

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NEUMONÍA EN ORGANIZACIÓN

MARTÍN HUNTER¹, ANA LUDUEÑA¹, IRENE TELIAS¹, PATRICIA ARUJ², SILVIA RAUSCH³,
JUAN PABLO SUÁREZ¹¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Neumonología, ³Servicio de Anatomía Patológica,
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen La neumonía en organización es una entidad clínica asociada a síntomas y hallazgos radiológicos inespecíficos y anomalías en las pruebas de función pulmonar. El patrón histopatológico característico se define por tapones intra-alveolares de tejido de granulación. Puede presentarse sin una etiología determinada -neumonía en organización criptogénica (COP, *cryptogenic organizing pneumonia*)- o en otra condición clínica -neumonía en organización secundaria (SOP: *secondary organizing pneumonia*). Es poco frecuente y las manifestaciones clínico-radiológicas son poco específicas. Para su confirmación se requieren procedimientos invasivos, siendo habitual el tratamiento empírico con esteroides sistémicos ante la sospecha clínica. Se presentan 13 casos con diagnóstico histológico de neumonía en organización describiendo las características clínicas. La mediana de edad fue 76 años y la de tiempo al diagnóstico desde el inicio de los síntomas: 31 días. En 10 casos el diagnóstico fue por biopsia transbronquial (BTB). Ocho pacientes requirieron internación, 4 de ellos recibieron pulsos de esteroides y soporte ventilatorio. Uno falleció por una causa atribuible a la entidad y 5 presentaron recaídas. Disnea, tos y fiebre fueron los síntomas más frecuentes. La mayoría presentó más de un patrón tomográfico, siendo los más habituales vidrio esmerilado y consolidación alveolar. En 9 se realizó el diagnóstico de COP y en 4 de SOP. La causa secundaria en todos los casos fue toxicidad por drogas. Las características clínicas de los casos comunicados son consistentes con las series previamente publicadas. Cabe destacar la necesidad de tratamiento con dosis altas de esteroides y soporte ventilatorio en un grupo de pacientes.

Palabras clave: neumonía en organización criptogénica, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada

Abstract *Clinical manifestations of organizing pneumonia.* Organizing pneumonia is a clinical entity associated with nonspecific symptoms and radiological findings and abnormalities in pulmonary function tests. It is defined by the characteristic histopathological pattern: filling of alveoli and respiratory bronchioles by plugs of granulation tissue. It can be idiopathic (COP) or secondary to other causes (SOP). It is an unusual finding and the clinical and radiographic findings are nonspecific. For specific diagnosis an invasive procedure has to be done, but often empirical treatment is started when there's a clinical suspicion. We describe the clinical characteristics of 13 patients with histological diagnosis of organizing pneumonia. Data was obtained from their medical records. The median age was 76 years and the median time to diagnosis from the onset of symptoms was 31 days. In 10 cases the diagnosis was made by transbronchial biopsy. 8 patients required hospitalization, 4 of them received high doses of steroids and 3 required ventilatory support. One patient died from a cause attributable to this entity and 5 relapsed. Dyspnea, cough and fever were the most frequent symptoms. Most patients had more than one tomographic pattern being the most common ground glass opacities and alveolar consolidation. Nine patients were diagnosed with COP and 4 with SOP. The most frequent underlying cause of SOP was drug toxicity. The clinical characteristics of the reported cases are consistent with previously published series. As an interesting feature, there was a group of patients that needed high doses of steroids and ventilatory support.

Key words: cryptogenic organizing pneumonia, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

La neumonía en organización es una entidad clínica asociada a síntomas y hallazgos radiológicos inespecíficos y anomalías en las pruebas de función pulmonar. El patrón histopatológico se caracteriza por tapones intra-alveolares de tejido de granulación que consisten en

fibroblastos y miofibroblastos entremezclados con tejido conectivo laxo, predominantemente colágeno. El patrón morfológico de la neumonía en organización es el sello de una entidad clínico-patológica característica que puede ocurrir con etiología desconocida (COP) o como resultado de un trastorno inflamatorio de una etiología secundaria (SOP)¹. Entre las causas conocidas de SOP se detallan enfermedades del tejido conectivo, agentes infecciosos, toxicidad por drogas y neoplasias.

