

BRONQUIOLITIS OBLITERANTE CON NEUMONIA ORGANIZADA ASOCIADA A PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

JOSE LUIS PRESAS, JORGE PIRIZ, SILVINA L. SERRA, ENRIQUE D. PAZ,
ALBERTO ALLIEVI, DANIEL KARTIN, GLORIA OLMEDO

Servicio de Clínica Médica, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires

Resumen Se presenta el caso de una mujer de 35 años portadora de una púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), esplenectomizada y en tratamiento con corticoides y ciclosporina, que desarrolla una neumopatía intersticial bilateral, con incapacidad ventilatoria mixta e insuficiencia respiratoria parcial. Durante su enfermedad produce una seroconversión para el virus de Epstein Barr con alteraciones en el hepatograma. Se diagnostica, por examen anatomopatológico, una bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP). El cuadro remite sin mediar medicación alguna, coincidiendo con la suspensión de la ciclosporina. No existen publicaciones previas de BOOP asociada a PTI, ni en donde se mencionen como desencadenantes de este cuadro a la ciclosporina o a la infección por el virus Epstein Barr.

Abstract *Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with idiopathic thrombocytopenic purpura.* We report a case of a 35 year-old woman with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) who, under treatment with immunosuppressive drugs, developed bilateral interstitial pulmonary disease. Previously she had been splenectomized and treated with corticosteroids and cyclosporin. During the clinical course, the patient developed alterations of the hepatogram and presented a positive serology for Epstein-Barr virus. The lung biopsy showed the histologic pattern of obliterative bronchiolitis, interstitial inflammatory infiltration and intraalveolar pneumonia (BOOP). We could not find in the literature a previous report in which ITP was associated with BOOP. Of interest was the spontaneous remission of the pulmonary disease after suppression of cyclosporin and positive serology for Epstein-Barr virus.

Key words: bronchiolitis obliterans, organizing pneumonia, idiopathic thrombocytopenic purpura

Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP) es la denominación propuesta por Epler y colaboradores¹ en 1985, para una entidad clínicamente definida previamente por Liebow² en 1975 y luego por Davidson y colaboradores³ en 1983 como neumonía organizada criptogénica (COP), que reúne características anatomopatológicas distintivas: nódulos intraluminares de tejido conectivo que ocupan el espacio aéreo distal (bronquiolitis obliterante), con infiltrado inflamatorio intersticial moderado y tejido de granulación alveolar (neumonía organizada), que ya habían sido descritas a principios de siglo por Lange y Fraenkel. Publicaciones posteriores han dado identidad definida a este síndrome⁴⁻⁶.

Se presenta el caso de una paciente portadora de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), inmunosuprimida (esplenectomizada y en tratamiento con prednisona y ciclosporina), que cursando una infección aguda por el

virus Epstein Barr, desarrolla una neumopatía intersticial con diagnóstico anatomopatológico de BOOP.

Caso clínico

Mujer de 35 años de edad, portadora de una PTI desde enero de 1995, que recibió prednisona en altas dosis, sin respuesta, por lo que fue esplenectomizada en marzo; al no observarse mejoría, inicia tratamiento con ciclosporina 300 mg/día, manteniendo una dosis de 10 mg/día de prednisona.

Se interna el 26/06/95 por tos con expectoración blanquecina, disnea progresiva y mio-artralgias de una semana de evolución. Se constata: Cushing medicamentoso, disnea clase funcional III, rales crepitantes y subcrepitantes bibasales a predominio izquierdo.

La evaluación del aparato respiratorio mostró en la Rx de tórax un infiltrado intersticial bilateral a predominio bibasal (Fig. 1). Gases arteriales: PH: 7.46 PaCO₂: 34 mmHg PaO₂: 55 mmHg Bicarbonato: 24.3 meq/l a/A: 0.48. Espirometría: CVF: 1.73 (52%), VEF1: 1.05 (39%), FEF 25-75%: 1.61 (54%), VEF₁/CVF: 60% (76%), (Incapacidad ventilatoria mixta moderada a severa sin respuesta a broncodilatadores).

