumen

Se hace una revisión de las Neumonías en Organización según el concepto actual de las mismas, su nomenclatura diferente de las usadas previamente (BOOP), y las características clínicas, clasificación etiológica, alteraciones funcionales y anomalías en las imágenes. Se comentan 4 casos clínicos de interés, dos con confirmación bióptica, y dos debidos a toxicidad por amiodarona. Se describe la afectación clínica, funcional y radiológica de los casos y se enfatiza un paciente con alteración tomográfica inusual y otro con evolución fibrótica progresiva asociado a artritis reumatoidea que se hizo aparente un año después del COP y coincidió con una exacerbación tardía del mismo.

Palabras clave > neumonía en organización, neumonías intersticiales idiopáticas, BOOP, COP, enfermedades difusas del parénquima pulmonar, amiodarona.

Abstract

Organizing pneumonias are reviewed according to the new approach from ATS/ERS statement. Most frequent clinical patterns, image studies and functional alteration are commented on. Four clinical cases are described, two with pathological confirmation and two other amiodarone related. Unusual HRTC presentation is remarked in one case and another one due to rheumatoid arthritis, with pulmonary alteration preceding in one year rheumatic manifestations and relapsing one year later simultaneously with clinical and serologic rheumatoid arthritis.

Key words > Organizing pneumonia, interstitial idiopathic pneumonia, BOOP, COP, amiodarone, diffuse lung diseases.

Introducción

Las enfermedades difusas del parénquima pulmonar constituyen un grupo de afecciones de etiología muy variada y de curso y pronóstico muy diferente, que son motivo de consulta relativamente frecuente y en aumento para el especialista en enfermedades respiratorias. En los últimos años se han confeccionado diversas guías de manejo de estas enfermedades y se consensuó entre la ATS y la ERS una nomenclatura común que trata de uniformar el concepto de sus diferentes manifestaciones clínico patológicas así como el manejo de estos pacientes^{1, 2, 3}.

El objetivo de esta presentación es revisar los conceptos actuales clínico y diagnósticos de las

neumonías en organización y presentar un resumen de 4 casos vistos en los 2 últimos años con una evolución en el tiempo variable en relación a la terapéutica instituida y a las causas finales de cada uno de ellos.

Concepto actual

La neumonía en organización es un proceso reparador del pulmón, incompleto ante injurias de tipo muy diversas, con inflamación intra-alveolar y en menor proporción en los bronquiolos distales y constituye un síndrome clínico-patológico más o menos característico⁴.

El término COP reemplaza por consenso ERS-ATS en el 2002 al de BOOP pues de esa forma

evita confusión con las patologías de la pequeña vía aérea (bronquiolitis) que cursan con obstrucción al flujo aéreo, mientras que las neumonías en organización afectan principalmente las unidades alveolares y su alteración funcional principal es de naturaleza restrictiva³.

Histología

La lesión característica está constituida por brotes de tejido de granulación en los espacios aéreos distales de naturaleza inflamatoria con exudados fibrinosos y fibroblásticos sobre una matriz mixoide con linfocitos, macrófagos, plasmocitos, neutrófilos y eosinófilos que forman masas polipoideas características.

Son procesos patológicos que afectan al pulmón en áreas (afectación en parche) y que son temporalmente uniformes. Progresan de un alvéolo al otro por los poros de Kohn. La arquitectura del pulmón no está alterada. El pulmón adyacente es normal, sin fibrosis ni cambios de remodelamiento^{4, 5, 6, 7}.

Clasificación de las Neumonías en Organización (COP)

En las recientes guías a las neumonías en organización se las denomina con las siglas COP (del inglés *cryptogenic organizing pneumonia*), pero es común, en nuestro medio, la utilización de las siglas propuestas en las guías como UIP, NSIP, y que en el caso que nos ocupa es de COP. Es importante tener entonces claro que se entiende por COP.

Las neumonías en organización de causa desconocida constituyen la afección llamada COP, habiendo otras que se relacionan con distintas patologías y a ellas se las denomina Neumonías en Organización secundarias⁷ (tabla 1).

Las neumonías en organización secundarias se describieron relacionadas con enfermedades infec-

ciosas, con uso de drogas, con enfermedades del tejido conectivo, con trastornos inmunológicos y queda un grupo de misceláneas (tabla 2).