La neumonía en organización es considerada poco frecuente y se conocen pocos datos sobre prevalencia o

Recibido: 8-IX-2015

Aceptado: 14-VII-2016

Dirección postal: Martín Hunter, Servicio de Clínica Médica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina

e-mail: huntmart@gmail.com

incidencia. La mayor parte de la información deriva del análisis de series y comunicaciones de casos, siendo el grupo de Drakopanagiotakis y col. el que a la fecha ha publicado la mayor experiencia, proveniente del análisis de 61 pacientes con diagnóstico histopatológico comprobado de neumonía en organización².

Entre las razones que pueden justificar informar lo poco frecuente de esta entidad, podrían considerarse las manifestaciones clínicas y radiológicas poco específicas que llevan a plantear comúnmente diagnósticos alternativos más prevalentes. Asimismo, el uso extendido de corticoideoterapia para el tratamiento de diversos cuadros respiratorios puede modificar la evolución y demorar el diagnóstico.

Por último, su confirmación requiere en general de técnicas invasivas que permitan la obtención de tejido pulmonar para análisis histopatológico³, no siempre disponibles en la práctica diaria. Es habitual el inicio de corticoideoterapia empírica ante la sospecha clínica, razón por la cual el diagnóstico de certeza (mediante la obtención de tejido para su análisis histopatológico) no se realiza. En la mayoría de los casos, se obtiene rápida mejoría clínica y radiológica tras el inicio de tratamiento con corticoides sistémicos aunque existen casos de mala evolución, con insuficiencia respiratoria y requerimientos de soporte ventilatorio, y son frecuentes las recaídas luego de la suspensión del tratamiento esteroideo.

El objetivo del presente trabajo consiste en describir los aspectos clínicos de pacientes con diagnóstico histológico de neumonía en organización.

Materiales y métodos

Se presentan 13 pacientes con neumonía en organización diagnosticada en el Instituto Lanari entre enero de 2003 y mayo de 2014. El Instituto de Investigaciones Médicas Lanari pertenece a la red de hospitales universitarios de la Universidad de Buenos Aires.

Para identificar los casos, se revisó el listado de biopsias con diagnóstico histopatológico del Servicio de Anatomía Patológica. Del listado inicial de 18 pacientes, se excluyeron 5 que no tuvieron seguimiento clínico posterior en la institución. Se revisaron las historias clínicas y se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, síntomas al momento de la presentación (tanto respiratorios como sistémicos), medicación habitual, hallazgos radiológicos en estudios de tomografía computarizada, método diagnóstico utilizado para obtención de material histológico, tratamiento, evolución de los pacientes (en particular, el porcentaje de recaídas) y comorbilidades.

Resultados

De los 13 pacientes incluidos en el análisis, 7 fueron hombres. La mediana de edad fue de 76 años. En 11, la presunción diagnóstica se realizó a partir de los síntomas que motivaron la consulta: en 6 de ellos, el diagnóstico presuntivo se estableció en la primera consulta, y en los

5 restantes la mediana de tiempo al diagnóstico desde el inicio de los síntomas fue de 31 días. En uno de los casos, la demora desde el inicio de los síntomas al diagnóstico fue de 200 días. Siete pacientes eran ex fumadores y solo uno fumador al momento del diagnóstico. Solo 6 contaban con espirometría previa.

El diagnóstico histopatológico se realizó por BTB en 10, por toracotomía en 2 y a través de videotoracoscopia (VATS, según su sigla en inglés: *video-assisted thoracoscopic surgery*) en uno solamente. La anatomía patológica mostró el patrón histopatológico característico de la neumonía en organización que consiste en el relleno irregular de los alvéolos y bronquiólos respiratorios por tapones laxos de tejido de granulación, denominados cuerpos de Masson⁴ (Fig. 1).

