

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE ASOCIADA A SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON

MARIANO FIELLI¹, ADRIÁN CECCATO¹, ALEJANDRA GONZÁLEZ¹, MARCELO VILLAVERDE²¹Servicio de Neumonología, ²Servicio de Clínica Médica, Hospital A. Posadas, Haedo, Buenos Aires, Argentina

Resumen El síndrome de Stevens-Johnson es una grave afección sistémica que se caracteriza por la presencia de fiebre y lesiones mucocutáneas. También se ha descrito compromiso de la pequeña vía aérea en forma de bronquiolitis obliterante. Presentamos un paciente varón de 22 años con síndrome de Stevens-Johnson tras recibir tratamiento antibiótico y anticonvulsivo por un absceso cerebral, que luego de la mejoría del compromiso mucocutáneo consultó al servicio de emergencias por tos y disnea progresiva. Un estudio funcional respiratorio evidenció un muy grave compromiso obstructivo irreversible y una tomografía computada del tórax mostró patrón en mosaico. Comentamos un caso de bronquiolitis obliterante asociada a Stevens-Johnson dada su baja incidencia.

Palabras clave: bronquiolitis obliterante, síndrome de Stevens-Johnson

Abstract *Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome.* Stevens-Johnson syndrome is a severe disease which is characterized by fever and mucocutaneous lesions. It has also been described as a small airway compromise in the form of bronchiolitis obliterans. We report a 22-year-old male patient with Stevens-Johnson syndrome due to antibiotic and antiepileptic drug treatment for brain abscess. After the improvement of mucocutaneous lesions, he went to the emergency department because of coughing and progressive shortness of breath. Pulmonary function test revealed a very severe irreversible obstructive defect and a computed tomography scan showed a mosaic attenuation pattern. We discuss this case of bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson because of its low incidence.

Key words: bronchiolitis obliterans, Stevens-Johnson syndrome

El síndrome de Stevens-Johnson es una grave afección sistémica que se caracteriza por la presencia de fiebre y lesiones mucocutáneas. Puede ser causado por la exposición a drogas, infecciones y enfermedades del tejido conectivo¹. El compromiso respiratorio se puede presentar como afectación de la vía aérea superior, neumonía, neumotórax, enfisema mediastinal o bronquiolitis obliterante². Este último suele ser un cuadro irreversible y en muchos casos mortal, describiéndose su hallazgo en la autopsia^{3,4}.

Presentamos el caso de un paciente con síndrome de Stevens-Johnson que se complicó con la aparición posterior de bronquiolitis obliterante, a la cual sobrevivió, un hecho poco informado en la literatura.

Caso clínico

Varón de 22 años de edad sin antecedentes respiratorios, que se internó por traumatismo de cráneo con fractura y

hundimiento a nivel frontal. Como complicación presentó un absceso cerebral sin aislamiento en cultivos, por lo que se realizó tratamiento antibiótico empírico (vancomicina, meropenem y colistin) y con fenitoína sódica, en forma profiláctica. Al tercer mes de internación se complicó con síndrome de Stevens-Johnson con grave compromiso mucocutáneo. Evolucionó de manera favorable de las lesiones en piel por lo que fue dado de alta un mes más tarde.

Volvió a consultar al servicio de emergencias de nuestro hospital 30 días luego de su internación, por cuadro de 20 días de evolución caracterizado por disnea progresiva hasta CF III y tos seca. Al examen físico se encontraba afebril, taquicárdico, taquipneico, con hipoventilación generalizada a la auscultación respiratoria y escasas sibilancias; saturación de O₂ de pulso 98% (respirando aire ambiente). Los exámenes de laboratorio realizados presentaban como datos relevantes: leucocitos 14 900/mm³ (eosinófilos 9%), bilirrubina total 1.4 mg% (bilirrubina directa 1.1 mg%), GOT 112 UI/l, GPT 221 UI/l. Se le realizó una radiografía de tórax que evidenció hiperinsuflación. Se efectuó una espirometría que mostró: CVF 2.59 l (53%), VEF₁ 0.99 l (24%), VEF₁/CVF 38 (Fig. 1).

Se decidió su internación para iniciar tratamiento con corticosteroides sistémicos (meprednisona 40 mg/día) e inhalados, asociados a broncodilatadores de acción corta y prolongada.

Dos meses más tarde se repitió el estudio funcional respiratorio con medición de volúmenes y difusión, obteniéndose los siguientes resultados: CVF 3.23 l (67%), VEF₁ 1.10 l (27%), VR 2.88 l (235%), CPT 6.05 l (101%), DLCO 16.57 ml/mmHg/l (97%), VA 3.87 l (65%). La tomografía computarizada