Cuadro Clínico

Habitualmente el comienzo de la enfermedad es indolente, de tipo gripal, con frecuencia con fiebre, tos no productiva, malestar general y pérdida de peso. Inicialmente la disnea se presenta sólo con esfuerzos y es de grado leve.

Con menor frecuencia: se presenta con hemoptisis, dolor torácico, artralgias, sudoración nocturna.

Suele ser una enfermedad de la sexta década, algo más precoz que la NIU, con igual frecuencia en hombres y mujeres, y el tabaquismo no se asocia como factor predisponente. La evolución al diagnóstico suele demorar hasta dos y tres meses siendo los casos agudos menos frecuentes.

Habitualmente los pacientes son interpretados inicialmente como portadores de una infección pulmonar: Neumonía o bronconeumonía, en que no se encuentra el germen causal, generalmente multifocal y que no mejora con distintos esquemas antibióticos⁷.

El trastorno asienta en la vía aérea terminal, los bronquiolos, pero especialmente a nivel alveolar, por lo que el trastorno funcional es de tipo restrictivo, con descenso de la FVC y de la TLC sin presentar anomalías obstructivas^{4, 5, 7}. Se acompaña de hipoxemia de grado variable, en oportunidades muy severa, debido a efecto shunt derecha a izquierda, a nivel de las múltiples consolidaciones pulmonares. La DLCO se encuentra disminuida como en la mayoría de estas afecciones parenquimatosas difusas.

Imágenes

En la radiografía de tórax la anomalía más frecuentemente encontrada son áreas focales, «en parche», de tipo consolidativo, opacidades alveolares, con frecuencia de intensidad progresiva en

Tabla 1

Diagnóstico clínico	Diagnóstico patológico
Neumonía en organización criptogenética	Patrón de N.O de etiología no determinada
Neumonía en organización asociada con otras enfermedades subyacentes o neumonía en organización secundaria	Patrón de N.O

Tabla 2

1) Infecciosas
a) bacterianas
Neumococo, Legionella,
Mycoplasma, Coxiella,
Nocardia, Chlamydia
b) Virus
Adenovirus, Citomegalovirus,
influenza, Parainfluenza, HIV
2) Drogas
a) ATB
Anfotericina, cefalosporinas
Minociclina, Nitrofurantoina
b) Otras Drogas
Sulfasalacina, Bleomicina,
Amiodarona, Acebutolol,
Busulfan, Barbitúricos,
Paraquat, Cocaína,
Oro, Fenitoína
3) Conectivopatías:
LES, AR, Sjogren, Polimiositis,
Dermatomiositis,
Polimialgia reumática.
4) Trastornos inmunológicos:
Síndrome de Inmunodeficiencia común variable
Crioglobulinemia mixta esencial.
5) Transplantes de Organos
Médula ósea, Pulmón, riñón.
6) Misceláneas
Enf. Inflamatoria intestinal, Cirrosis Biliar Primaria,
Poliarteritis, Leucemia de cel. T, Linfomas,
Síndrome colestasico estacional, Radioterapia,
Exposiciones ambientales (tinturas textiles),
Polvo de hongo Penicillium

sucesivas radiografías de control donde se suele estar esperando la mejoría con el tratamiento antibiótico suministrado, en ocasiones cambiantes, y menos frecuentemente con regresión espontánea de algunas de las lesiones.

En la TAC: se suele precisar mejor que en las radiografías simples la asociación de áreas opacas en «vidrio esmerilado» que alternan con áreas de consolidación alveolar y claramente predominante en lóbulos inferiores y con afectación en la periferia, incluso con broncograma aéreo en su interior^{4, 5, 7}.

El cuadro clínico sumado a las imágenes típicas pueden en ocasiones obviar la biopsia confirmatoria. En algunos pacientes se observan imágenes pseudonodulares.

Tabla 3

TAC: formas atípicas
– Lesión Focal
– Patrón Nodular
– Patrón Broncocéntrico
– Patrón Linear y en Bandas
– Patrón Perilobular
– Patrón Fibrótico progresivo.

Formas atípicas en TAC

Sin embargo algunos pacientes se presentan con alteraciones tomográficas incaracterísticas que requieren entonces una mayor precisión diagnóstica⁷ (tabla 3).

