

## Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada en un paciente con artritis reumatoide

M.P. Serrano Manero, B. Joven, R. Almodóvar, J. Balsalobre, P.E. Carreira e I. Mateo

*Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.*

Presentamos un paciente con artritis reumatoide de larga evolución que ingresa por cuadro sugerente de infección respiratoria. Teniendo en cuenta su enfermedad de base y que en ese momento está en tratamiento con metotrexato, se plantea el diagnóstico diferencial entre afectación pulmonar asociada a artritis reumatoide o secundaria a toxicidad farmacológica. El paciente es diagnosticado finalmente de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada en relación con artritis reumatoide, entidad poco frecuente de la que hemos encontrado escasas descripciones en la literatura revisada.

**Palabras clave:** Bronquiolitis obliterante. Neumonía organizada. Artritis reumatoide.

### **Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with rheumatoid arthritis**

We report a patient with long standing rheumatoid arthritis (RA) admitted for symptoms of pulmonary infection. As he was undergoing methotrexate treatment, we made a differential diagnosis between pulmonary manifestations of RA and methotrexate-induced lung toxicity. The final diagnosis was bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with RA. Few reports have been published in the literature of this infrequent manifestation.

**Key words:** Bronchiolitis obliterans. Organizing pneumonia. Rheumatoid arthritis.

### **Introducción**

Dentro del amplio espectro de manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide se encuentra la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), también denominada criptogenética con neumonía en organización. El patrón histológico que le da nombre muestra bronquiolitis proliferativa en la vía aérea y neumonía organizada en los alvéolos. Su presentación clínica es variada e inespecífica; tos seca, disnea, febrícula, malestar general y pérdida de peso, son los síntomas más habituales. Radiológicamente encontramos infiltrados alveolares unilaterales o bilaterales periféricos y focales. Las pruebas funcionales respiratorias muestran predominantemente un patrón restrictivo. La respuesta a esteroides suele ser excelente y rápida, por lo que su pronóstico es bastante benigno. Describimos a continuación un caso de BONO en un paciente con artritis reumatoide de larga evolución.

### **Caso clínico**

Varón de 65 años, diagnosticado en 1980 de artritis reumatoide seropositiva, erosiva, nodular, grado funcional II-III según la clasificación del ACR, con síndrome seco secundario. Ha seguido tratamiento de larga acción con D-penicilamina, azatioprina, cloroquina y, en los últimos 20 meses, con metotrexato, asociado a esteroides y AINE. Ha precisado sinovectomía de extensores de mano izquierda, prótesis de cadera y extirpación de nódulos reumatoides a lo largo de la evolución de la enfermedad. Además, es fumador de 30 cigarrillos al día con clase funcional II de la NYHA para disnea. Ingresa desde el servicio de urgencias, donde acude por cuadro, de tres días de evolución, de malestar general, fiebre de 39 grados, tos con expectoración escasa blanquecina y dificultad respiratoria. A la exploración física el paciente está taquipneico, y se auscultan crepitantes secos teleinspiratorios en mitad inferior de ambos campos pulmonares, sin otros hallazgos. Desde el punto de vista articular, presenta actividad inflamatoria leve en pequeñas articulaciones de las manos y deformidad en ráfaga. En la analítica sanguínea se objetiva leucocitosis con neutrofilia y aumento de la velocidad de sedimentación (VSG). El estudio microbiológico en sangre y orina resulta negativo: hemocultivos, serología para neumonías atípicas, antígenos de *Legionella* y neumococo. La gasometría arterial basal

Correspondencia: Dra. M.P. Serrano Manero.  
Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre.  
Avda. de Córdoba, km. 5,400. 28041 Madrid. España.  
Correo electrónico: pilar.serranomanero@yahoo.es

Manuscrito recibido el 23-5-2003 y aceptado el 9-9-2003.



Figura 1. TC torácica de alta resolución: imagen parcheada «en vidrio deslustrado».

muestra insuficiencia respiratoria hipoxémica ( $pO_2$ , 50;  $pCO_2$ , 38,2). En las pruebas funcionales respiratorias encontramos un patrón ventilatorio restrictivo: FVC, 2,0 l (61%);  $FEV_1$ , 1,830 l (71%);  $FEV_1/FVC$ , 91,4% (115%), con disminución de la difusión: DLCO, 9,47 (41,5%), y KCO, 3,07 (77,7%). Se observa un infiltrado alveolointersticial bilateral y discreta cardiomegalia en la radiografía de tórax, e imagen parcheada «en vidrio deslustrado» en el parénquima pulmonar en la TC torácica de alta resolución (fig. 1).