Se indica: prednisona 10 mg/día, ranitidina 300 mg/día, cefotaxime 3 gr/día, doxiciclina 200 mg/día, aciclovir 10 mg/kg/día endovenoso, salbutamol, oxigenoterapia, sulfato ferroso 300 mg/día y ácido fólico 10 mg/día. Se suspende la administración de ciclosporina.

Recibido: 13-XI-1996

Aceptado: 6-X-1997

Dirección postal: Dr. José Luis Presas, Servicio de Clínica Médica, Hospital Juan A. Fernández, Cerviño 3356, 1425 Buenos Aires, Argentina

Fax: 54-1-801-0932

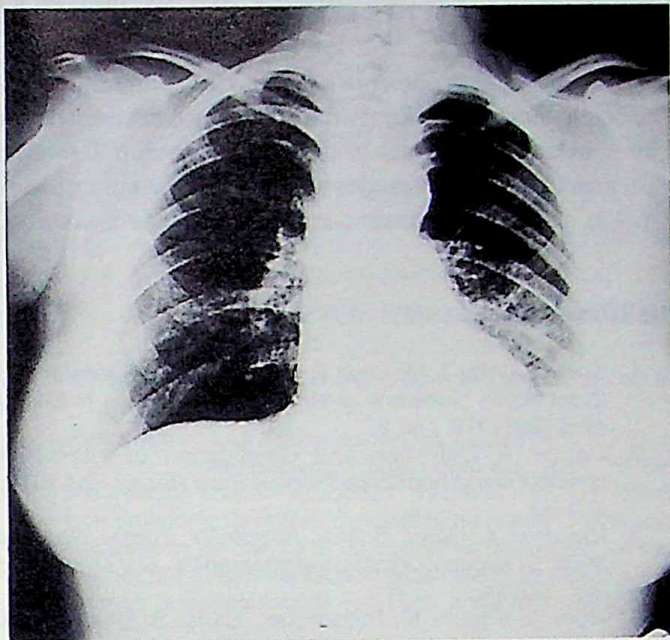


Fig. 1.- Rx de tórax al ingreso que muestra infiltrado intersticial bibasal a predominio izquierdo

Exámenes complementarios: leucocitosis ($21.200/\text{mm}^3$) con neutrofilia (80%), hematocrito 43%, recuento plaquetario: 280.000 por mm^3 , frotis de sangre periférica: 5 esquistocitos por campo, target cell, cambios megaloblásticos, haptoglobina: 178 mg%, ferremia: 58 $\mu\text{g}\%$, transferrina: 409 $\mu\text{g}\%$, porcentaje de saturación: 14%, coombs directa e indirecta: negativas, PDF: 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$, IgG anti plaquetas: negativos, urea: 95 mg%, U/P de urea: 59, ESD: 120 en la primera hora, glucemia: 76 mg%, bilirrubina total: 2.26 mg%, bilirrubina directa: 1.70 mg%, TGO: 38 U/I, TGP: 39 U/I, FAL: 167 U/I, gammaGT: 10 U/I, colesterol total: 254 mg%, LDH: 454 U/I, KPTT: 43 seg., porcentaje de protrombina: 54%, FAN: positivo (+), anticuerpos anti ADN: negativos, C3: 185 mg%, C4: 53 mg%, ECG: normal. Espudo: BAAR: negativo, micológico: negativo, cultivo: flora habitual. Pancultivo: negativo. Serología para *Chlamydia psittaci* (IFI): negativa, para *Mycoplasma pneumoniae* (aglutinación): negativa, para HIV (ELISA): negativa, para VHB y VHC: negativas. Detección de anticuerpos anti Epstein Barr (VCA-IgM): positivo. Ecografía hepática: Normal.

Habiendo completado 10 días de aciclovir y 15 días de cefotaxime y doxiciclina la paciente refirió mejoría clínica subjetiva, no observándose modificaciones en la semiología, en la Rx de tórax, ni en la gasometría. A nivel de laboratorio, normaliza la función renal, y presenta una transitoria elevación de transaminasas (X3 sobre el valor normal) y de FAL.

Se realiza fibrobroncoscopia que resulta normal y se toman muestras para examen directo y cultivo micológico y de BAAR que son negativos.