- *Lesión focal*: la importancia mayor reside en el diagnóstico diferencial con el cáncer de pulmón al ser una lesión única. Pueden cavitarse pero las diferencias con el tumor son que en vez de ser redondeadas suelen ser alargadas, ovoides o trapezoidales, con lesiones satélites, infrecuentes en las neoplasias y además son periféricas con contacto pleural.
- *Lesión nodular*: pueden ser nódulos de unos 8 mm de diámetro o bien un patrón menos definido, micronodular. Siguen una distribución broncovascular como la sarcoidosis, y la histología muestra lesiones con lleno alveolar y bronquiolar.
- *Patrón broncocéntrico*: hasta en un tercio se observa alternancia de consolidación subpleural y peribroncovascular. Se la observó con mayor frecuencia en pacientes con poli-dermatomiositis.
- *Patrón linear y en bandas*: puede presentarse aislado o combinado con otras formas consolidativas. Son líneas o bandas mayores a 2 cm. de largo formando «arcadas» y pueden encerrar broncograma aéreo; puede también asociarse a zonas con consolidación.
- *Patrón perilobular*: áreas de consolidación a nivel del lóbulo secundario entre los septos y la pleura.
- *Patrón fibrótico progresivo*: es una forma infrecuente que acompaña casos agresivos de COP con fibrosis progresiva. Hay casos descriptos con evolución aguda y fatal que se comprobaron en autopsias como COP.

Curso Clínico

El curso clínico es en general, mas favorable que en otras neumonías intersticiales¹². El 70-80 de los casos mejoran con remisión completa clínico - radiológica.

Pero es importante recordar que no todos responden a corticoides, algunos requieren ATB u otras drogas (hay pocos casos descriptos tratados con ciclofosfamida, azatioprina y unos pocos con ciclosporina), otros mejoran espontáneamente y otros mueren con incapacidad progresiva lenta o con un curso rápidamente progresivo.

Tratamiento

Los esteroides son el tratamiento de elección. Se inicia con dosis de 0.75mg/kg. peso/d (calculado con el peso ideal). El tratamiento debe extenderse por un año como mínimo, con un descenso progresivo y lento^{4, 5, 7, 11}.

Se han publicado protocolos standardizados de 0,75 mg/kg/d de prednisona durante 4 semanas; 0,5 mg/kg/d 4 semanas; 20 mg día 4 semanas; 10 mg 6 semanas y 5 mg/d 6 semanas¹¹.

Las recaídas son frecuentes: 58% recidivan y 68% empeoran antes de suspender totalmente el tratamiento; en un 1/3 de los casos hay recaídas tardías (luego de los 2 años)^{8,11}. Si se producen recaídas se aumenta a 20 mg/d 12 semanas, 10 mg/d 6 semanas y 5 mg /d 6 semanas¹¹ con un total de 24 semanas por episodio de recidiva, siendo este enfoque ahorrador de dosis excesivas de esteroides.

Se han asociado a más recaídas el retardo en el inicio del tratamiento y la asociación con colestasis intrahepática¹¹.

El 80% curan con resolución clínica y funcional. Hay casos resistentes y es en esos donde se han utilizados tratamientos con ciclofosfamida, ciclosporina A y azatioprina. Últimamente hay referencias de pocos casos donde se relata mejoría con macrólidos con o sin esteroides durante 3 a 12 meses de tratamiento, aún en casos de fallas de respuesta a esteroides.

Casos Clínicos

Caso 1

Mujer de 77 años, procedente de la Provincia de San Luis.

Tenía antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, de una taquiarritmia con fibrilación auricular en el año 2003, por lo que

se le prescribió amiodarona 400 mg día hasta 03/2005, cuando se le disminuye a 200 mg día. Dos meses después consultó por disnea de dos meses de evolución CF II-III y episodios de dolor torácico en precordio de duración variable. Ingresó a Unidad coronaria con taquipnea, disnea CF III – IV, afebril. TA 140/70 mmHg.; FC 77 x' (regular); FR 30x'; Tax. 36.7 °C. Buena mecánica respiratoria, rales crepitantes tipo velcro hasta tercio superior de ambos campos pulmonares. Saturación por oximetría de pulso de 86-88% a FiO2 0.21. Gases en sangre: pH 7,39 PaCO2 30 mmHg. PaO2 54mmHg. HCO3: 20 y EB -4. Laboratorio sin particularidades.