Ocho pacientes requirieron internación al momento del diagnóstico mientras que en los restantes el diagnóstico fue realizado mediante atención ambulatoria. De los ocho internados, la mitad recibió tratamiento con pulsos de corticoides. El criterio para indicar tratamiento con pulsos de corticoides fue la gravedad del cuadro respiratorio con necesidad de soporte ventilatorio (uno ventilación no invasiva y tres asistencia respiratoria mecánica invasiva). Solo uno falleció durante la internación. Del total, 5 presentaron recaídas, 4 de ellos durante el descenso de la dosis de corticoides orales. Solo uno presentó una recaída mientras se encontraba en remisión clínica libre de tratamiento.

En cuanto a los que requirieron pulsos de corticoides, los mismos fueron de 250 a 500 mg de metilprednisolona durante 3 días y luego continuaron con meprednisona por vía oral. En los que no requirieron pulsos endovenosos la dosis de inicio fue de 0.5 a 1 mg/kg/día de meprednisona. Luego del primer mes se inició el descenso progresivo de

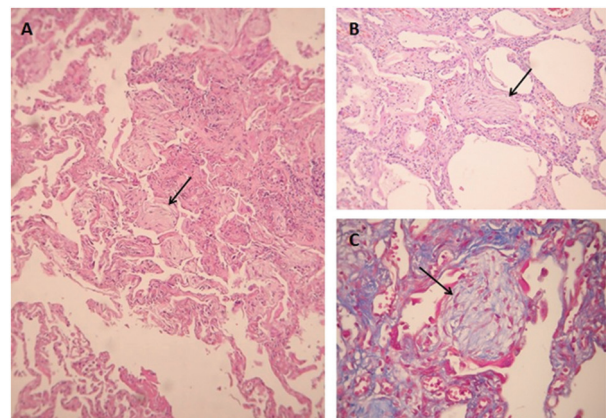


Fig. 1.- Fragmentos de biopsia transbronquial de distintos pacientes con diagnóstico de neumonía en organización. Las flechas indican la presencia de tapones fibroblásticos intra-alveolares (cuerpos de Masson). A. Hematoxilina-eosina 40 X. B. Hematoxilina-eosina 100 X. C. Tricromico de Masson 400 X.

la dosis. Solo a una paciente que presentó 2 recaídas y síndrome de Cushing se le agregó azatioprina 100 mg/d como ahorrador de corticoides, con buena respuesta al tratamiento.

En 12 se pudo valorar la sintomatología y los hallazgos en tomografía computarizada presentada al momento del diagnóstico. Disnea y tos fueron los síntomas respiratorios más frecuentes (8), mientras que también se observó expectoración (2) y hemoptisis (2). También presentaron síntomas sistémicos tales como fiebre y equivalentes (8), astenia (3) y pérdida de peso (2).

Imagen de vidrio esmerilado (9), patrón de consolidación alveolar (7), patrón reticular (3), nódulos (4), adenopatías (4), nodulillos (2) y derrame pleural (1) fueron los hallazgos radiológicos descriptos (Fig. 2).

En la mayoría de los casos (9) no se encontró una causa evidente por lo que fueron catalogados como COP, mientras que el resto (4) fue considerado SOP. A todos ellos se los vinculó a toxicidad por drogas: amiodarona en 2 y bleomicina y rituximab en los dos restantes. Estos pacientes recibieron tratamiento con corticoides además de la suspensión de la droga involucrada.

Las características y los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1.

Discusión

En su publicación original de 1985, Epler y col.⁵ describieron 50 pacientes con diagnóstico histológico de neumonía en organización, denominada en aquel momento bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (en inglés, BOOP). En todos los casos se obtuvo material histopatológico a través de biopsia pulmonar a cielo

abierto, considerado el método diagnóstico de elección. Clásicamente, no se ha considerado a la BTB como un buen método diagnóstico de las enfermedades intersticiales debido a que el compromiso difuso y heterogéneo parenquimatoso puede llevar a error diagnóstico por obtención de muestra no representativa. Sin embargo, en casos que se presentan con manifestaciones clínicas y radiológicas características, una muestra de tejido pulmonar obtenida a través de BTB puede ser suficiente para establecer el diagnóstico de neumonía en organización⁷. En 10 de 13 casos de la presente serie se realizó el diagnóstico a través de BTB sin necesidad de recurrir a métodos diagnósticos más invasivos. No se identificaron complicaciones clínicamente significativas relacionadas al uso de BTB en ninguno de los casos analizados. Dado que la BTB se obtiene a través de una fibrobroncoscopia, se agrega el uso combinado del lavado bronquioalveolar (BAL) durante el mismo procedimiento. La utilidad diagnóstica del BAL contribuye fundamentalmente a descartar una causa infecciosa, antes de la instauración del tratamiento con corticoides sistémicos.