Dada la persistencia del cuadro clínico se efectúa biopsia de pulmón a cielo abierto, realizándose: detección de antígenos virales en tejidos por IFI: negativos para: Herpes virus simplex (grupo), Herpes virus simplex tipo 1, citomegalovirus y adenovirus. Aislamiento viral en cultivo celular: negativo. Estudio directo y cultivo para gérmenes comunes, BAAR y hongos: negativo. Anatomía patológica: el estudio de la biopsia demostró las alteraciones descritas como BOOP. El parénquima pulmonar presentaba arquitectura conservada, con lesiones inflamatorias focales, agudas, del mismo tiempo de evolución, que comprometían bronquiolos pequeños y grupos de alvéolos vecinos. Los

bronquiolos mostraron escaso infiltrado inflamatorio en la pared, constituido por células mononucleares y plasmocitos; las luces estaban ocupadas por tapones mucosos con algunas células inflamatorias y restos epiteliales. En algunos bronquiolos el contenido de la luz bronquial presentaba un proceso de organización incipiente que progresaba hasta la formación de pólipos de tejido de granulación de aspecto mixoide que se extendía a los ductos alveolares (nódulos de Masson) (Fig. 2). En los alvéolos distales había acúmulos de macrófagos vacuolados e infiltrados inflamatorios mononucleares y plasmocitarios en los septos alveolares.

La paciente se mantiene estable desde el punto de vista de su PTI, reduciéndose la dosis de prednisona a 5 mg/día y presenta una progresiva mejoría clínico-gasométrica (a/A de egreso: 0.77) y del estudio funcional respiratorio, con normalización radiológica y de los parámetros de laboratorio. Una segunda muestra de serología para Epstein Barr fue VCA-IgM: positiva VCA-IgG: positiva ($> 1/320$).

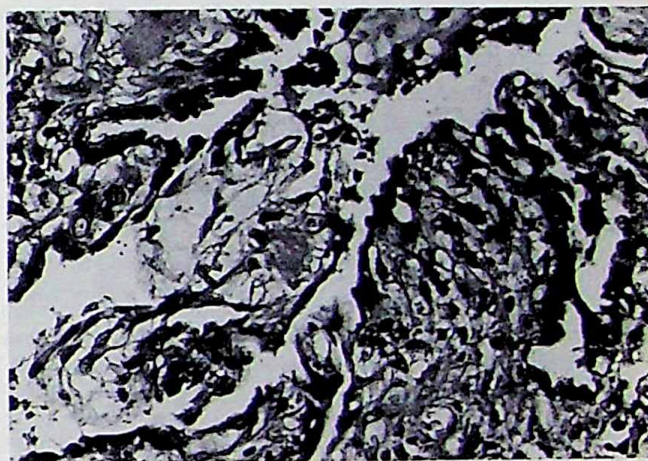


Fig. 2.- Lesión bronquiolar. Exudado en organización, formando "pólipo" intraluminal recubierto por epitelio bronquial. H.E. x 400.

Se da de alta el 21/07/97 sin disnea ni semiología respiratoria. Actualmente, 19 meses después, se encuentra asintomática y libre de enfermedad.

Discusión

La BOOP es una reacción inespecífica del parénquima pulmonar ante distintas injurias, si la noxa es detectada se define como BOOP secundaria, caso contrario, se rotula como BOOP idiopática, representando esta última el 53% del total de casos¹.

Cabe destacar que no se hallaron antecedentes bibliográficos de BOOP asociada a PTI ni a infección por virus Epstein Barr.

La forma aguda de presentación de nuestra paciente y su edad corresponden con lo descrito en los casos secundarios.

En los exámenes complementarios no existen valores patognomónicos para esta entidad, sin embargo la ESD es mayor a 100 en el 80% de los casos^{4,7}, mientras

que leucocitosis y neutrofilia, sólo se observan en el 40%. El patrón restrictivo en el examen funcional respiratorio es el hallazgo más frecuente^{1,4}.

Las alteraciones transitorias del hepatograma podrían interpretarse en el contexto de una infección por el virus Epstein Barr o por efecto farmacológico (doxiciclina), aunque cabe mencionar una forma "colestática" de BOOP⁷, que se caracteriza por su recurrencia estacional.