Se realizó cinecoronariografía sin lesiones y en el ecocardiograma se observó: Leve dilatación de la AI con trastornos de la relajación del VI.

La Rx. de tórax y la TAC de alta resolución fueron interpretadas como de alta probabilidad diagnóstica de COP (figura 1) mas el antecedente

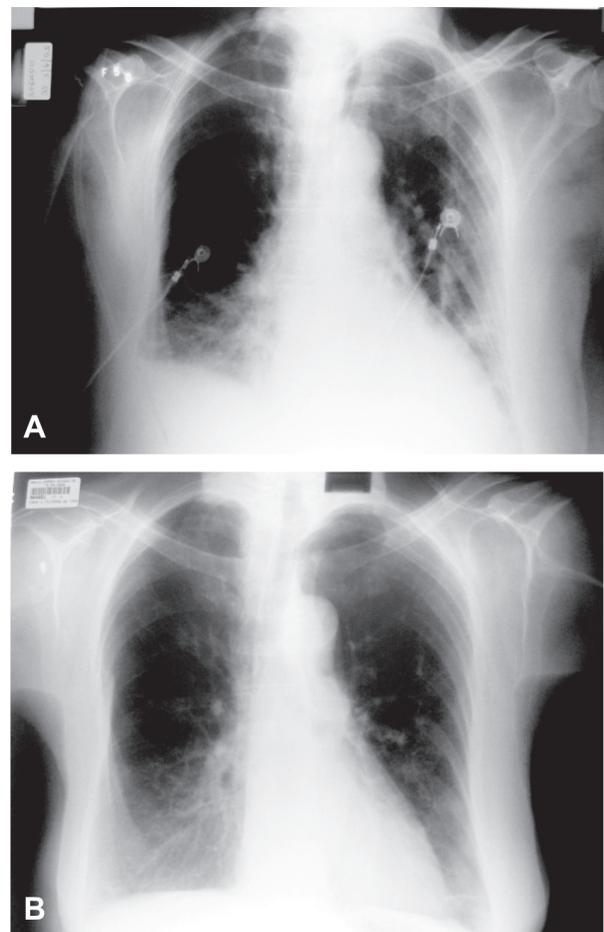


Figura 1 A: Rx al ingreso con FVC: 1.42 (43%) y DLCO 27% y **B** a los 13 días de tratamiento con FVC 2,01L (69%) y DLCO de 49%.

de tratamiento con amiodarona. Se decidió en base a ello suspender la amiodarona e iniciar tratamiento con pulsos de metilprednisona 0.5 g por tres días seguido de prednisona oral 40 mg día. Hubo rápida mejoría clínica y gasométrica. La evolución a 6 meses mostró regresión lesional prácticamente total con normalización funcional. No presento recaídas al suspender la prednisona (ver figura 2).

Caso 2

Paciente de sexo femenino de 66 años, sin antecedentes clínicos de relevancia. Comenzó 6 meses antes de la consulta con artritis simétrica.

Los estudios serológicos fueron: FAN (-) Anti; DNA (-); FR (-); Anti Ro (-); Anti La (-); Anti Sclero70 (-). Presentaba rash cutáneo generalizado que se exacerbaba con la exposición a la luz solar.

Tres meses antes de la consulta presentó adenomegalia submaxilar, de consistencia dura, indolora, no adherida a planos profundos. Se realizó biopsia.

En la AP (ya que cumple algunos criterios) se sospechó linfoma angioinmunoblástico.

Debido a la evolución clínico hematológica se descartó ese diagnóstico.

La biopsia de piel mostró vasculitis linfocitaria.

Se medicó con AINE y metilprednisolona 7,5 mg/día.

Evolucionó bien, solo persistiendo el rash cutáneo.

El 08-02-2006 consulta por guardia presentando, disnea progresiva de dos semanas de evolución, acompañada de tos seca y registros subfebriles. Ingresa con disnea CF IV, taquipnea, taquicardia, PaO₂ 53 mmHg (respirando aire ambiente).

Al examen físico, presenta rales tipo velcro en ambos campos pulmonares hasta tercio superior. La espirometría y los volúmenes pulmonares por pletismografía fueron normales. Se realizó un test de marcha de 6 minutos que se interrumpió rápidamente a los 27 mts por cambios en la SaO₂: inicial 92% y final de 84%.