La mayoría requirió internación en el momento del diagnóstico, probablemente debido a la edad avanzada y las comorbilidades presentes. En cuanto a los estudios de imagen, se describieron múltiples patrones tomográficos y además todos presentaron más de uno. Los hallazgos tomográficos más comúnmente descriptos en la literatura consisten en opacidades alveolares de tipo vidrio esmerilado y consolidación (habitualmente con broncograma aéreo presente en las zonas de consolidación)⁸ que coincide con los patrones evidenciados con mayor frecuencia en las tomografías de los pacientes incluidos en esta serie. Por otra parte, existen comunicaciones que

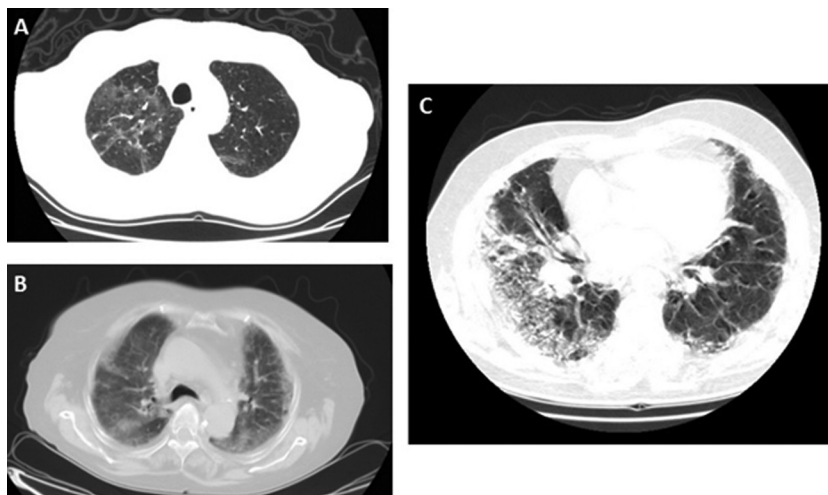


Fig. 2.- Tomografías computarizadas de tórax sin contraste de distintos pacientes con diagnóstico de neumonía en organización. Se observan diferentes patrones tomográficos. A. Vidrio esmerilado. B. Consolidación parcheada. C. Consolidación con broncograma aéreo.