Para llegar a un diagnóstico concluyente se realiza lavado broncoalveolar con catéter telescopado; los cultivos de muestras para bacterias, citomegalovirus, micobacterias y *Pneumocystis carinii* fueron estériles, y la tinción para hongos, negativa. Se completa el estudio con biopsia transbronquial que muestra áreas de depósito de fibrina, con yemas fibrosas intraalveolares e infiltrado inflamatorio por células mononucleares en la pared alveolar (figs. 2 y 3).

Al ingreso, por la sospecha de etiología infecciosa, se suspende el metotrexato y se inicia tratamiento con ceftriaxona (2 g/día), claritromicina (500 mg/12 h) y oxigenoterapia. Dos semanas más tarde, ante la escasa mejoría clínica, los resultados microbiológicos negativos y los hallazgos anatomopatológicos se decide instaurar tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día. El paciente evoluciona favorablemente y es dado de alta. De forma ambulatoria se disminuye progresivamente la dosis de corticoides a razón de 10 mg de prednisona al mes durante los primeros cuatro meses. Tras un año de seguimiento permanece estable en cuanto a su patología pulmonar, tomando 5 mg de prednisona al día, sin presentar recidivas. Al disminuir la dosis de corticoides presenta brote de actividad inflamatoria poliarticular, por lo que se inicia

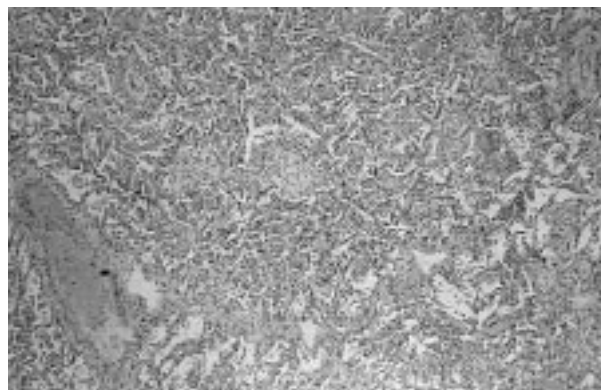


Figura 2. Hallazgos histológicos en el estudio de la biopsia transbronquial.

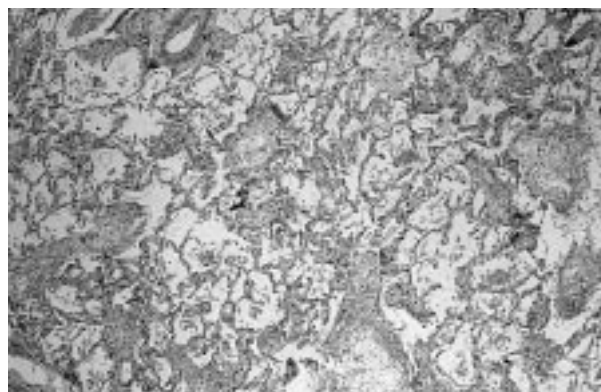


Figura 3. Hallazgos histológicos en el estudio de la biopsia transbronquial.

tratamiento con leflunomida, con mejoría clínica significativa y un descenso paulatino de los reactantes de fase aguda tras tres meses de tratamiento. Se descarta reintroducir terapia con metotrexato por los factores de riesgo de toxicidad pulmonar (edad, tabaquismo, patología pulmonar previa).

## Discusión

Las manifestaciones pulmonares en la artritis reumatoide abarcan un amplio espectro: afectación pleural, nódulos reumatoides, enfermedad obstructiva, síndrome de Caplan, vasculitis pulmonar, hipertensión pulmonar, enfermedad intersticial restrictiva, etc., sin olvidar las debidas a toxicidad por fármacos utilizados en su tratamiento (metotrexato, sales de oro, D-penicilamina, sulfasalazina...)<sup>1-3</sup>. En 1985, Epler et al<sup>4</sup> realizan una revisión retrospectiva de 157 pacientes con bronquiolitis crónica que presentan además afectación de los alvéolos por un tejido proliferativo fibroblástico. Denominan *bronquiolitis obliterante con neumonía organizada* (BONO) a este síndrome, previamente descrito por otros autores a principios de los años ochenta con el nombre

de neumonitis organizada criptogénica (Davidson et al), neumonía intersticial linfóide (Liebow y Carrington) o síndrome de neumonía organizada crónica *like* (Grinblat et al)<sup>5,6</sup>. Desde el Consenso Multidisciplinario Internacional de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS), se prefiere el término *neumonía organizada criptogénica* (NOC) para evitar la confusión con otras enfermedades que afectan a las vías aéreas, como la bronquiolitis obliterante<sup>21</sup>.