Se realizó FBC BAL-BTB y se comenzó con tratamiento TMS y Metilprednisona 40mg/día (09/02/06)

A las 48-72 hs. evolucionó sin disnea, con una PaO₂ de 79 mmHg respirando aire ambiente y deambuló sin caída de la SaO₂. Se dio el alta.

La biopsia mostró las secciones con colgajos múltiples de epitelio bronquial típico y un fragmento de parénquima pulmonar con arquitectura conservada, mostrando septos alveolares hiper celulares, con leve fibrosis, hiperplasia de neumocitos y algunos nódulos de tejido fibroso laxo intraalveolares. Se observan acumulos linfocitarios. Bronquiolos sin alteraciones.

Trastornos intersticiales inespecíficos subagudos compatibles con COP.

Evolucionó bien, sin disnea.

Al mes de tratamiento muy escasos velcro, con saturación basal y luego de caminar 275 metros en 6 minutos sin desaturar, con disnea Borg 2.

Continuó 5 meses con 10 mg día de metilprednisona. Se encontraron en el control clínico adenomegalias submaxilares bilaterales poco móviles. La biopsia de las mismas fue informada como linfoma.

Caso 3

Paciente que se trata con amiodarona más anticoagulación desde hace años por fibrilación auricular crónica debida a cardiopatía isquémica e

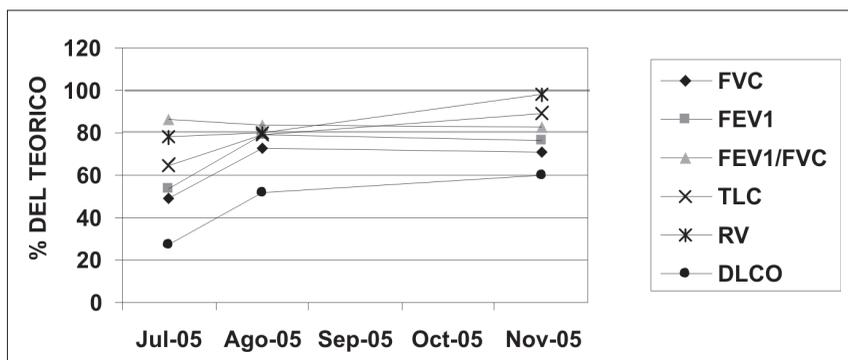


Figura 2: evolución funcional. Evolución espirométrica y volúmenes pulmonares y difusión

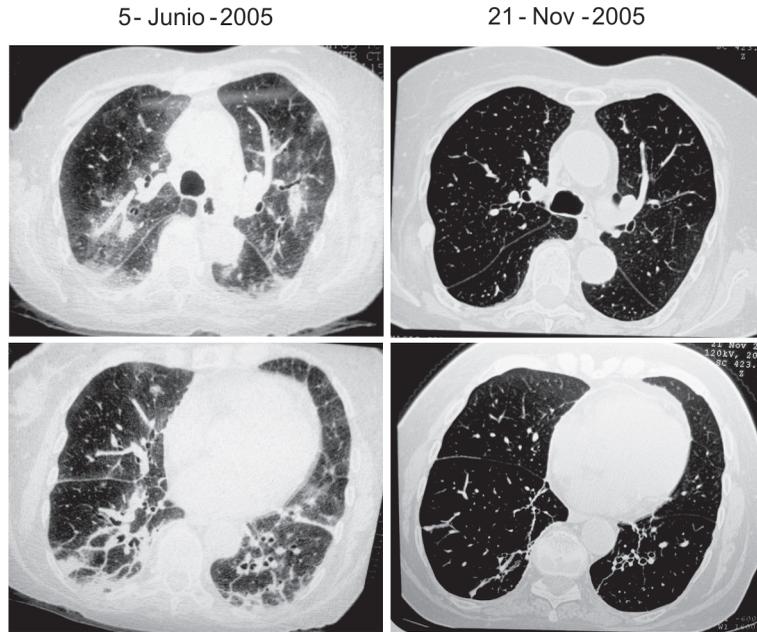


Figura 3: Paciente 1 remisión tomográfica a los 6 meses.

hipertensiva. Reside en Comodoro Rivadavia desde donde se lo remite con oxigenoterapia continua para completar estudio y tratamiento por trastorno de un mes de evolución. Inició su enfermedad con tos seca, hipertermia leve y disnea progresiva. Recibió 3 esquemas antibióticos sin mejoría. La Rx mostraba opacidades difusas, en parche bilaterales y progresivas. La TACAR mostró opacidades en vidrio esmerilado, en parches y bandas bilaterales opacas con broncograma aéreo. (Ver figura 4).