TABLA 1.– Características de los pacientes con neumonía en organización

| Caso N° | Sexo | Edad (años) | Síntomas respiratorios / sistémicos | Patrones tomográficos | Método de diagnóstico histológico | Soporte vent. | Tratamiento inicial / duración | Recaída / tratamiento | Tiempo de seguimiento | COP / SOP |
|---------|------|-------------|--|-----------------------|-----------------------------------|---------------|---|-----------------------|---|------------------|
| 1 | M | 68 | Disnea / fiebre | VE, I, NI, A | VATS | VNI | Pulsos CTC 250 mg + CTC 0.75 mg/kg/d VO / 6 meses | Sí / CTC | 12 meses | COP |
| 2 | F | 76 | Tos / astenia, pérdida de peso | VE, NI, NO | BTB | – | CTC 1 mg/kg VO / 3 meses | Sí / CTC | 16 meses | COP |
| 3 | M | 83 | Disnea / fiebre, pérdida de peso | C, VE | Toracot. | ARM | Pulsos CTC 500 mg + CTC 1 mg/kg/d VO / 5 meses | Sí / CTC | 5 meses | COP |
| 4 | F | 81 | Tos / fiebre | C, VE | BTB | – | CTC 1 mg/kg VO / 3 meses | Sí / CTC | 34 meses | COP |
| 5 | F | 52 | Disnea, tos / astenia, fiebre | C, VE | BTB | – | CTC 1 mg/kg VO / 6 meses Azatioprina | Sí (2 veces) / CTC + | 48 meses | COP |
| 6 | M | 77 | Disnea, tos, expectoración, hemoptisis / | C, NO, A | BTB | – | CTC 0.5 mg/kg VO / 5 meses | No | 29 meses | COP |
| 7 | F | 81 | Disnea, tos / fiebre | A, DP | BTB | – | No recibió tratamiento | No | 10 años | COP |
| 8 | F | 57 | Disnea, tos / fiebre | – | BTB | – | No recibió tratamiento | No | 11 años | COP |
| 9 | M | 31 | – | C, NO | BTB | – | No recibió tratamiento | No | 22 meses | COP |
| 10 | F | 78 | Disnea / fiebre | C, VE | Toracot. | ARM | Pulsos CTC 250 mg + CTC 1 mg/kg/d VO / 2 meses | No | 8 meses | SOP (Rituximab) |
| 11 | M | 80 | Tos, expectoración, hemoptisis / | C, VE, I, NO, A | BTB | – | CTC 0.5 mg/kg / 12 meses | No | 16 meses | SOP (Amiodarona) |
| 12 | M | 23 | Tos / fiebre | VE | BTB | – | CTC 1 mg/kg / 5 meses | No | 9 meses | SOP (Bleomicina) |
| 13 | M | 76 | Disnea / astenia | VE, I | BTB | ARM | Pulsos CTC 500 mg + CTC 1 mg/kg/d VO / 1 mes | No | 1 mes (falleció durante la internación) | SOP (Amiodarona) |

VE: vidrio esmerilado; I: patrón intersticial; NI: nodulillos; A: adenopatías; C: consolidación; NO: nódulos; DP: derrame pleural; BTB: biopsia transbronquial; VATS: cirugía torácica video asistida; Toract: toracotomía; COP: neumonía primaria en organización; SOP: neumonía secundaria en organización; CTC: corticoides; VO: vía oral; Soporte Vent.: tipo de soporte ventilatorio; VNI: ventilación no invasiva. Se consideró la edad al momento del diagnóstico histológico.

destacan la presencia de otros hallazgos tomográficos menos frecuentes (tales como nódulos pulmonares o patrón reticular)⁹ que también fueron descritos en las tomografías revisadas. La escasa presencia de derrame pleural coincide con los datos de otras publicaciones^{2, 10}. Al igual que el grupo de Drakopanagiotakis y col.², no identificamos ningún paciente con el signo del halo invertido (presencia de opacidades centrales tipo vidrio esmerilado rodeadas de consolidaciones semilunares o con forma de anillo). Aunque a este signo solo se lo describe en alrededor de un quinto de los pacientes con neumonía en organización, sería relativamente específico para hacer diagnóstico¹¹.

Si bien la neumonía en organización suele describirse como de lenta progresión, describimos pacientes con cuadros clínicos agudos y graves que requirieron monitoreo en terapia intensiva con utilización de soporte ventilatorio y administración de pulsos de corticoides. Destacamos este aspecto para enfatizar que no todos los pacientes con diagnóstico de neumonía en organización tienen lenta progresión y manejo ambulatorio. De aquí surge la importancia de efectuar un diagnóstico correcto y rápido, previamente excluyendo neumonía de etiología infecciosa (fundamentalmente, a través del BAL), para poder instaurar un tratamiento con corticoides de forma precoz. Por otra parte, es importante destacar que el diagnóstico de

COP es en primera instancia provisional hasta que se demuestre la existencia de una etiología subyacente no evidenciada inicialmente. Coincidimos con lo expuesto por Drakopanagiotakis y col.² acerca de que la naturaleza "criptogénica" puede responder al conocimiento limitado de todas las entidades potencialmente vinculables al desarrollo de una neumonía en organización.