Recibido: 6-VII-2015

Aceptado: 19-X-2015

Dirección postal: Mariano Fielli, Habana 2860, 1419 Buenos Aires, Argentina

e-mail: mhfielli@gmail.com

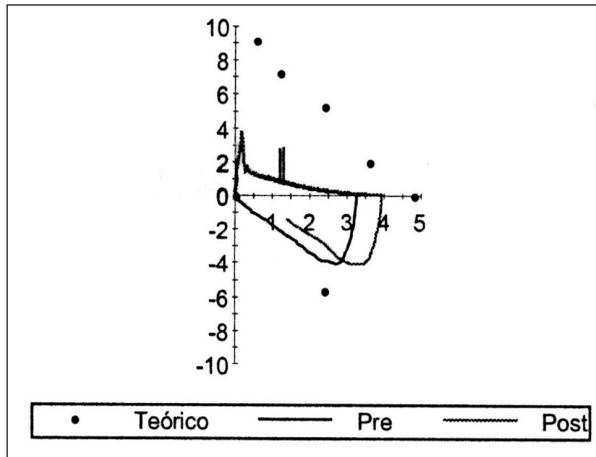


Fig. 1.— Curva flujo/volumen de morfología obstructiva correspondiente a la primera espirometría realizada.

(TC) dinámica de tórax evidenció patrón de atenuación en mosaico (Fig. 2).

El cuadro fue interpretado como bronquiolitis obliterante asociada a síndrome de Stevens-Johnson. Evolucionó con mejoría y luego estabilidad clínica, persistiendo disnea CFI. No presentó cambios en los estudios de función pulmonar con el tratamiento instaurado durante el período de seguimiento de un año.

Discusión

El término bronquiolitis obliterante fue históricamente utilizado por los patólogos para referirse a dos patrones distintos de enfermedad de la pequeña vía aérea. El primero se caracteriza por la presencia de pólipos intraluminales y se denominó bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. En el segundo patrón, el estrechamiento de la pequeña vía aérea (menor a 2 mm de diámetro) se encuentra relacionado con la inflamación subepitelial y la fibrosis de los bronquiolos como resultado de una injuria. Este último patrón, actualmente, es reconocido como bronquiolitis obliterante o constrictiva. Se ha descrito una forma idiopática y otra asociada a la inhalación de ciertos tóxicos, infecciones, a la exposición a algunas drogas, al trasplante y a enfermedades del tejido conectivo⁵. La forma vinculada a infección por virus o micoplasma es más frecuente en los niños⁶.

La enfermedad respiratoria asociada al síndrome de Stevens-Johnson es poco frecuente y las secuelas pulmonares posteriores a la recuperación del mismo son raras. La incidencia de complicaciones puede ser más elevada en la necrosis tóxica epidérmica que es la forma más extensa del cuadro². La bronquiolitis obliterante es una muy rara y habitualmente mortal complicación respiratoria del síndrome de Stevens-Johnson⁴.

El diagnóstico de la enfermedad se puede realizar en forma clínica en pacientes con disnea progresiva y

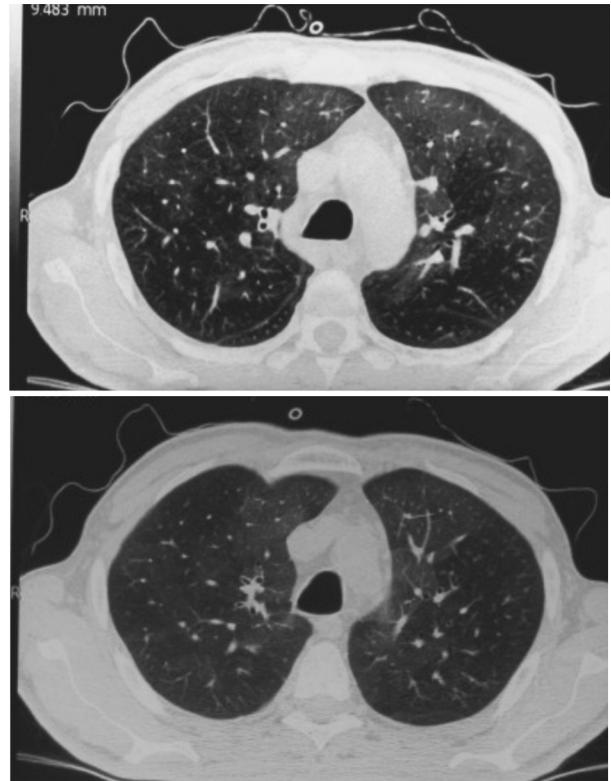


Fig. 2.— Tomografía computarizada del tórax que muestra el compromiso en forma de patrón en mosaico compatible con obstrucción al flujo aéreo.

tos (de semanas o meses de evolución) que no mejoren con corticoesteroides y broncodilatadores, y que además presenten grave obstrucción irreversible al flujo aéreo en la espirometría y signos de atrapamiento aéreo en la radiografía y en la TC dinámica. En esta última, las dos anormalidades más frecuentes son las bronquiectasias difusas y el patrón en mosaico, aunque también se observa dilatación bronquial segmentaria, subsegmentaria y centrolobulillar^{7,8}. Los signos de atrapamiento aéreo en la TC se manifiestan a través de la atenuación en mosaico y los calibres vasculares discrepantes. Los vasos pulmonares dentro de las regiones radiolúcidas son pequeños en comparación con los vasos en las regiones más opacas del pulmón. Esta diferencia es causada por la vasoconstricción hipóxica en zonas con obstrucción bronquiolar y la consecuente redistribución de flujo a las áreas mejor ventiladas. Estos hallazgos son más acentuados durante la espiración⁹.