Presentaba disnea grado 3, incapacidad ventilatoria restrictiva severa y difusión de CO severamente reducida. LaSaO₂ era de 82% respirando aire. Velcro bilateral

Se hizo diagnóstico clínico presuntivo de COP por amiodarona y se trató de igual forma que el caso 1 con rápida mejoría. Se consideró de riesgo la Bp.¹⁰ En 2 semanas volvió a Comodoro Rivadavia, en avión respirando aire. Continúa tratamiento con prednisona oral en dosis lentamente decrecientes.

Caso 4

Enferma de 62 años en mayo de 2005 que consulta por primera vez con diagnóstico por biopsia pulmonar de COP hecha 2 meses antes. Había comenzado 3 meses antes con artralgias, tos seca y disnea. Rales velcro en ambos campos inferiores. Serología para enfermedades del colágeno negativas. Ya recibía prednisona en dosis altas y se

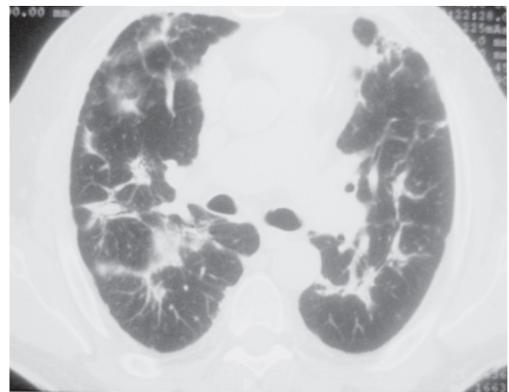


Figura 4: imágenes opacas consolidativas y en vidrio esmerilado y formas en banda gruesas con broncograma aéreo en su interior.

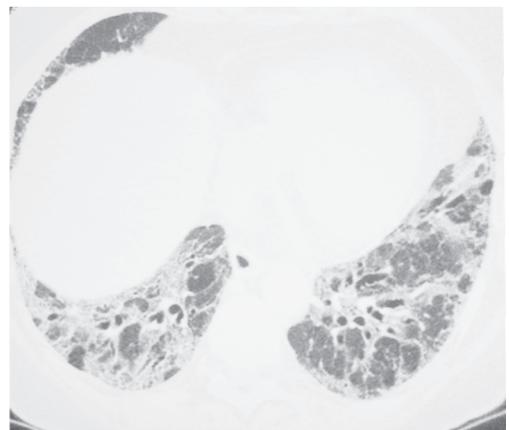


Figura 5: paciente 4 con evolución fibrótica progresiva y Artritis reumatoidea

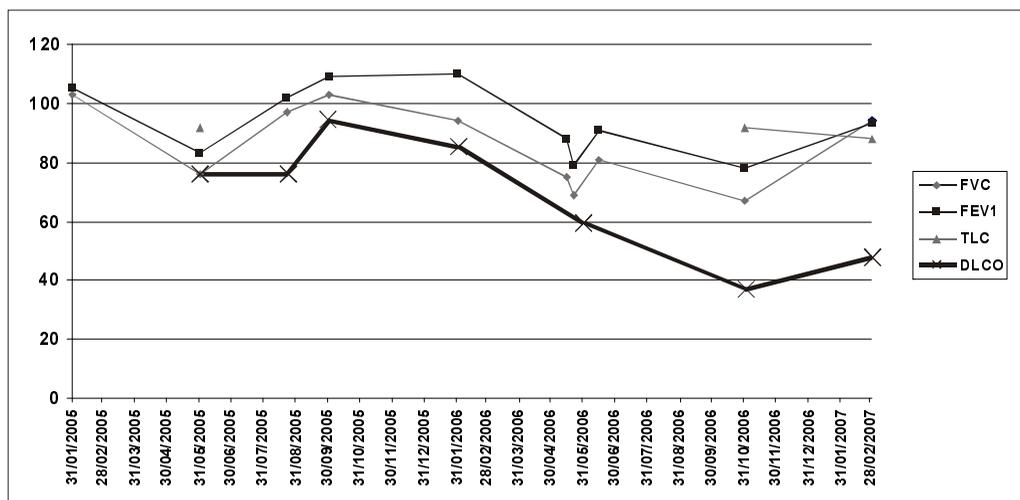


Figura 6: evolución funcional con deterioro progresivo luego de la recaída y con evidencias de respuesta lenta al agregarse azatioprina a los esteroides. Neumonía en Organización - A - R