Aunque la neumonía en organización es una entidad que responde rápidamente al tratamiento con corticoides, también se caracteriza por recaídas frecuentes. Las características de las recaídas han sido estudiadas extensamente por el grupo francés de Lazor y col. en una serie de 48 pacientes¹² donde describieron una o más recaídas en el 58% de los casos (68% de los cuales se encontraban aún bajo tratamiento para el episodio inicial). Una de sus conclusiones fue que la presencia de enzimas elevadas de colestasis identificó a un subgrupo de pacientes con múltiples recaídas. En la casuística que reportamos, solo 1 caso presentó en uno de los episodios de recaídas mínima elevación (menos del doble del valor de referencia) de enzimas vinculables a colestasis sin ninguna repercusión sintomática, por lo cual no podemos establecer que esta paciente pertenezca al subgrupo con múltiples recaídas del trabajo mencionado. Por otra parte, los datos de la población analizada revelan una frecuencia menor de recaídas (5 casos de un total de 13 analizados).

Tres de los pacientes incluidos no recibieron tratamiento. A pesar de ello, tuvieron una evolución clínica favorable. La mejoría clínica espontánea en 3 a 6 meses ha sido comunicada previamente en pacientes con neumonía en organización^{5, 13}. En dos de estos casos, la neumonía en organización fue un hallazgo en el informe anatomopatológico de biopsias realizadas en pacientes en estudio de imagen pulmonar sospechosa de malignidad sin síntomas clínicos al momento de conocerse el diagnóstico. El tercer caso fue el de un trasplantado renal en estudio por presentar una lesión pulmonar nodular con broncograma aéreo. En este caso, el BAL reveló *Aspergillus* y la BTB, neumonía en organización (sin evidencias de infección oportunista en el material histológico). Si bien está descrita en la literatura la co-existencia de COP y aspergilosis pulmonar invasiva¹⁴, en este caso se desestimó este último diagnóstico dado que el paciente evolucionó de forma asintomática con desaparición de la lesión pulmonar y con dosaje de galactomananos negativos.

Al momento de la elaboración del presente trabajo, se registró que de los 13 pacientes, 5 habían fallecido. Sin embargo, solo en 1 caso se vinculó la muerte con el diagnóstico de neumonía en organización. Los 4 pacientes restantes fallecieron por otras causas, y alejadas del momento del diagnóstico. De estos últimos, solamente uno había presentado una recaída. Coincidiendo con la serie de Lazor y col., no se relacionó la frecuencia de recaídas con peor pronóstico¹².

En cuanto a las limitaciones del presente estudio, debemos mencionar que durante la revisión de historias clínicas no se pudieron recabar datos clínicos adicionales como análisis de laboratorio o pruebas de función pulmonar que habrían aportado mayor información para enriquecer la discusión.

En nuestro medio se identificó una sola serie de casos publicada hasta el momento, que incluye 4 pacientes¹⁵, y un solo caso publicado en revista indizada¹⁶.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 462-75.
2. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest* 2011; 139: 893-900.
3. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 422-46.
4. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 158-64.
5. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-8.
6. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 Suppl 5: v1-58.
7. Dina R, Sheppard MN. The histological diagnosis of clinically documented cases of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic features in transbronchial biopsies. *Histopathology* 1993; 23: 541-5.
8. Cordier JF. Organizing pneumonia. *Thorax* 2000; 55: 318-28.
9. Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: the many morphological faces. *Eur Radiol* 2002; 12: 1486-96.
10. King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992; 102 (suppl): 8S-13S.
11. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *Am J Roentgenol*. 2003; 180: 1251-4.
12. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc 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.
13. Oymak FS, Demirbas HM, Mavili E, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005; 72: 254-62.
14. Shuanhuan X, Changxing S, Yuneng Z, et al. Cryptogenic organizing pneumonia associated with invasive pulmonary aspergillosis: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 8637-46.
15. Gené RJ, Baquero S, Goffredo D, De All J, Olmedo G, Gnocchi C. Neumonía en organización: revisión del tema y presentación de 4 casos. *RAMR* 2007; N° 2: 58-65.
16. Presas JL, Piriz J, Serra SL, et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Medicina (B Aires)* 1998; 58: 58-60.