De los tres patrones radiográficos descriptos (1. Opacidades alveolares múltiples, 2. Neumopatía única y 3. Neumopatía intersticial), nuestra paciente presentaba la forma intersticial pura, que suele asociarse a una mayor gravedad clínica y un peor pronóstico.

El patrón anatomopatológico es característico en esta enfermedad: se observan pólipos intraluminales de tejido conectivo laxo en los bronquiolos terminales y ductos alveolares, infiltrado intersticial inflamatorio y tejido de granulación intraalveolar⁸.

Tradicionalmente el procedimiento diagnóstico fue la biopsia pulmonar a cielo abierto, sin embargo, ha aumentado la utilización de la biopsia transbronquial^{5,9,10} y más recientemente se ha demostrado la utilidad de la biopsia por videotoroscopia¹¹.

La corticoterapia ha demostrado su efectividad en esta patología^{1,4-7}, postulándose la duración del tratamiento de 10 semanas a 1 año según distintos autores.

La evolución favorable es la norma, escapando a ella, la forma intersticial pura y los casos asociados a dermatomiositis o inmunosupresión¹². En la forma intersticial pura se propuso el agregado de ciclofosfamida⁶, esquema que no ha mostrado fehacientemente su superioridad. Las recaídas al suspender la corticoterapia son comunes¹³.

La muerte por insuficiencia respiratoria ocurre en el 5% de los pacientes¹², siendo el síndrome de dificultad respiratoria del adulto una forma clínica de presentación infrecuente¹⁴.

La regresión espontánea de este cuadro ha sido verificada^{1,15}, y corresponde a la evolución observada en nuestra paciente.

Cabe resaltar, que no se encontraron antecedentes bibliográficos de BOOP en pacientes tratados con ciclosporina (aunque se han descrito casos secundarios a busulfano, bleomicina, así como a interferón). Es notorio que, la remisión espontánea del cuadro coincidió con la suspensión de la droga, si bien no podemos establecer una relación causal.

Asimismo, se destaca que dentro de las numerosas enfermedades autoinmunes que se relacionaron con esta

entidad, no figura la PTI, siendo este el primer caso de dicha asociación.

Por último, esta paciente presentó una conversión serológica para el virus Epstein Barr durante el curso de su internación, siendo esta la tercera asociación llamativa del caso, y no encontrándose tampoco descrita previamente como causa desencadenante de este síndrome.

Bibliografía

1. Epler G, Colby T, Mc Loud T, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-8.
2. Liebow A. Definition and clasificación of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975; 8: 1-33.
3. Davidson A, Heard B, Mac Allister W, Turner-Warwick MEH: Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 207: 382-94.
4. Izumi T, Kitaichi M, Nishimura S, Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992; 102: 715-9.
5. Bartter T, Irwin RS, Nash G, Balikian JP, Hollingsworth HH. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch Intern Med* 1989; 149: 273-9.
6. King TE, Mortenson RL: Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992; 102 (suppl): 8S-13S.
7. Spiteri MA, Klenerman P, Sheppard MN, Padley S, Clark TJ, Newman-Taylor A. Seasonal cryptogenic organizing pneumonia with biochemical cholestasis: a new clinical entity. *Lancet* 1992; 340: 281-4.
8. Colby TU. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102 (suppl): 38S-43S.
9. Azzam ZS, Bentur L, Rubin AH, Ben-Izhak O, Alroy G. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Diagnosis by transbronchial biopsy. *Chest* 1993; 104: 1899-901.
10. Epstein DM, Bennett MR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with migratory pulmonary infiltrates. *AJR* 1992; 158: 515-7.
11. Bensusan DD, Mc Intyre RC, Waring BJ, Simon JS. Comparison of video thoroscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993; 103: 765-70.
12. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 65-77.
13. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 24-1986). *N Engl J Med* 1986; 314: 1627-35.
14. Nizami IY, Kissner DG, Visscher DW, Dubaybo BA. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. An acute and life-threatening syndrome. *Chest* 1995; 108: 271-7.
15. Guerry-Force ML, Müller NL, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, Pare PD, Hogg JC: A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia and small airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 705-12.