encontraba con mejoría clínica. Durante un año fue descendiendo la dosis lentamente con disminuciones mensuales de 5 a 10 mg. Tuvo importante aumento de peso (13 Kg.) y debilidad en miembros inferiores. Al año con regresión lesional importante pero parcial en la TAC y asintomática se suspendió el tratamiento. A los 2 meses empeora rápidamente con aumento de la tos y disnea y reaparecen artralgias y luego artritis en manos con rigidez matinal, dolor en articulaciones temporomandibulares, aumento de la VSG y marcado deterioro en la TACAR con opacidades en vidrio esmerilado, con fibrosis y bronquiectasias por tracción en ambas zonas posterobasales y caída en la DLCO (ver figuras 5 y 6). Positivizó el F.R.: 94. Se reinició Prednisona en dosis elevadas y a los 3 meses al no tener mejoría significativa se agrega azatioprina a 2 mg/Kg.peso/ día. Fue mejorando clínicamente en forma lenta, aún con descenso progresivo de la prednisona, y con mejorías en la TACAR y en la función pulmonar. Se comporta como un caso con patrón fibrótico progresivo.

Conclusiones

Se presenta una revisión de esta patología parenquimatosa difusa de los pulmones que en los últimos años hemos aprendido a reconocer con más frecuencia. Es importante la sospecha clínica ante cuadros de supuestas infecciones que no mejoran con los tratamientos acordes al caso. Subsisten

siempre las dudas y dificultades para su certificación diagnóstica que requiere en la mayoría de los casos de la biopsia quirúrgica. El COP pertenece al grupo de enfermedades difusas con buen pronóstico pero que no pueden diagnosticarse con biopsias transbronquiales de manera categórica. Otros aspectos de interés son por un lado la muy buena respuesta a los esteroides en relación con otras enfermedades difusas idiopáticas pero con los inconvenientes de frecuentes recidivas al descender las dosis y la aparición de efectos colaterales de importancia en virtud de las dosis y el tiempo necesario para controlar los casos.

La casuística presentada tiene algunos datos de interés como los 2 casos severos por el uso de una droga de frecuente indicación en nuestro medio y las dificultades diagnósticas que pueden presentarse en esos pacientes que comparten cardiopatías y el diagnóstico diferencial siempre a considerar de la insuficiencia cardiaca en enfermos añosos con disnea, estertores crepitantes en las bases y opacidades pulmonares. Como mencionamos, el retardo diagnóstico puede ser un factor de retraso de las mejorías y/o de aumento de las recidivas.

Bibliografía

1. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, et al. Clinical significance of histological classification of

- idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19: 275-83.
2. Demedts M, Costabel U; ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2002; 19: 794-6.
 3. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 65: 277-304.
 4. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 422-46.
 5. Cordier JF. Organizing pneumonia. *Thorax* 2000; 55: 318-28.
 6. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 611-22.
 7. Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: the many morphological faces. *Eur Radiol* 2002; 12: 1486-96.
 8. Naccache JM, Kambouchner M, Girard F, et al. Relapse of respiratory insufficiency one year after organising pneumonia. *Eur Respir J* 2004; 24: 1062-5.
 9. Kastelik JA, Greenstone M, McGivern DV and Morice AH Relapse of respiratory insufficiency one year after organising pneumonia. *Eur Respir J* 2004; 24: 1062-5.
 10. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 175-9.
 11. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Lecler P, Court-Fortune I, Cordier JF. Cryptogenic Organizing Pneumonia. Characteristics of relapses in a Series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 571-7.
 12. Churg A and Muller N. Cellular and Fibrosing Interstitial Pneumonias and Prognosis. *Chest* 2006; 130: 1566-70.