La etiología de este proceso es idiopática en la mayoría de los casos, pero se han encontrado formas secundarias a la inhalación de sustancias o gases tóxicos y a la administración de algunos fármacos. Puede asociarse a infecciones, enfermedades del colágeno, neumopatía posradiación, neumonía eosinofílica crónica, alveolitis extrínseca alérgica, neumonía por aspiración, síndromes mielodisplásicos, postrasplante pulmonar, distrés respiratorio del adulto, etc.<sup>6,7,21</sup>. La asociación de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada y artritis reumatoide es infrecuente y ha sido descrita por diversos autores en la última década<sup>5,8-10</sup>.

La BONO afecta por igual a varones y mujeres, de mediana edad (media, 58 años). Se instaura de forma subaguda (de uno a tres meses), y va precedida hasta en un 30% de los casos de cuadro pseudogripal con fiebre, dolor de garganta y malestar general<sup>14,5,11,12,21</sup>, lo que puede hacer sospechar que se trata de un proceso infeccioso; algunos autores incluso recomiendan el uso de antibióticos como tratamiento de primera línea hasta que se descarte la etiología infecciosa del cuadro<sup>4,11</sup>. Las manifestaciones clínicas son variadas y poco específicas: tos persistente no productiva, dificultad respiratoria, febrícula, malestar general, mialgias y pérdida de peso son los síntomas referidos con mayor frecuencia<sup>3-7,11-13,21</sup>. En más de la mitad de los casos aparece disnea. Es frecuente encontrar en la auscultación pulmonar estertores crepitantes dispersos de predominio inspiratorio sin sibilancias, y en la analítica sanguínea, aumento de la velocidad de sedimentación globular y leucocitosis con neutrofilia<sup>4,5,7,13,21</sup>.

Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón ventilatorio restrictivo con disminución moderada de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, DLCO<sup>3-8,13,21</sup>; una minoría de pacientes presenta patrón obstructivo o mixto, que se han relacionado con tabaquismo<sup>14,21</sup>.

Tampoco en las pruebas de imagen vemos un patrón típico; lo más característico en la radiografía de tórax es encontrar infiltrados alveolares parcheados de localización periférica, preferentemente en lóbulos inferiores, de forma bilateral, aunque pueden iniciarse como lesiones focales<sup>5,15,21</sup>. En una minoría de pacientes (27%) se observa un patrón nodular, reticular o, como en el caso que presentamos, intersticial difuso con imagen «en vidrio deslustrado»<sup>7,15,16</sup>. La TC refleja estos hallazgos con ma-

yor sensibilidad y resulta de gran utilidad para el diagnóstico diferencial<sup>21</sup> y para elegir una zona óptima donde realizar la biopsia pulmonar si fuera preciso asegurar el diagnóstico con estudio histopatológico<sup>15,16,21</sup>.

Mediante biopsia transbronquial se puede obtener tejido suficiente para confirmar el diagnóstico<sup>17,21</sup>, aunque puede ser necesario recurrir a la biopsia pulmonar abierta<sup>22</sup>. En el lavado broncoalveolar hay un recuento elevado de linfocitos (más del 40% de las células totales), con disminución del cociente CD4/CD8, y, frecuentemente, un aumento de neutrófilos y eosinófilos<sup>18,21,22</sup>.

Histológicamente la BONO se caracteriza por la aparición de un tejido fibroblástico y de granulación, con infiltrados inflamatorios intraluminales en los conductos y espacios alveolares, cuya luz taponan formando los denominados pseudopólipos o cuerpos de Masson<sup>3-7,12</sup>, con o sin afectación de los bronquiolos respiratorios<sup>21</sup>. Estos «tapones» se componen de colágeno, elastina, mucopolisacáridos y células inflamatorias crónicas (linfocitos, células plasmáticas, macrófagos espumosos) y pueden infiltrar la pared de alvéolos y bronquiolos, aunque es excepcional encontrar un patrón en «panal de abeja» ya que la arquitectura pulmonar subyacente suele estar respetada<sup>5,22</sup>.