Si bien la biopsia a cielo abierto es el procedimiento de elección para confirmar el diagnóstico, no es necesaria si los pacientes cumplen con los criterios clínicos, espirométricos y tomográficos antes mencionados. En nuestro paciente no se realizó debido a su evolución clínica, la posterior estabilidad en los resultados de los estudios

funcionales y a la ausencia de una terapia específica, a excepción del trasplante pulmonar.

Se ha descrito la aparición de bronquiolitis relacionada con el síndrome de Stevens-Johnson semanas a meses luego del compromiso mucocutáneo, iniciándose con disnea que en muchos casos progresa hasta la insuficiencia respiratoria grave y la muerte. En 1986 Yamanaka y col. describieron 8 casos de bronquiolitis obliterante, en uno de estos la enfermedad de base fue el síndrome de Stevens-Johnson⁹. Sugino y col. describieron los hallazgos en la anatomía patológica de un paciente con la asociación de síndrome de Stevens-Johnson y bronquiolitis obliterante en el que la luz de las vías respiratorias estaba ocupada por tejido fibroso que acompañaba una proliferación de fibras elásticas con leve infiltración de células inflamatorias y acumulación de macrófagos espumosos¹⁰.

No se conoce el mecanismo patogénico de esta asociación, aunque algunos autores sugieren que se debe al daño del epitelio y la mucosa por el depósito de inmunocomplejos. Además, la respuesta inmune anormal y las infecciones respiratorias podrían tener algún rol en su desarrollo. Otro posible mecanismo sería la inflamación alérgica, la cual es apoyada por la presencia de eosinófilos que participan en enfermedades donde ocurren remodelación y fibrosis².

La evolución de la bronquiolitis obliterante es variable y se halla, en general, en relación directa con su etiología. Se ha sugerido que aquellos casos asociados a tóxicos o enfermedades del tejido conectivo tienen peor pronóstico. Por otro lado, las formas secundarias a causa infecciosa o las formas de bronquiolitis obliterante localizadas tienen mejor evolución y respuesta al tratamiento con corticoes-

teroides³. No hay una terapia efectiva una vez que los cambios obliterativos se han establecido.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Stitt VJ. Stevens-Johnson syndrome: a review of the literature. *J Natl Med Assoc* 1988; 80: 104, 106-8.
2. Shah AP, Xu H, Sime PJ, Trawick DR. Severe airflow obstruction and eosinophilic lung disease after Stevens-Johnson syndrome. *Eur Respir J* 2006; 28: 1276-9.
3. Tsunoda N, Iwanaga T, Saito T, Kitamura S, Saito K. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome. *Chest* 1990; 98: 243-5.
4. Park H, Ko YB, Kwon H, Lim C. Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson Syndrome: A case report. *Yonsei Med J* 2015; 56: 578-81.
5. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative Bronchiolitis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1820-8.
6. Edwards C, Penny M, Newman J. Mycoplasma pneumonia, Stevens-Johnson syndrome, and chronic obliterative bronchitis. *Thorax* 1983; 38: 867-9.
7. Yang CF, Wu MT, Chiang AA, et al. Correlation of high-resolution CT and pulmonary function in bronchiolitis obliterans: A study based on 24 patients associated with consumption of Sauropus androgynus. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 1045-50.
8. Padley SP, Adler BD, Hansell DM, Müller NL. Bronchiolitis obliterans: high resolution CT findings and correlation with pulmonary function tests. *Clin Radiol* 1993; 47: 236-40.
9. Yatsunami J, Nakanishi Y, Matsuki H, et al. Chronic bronchobronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome. *Intern Med* 1995; 34: 772-5.
10. Sugino K, Hebisawa A, Uekusa T, Hatanaka K, Abe H, Homma S. Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson Syndrome: histopathological bronchial reconstruction of the whole lung and immunohistochemical study. *Diagn Pathol* 2013; 8: 134.

El río Santa Cruz, que tanto ansiaba conocer, lo había recorrido en toda su extensión, [...] y había llegado a los hermosos lagos andinos. En ellos había vivido la vida del trópico y del polo; había comido hielo flotante de los ventisqueros eternos [...] en parajes situados a la misma latitud de París; había admirado la majestuosa cordillera con su manto de hielo en la cima, y su guirnalda arbórea en su base; [...], los lagos Argentino y San Martín, situados a los lados del Lago Viedma, habían sido revelados a la geografía de la patria, y [...] había agregado algunas noticias más a las que teníamos sobre las tierras australes. En fin, había cumplido con el grato deber de dar cuenta al Gobierno de la Nación que la Llanura del Misterio, del almirante Fitz-Roy, había sido explorada, y que las planicies que los marinos ingleses llamaron del Desengaño albergan hermosos lagos, donde pronto navegarán naves argentinas.

Francisco P. Moreno (1852-1919)

Viaje a la Patagonia Austral, 1876-1877. Buenos Aires: Editorial Claridad, 2012, p 362