La mayoría de los pacientes con BONO responden al tratamiento esteroideo, con recuperación completa en un 65% de los casos, estabilización con escasa sintomatología en un 24% y sólo un 6% de mortalidad en la serie de Epler et al<sup>4</sup>. En pacientes en los que se asocia a artritis reumatoide suele conseguirse además mejoría de la sintomatología articular<sup>5</sup>. La pauta recomendada son 0,5 a 1 mg/kg de peso/día de prednisona oral durante uno a tres meses y reducción progresiva de la dosis en los tres meses siguientes. Las recaídas no son infrecuentes, por lo que algunos autores proponen mantener el tratamiento al menos durante un año con el fin de evitarlas<sup>21</sup>. Cuando fracasan los corticoides, la ciclofosfamida se ha considerado como terapia de elección. Para monitorizar la respuesta al tratamiento se utilizan las pruebas de funcionalidad respiratoria y las radiografías de tórax seriadas<sup>3-6,14</sup>.

Nuestro paciente no seguía tratamiento con ninguno de los fármacos que se han relacionado con la aparición de BONO: amiodarona, acebutol, salazopirina, naproxeno, sulindaco, bleomicina<sup>6,13</sup>.

La afectación pulmonar por metotrexato (neumonitis aguda por hipersensibilidad y/o fibrosis intersticial pulmonar) debe sospecharse en todo paciente que desarrolla sintomatología pulmonar mientras recibe tratamiento con este fármaco<sup>19</sup>. Esta entidad, de curso subagudo, aparece al inicio del tratamiento (32 semanas) hasta en un 50% de los casos. Su diagnóstico es por exclusión, ya que las manifestaciones clínicas (disnea, tos seca, fiebre), las imágenes radiológicas (infiltrados intersticiales difusos bi-

laterales) y el patrón ventilatorio (restrictivo con disminución de DLCO) son inespecíficos<sup>3,19,20</sup>. Algo más característicos son los hallazgos histopatológicos: infiltrados inflamatorios intersticiales con aumento de macrófagos y linfocitos, eosinófilos, células gigantes y formación de granulomas en el espacio intraalveolar y descamación e hiperplasia de neumocitos tipo II en la pared de los alvéolos que puede evolucionar a inflamación intensa intersticial con áreas de fibrosis<sup>19,20</sup>. Suele responder bien a la suspensión del fármaco y a esteroides asociados o no a antibióticos<sup>1,3,19,20</sup>.

Una vez descartado que se trate de un proceso infeccioso pulmonar, neoplásico o debido a toxicidad por fármacos, el diagnóstico diferencial de la BONO debe hacerse principalmente con dos entidades que también pueden aparecer asociadas a artritis reumatoide: la fibrosis pulmonar intersticial (FPI) y la bronquiolitis obliterante (BO)<sup>13,21</sup>. La FPI se presenta de forma insidiosa, con tos seca e intensa disnea sin sintomatología pseudogripal, con un patrón intersticial reticular, reticulonodular o en «panal de abeja», de predominio basal en la radiografía de tórax y patrón restrictivo con disminución de DLCO en las pruebas de función respiratoria; en la histología se observa inflamación, destrucción y fibrosis en los alvéolos con escasa o nula afectación bronquiolar. El curso de esta enfermedad es lento; la respuesta al tratamiento con esteroides, variable, y el pronóstico, peor que en la BONO<sup>3,5</sup>. La BO se instaura de manera aguda o subaguda con intensa disnea progresiva y tos no productiva; es característica la auscultación de un «chirrido» pulmonar protoinspiratorio o mesoinspiratorio por obstrucción del flujo aéreo, con signos de atrapamiento en la radiografía de tórax, que puede ser normal, y patrón ventilatorio obstructivo; histológicamente observamos infiltración inflamatoria de la pared bronquiolar seguida de fibrosis concéntrica que constriñe y ocluye la luz de los bronquiolos, respetando las vías aéreas proximales y los espacios alveolares. El pronóstico es desfavorable debido al rápido curso de la enfermedad y a la mala respuesta al tratamiento esteroideo<sup>3,5,6,12</sup>. Otras entidades que se incluyen en el diagnóstico diferencial de la BONO son: sarcoidosis, vasculitis, neumonitis por hipersensibilidad, linfoma, carcinoma alveolar<sup>21</sup>.

El pronóstico de la BONO es, como ya se ha mencionado, benigno en la mayoría de los casos. La insuficiencia respiratoria es generalmente la causa de fallecimiento, a los tres o cuatro meses de iniciarse la enfermedad, en aquellos pacientes cuya evolución es desfavorable<sup>6</sup>. En el paciente que presentamos, se consiguió la mejoría sintomática con esteroides a dosis elevadas. Se inició tratamiento con leflunomida para controlar la actividad articular, con excelente respuesta. Tras un año de seguimiento con esta terapia, su artritis reumatoide está

inactiva, se han conseguido reducir los esteroides a 5 mg de prednisona al día y el paciente no ha vuelto a presentar síntomas respiratorios que sugieran una recidiva de BONO.

En torno a la BONO, actualmente denominada neumonía organizada criptogénica (NOC), aún existen áreas de incertidumbre a pesar del Consenso de la ATS y la ERS (junio de 2001): incidencia, prevalencia, recidiva, tratamiento, evolución, pronóstico... son algunos de los aspectos de esta entidad que todavía plantean interrogantes a los expertos y continuarán siendo objeto de estudio y debate<sup>21</sup>.

### Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento a la Dra. García García, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre, por su colaboración en la descripción histológica del caso.

### Bibliografía

- Weinblatt ME. Methotrexate. En: Kelley WN, et al. Textbook of Rheumatology, vol. I. 5th ed. Philadelphia, 1997; p. 777-83.
- González García T. Clínica de la Artritis Reumatoide. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. 3.<sup>a</sup> ed. Madrid, 2000; p. 272-4.
- Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, Espinoza LR. Pulmonary involvement in Rheumatoid Arthritis. Semin Arthritis Rheum 1995;4:242-54.
- Epler GR, Colby TV, McLoud TC. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 1985;312:152-8.
- Ippolito JA, Palmer L, Spector S, Kane PB, Gorevic PD. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and Rheumatoid Arthritis. Semin Arthritis Rheum 1993;23:70-8.
- Alvarez-Sala JL, Martínez Cruz R, Sánchez-Alarcos JMF, Alvarez-Sala R. Bronquiolitis obliterante y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. An Med Interna (Madrid) 1998;15:224-5.
- Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of the small airways. Am Rev Respir Dis 1992;146:240-62.
- Van Thiel RJ, van der Burg S, Groote AD, Nossent GD, Wills SH. BOOP and Rheumatoid Arthritis. Eur Respir J 1991; 4:905-11.
- Rees JH, Woodhead MA, Sheppard MN, du Bois RM. Rheumatoid Arthritis and cryptogenic organizing pneumonitis. Respir Med 1991;85:243-6.
- Flowers JR, Clunie G, Burke M, Constant O. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: The clinical and radiological features of seven cases and a review of the literature. Clin Radiol 1992;45:371-7.
- Epler GR. BOOP: definition and clinical features. Chest 1992;102(Suppl):2-6.
- Colby TV, Myers JL. Clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans, including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Semin Respir Dis 1992;13:119-33.
- Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, Nigai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. Chest 1992;102:715-9.
- King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonia: The North American experience. Chest 1992;102(Suppl): 8-13.
- Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: CT features in 14 patients. AJR 1990; 154:983-7.



16. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Muller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am J Roentgenol* 1994;162:543-6.
17. Azzam ZS, Bentur L, Rubin AHE, Ben-Izhak O, Alroy G. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Diagnosis by transbronchial biopsy. *Chest* 1993;104:1899-901.
18. Nagai S, Aung H, Tanaka S, Satake N, Mio T, Kawatani A, et al. Bronchoalveolar lavage cell findings in patients with BOOP and related diseases. *Chest* 1992;102(Suppl):32-7.
19. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW. Clinical, laboratory, radiographic, and histopatologic features of Methotrexate associated lung injury in patients with Rheumatoid Arthritis. A multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997;40:1829-37.
20. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373-81.
21. The American Thoracic Society (ATS) Board of Directors and the European Respiratory Society (ERS) Executive Committee. International Multidisciplinary Consensus. Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. June 2001. *Am J Respir Care Med* 2002;165:277-304.
22. Capdevila E, Banus E, Domingo CH, Ferrer A, Mata JM, Marín A. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa: utilidad de la biopsia transbronquial como técnica diagnóstica. *An Med Intern* 1994;449-51.