

A propósito de enfermedades restrictivas pulmonares, neumonía organizada criptogénica. Reporte de caso y revisión de la literatura

Regarding restrictive lung diseases, cryptogenic organizing pneumonia. Case report and literature review.

Héctor Julián Cubillos Vega¹, Daniela Alejandra Figueredo Hincapié², Erika Fernanda Morales Rozo³, Lorena García Agudelo⁴, Luis Carlos Avellaneda Curcho⁵

Resumen

La neumonía organizada criptogénica es una neumonía intersticial del pulmón que se ha relacionado con mecanismos de reparación celular, tras una lesión pulmonar. Esta entidad no tiene una causa etiológica identificable, por lo que se considera una entidad intersticial idiopática. Se menciona a continuación el caso de una paciente femenina de 84 años, hipertensa y dislipidémica, que consultó por cuadro de seis meses de evolución caracterizado por tos seca y dolor inspiratorio de predominio en la caja torácica izquierda, asociado a disnea de pequeños esfuerzos, sin fiebre. Se descartaron otras causas, entre ellas tuberculosis pulmonar, VIH y cáncer gástrico y pulmonar. Los hallazgos imagenológicos mostraron la presencia de características típicas de neumonía organizada criptogénica. Fue manejada con terapia antiinflamatoria y corticoide con mejoría clínica progresiva. La presencia de esta entidad, aunque poco frecuente, es relevante a la hora de establecer diagnósticos diferenciales de enfermedades pulmonares restrictivas de curso benigno, en las que el diagnóstico temprano y el tratamiento dirigido han demostrado altas tasas de recuperación.

Palabras Clave: neumonía organizada criptogénica; bronquiolitis obliterante organizada; lavado broncoalveolar; biopsia pulmonar transbronquial; consolidaciones parcheadas; lesión alveolar, remodelación alveolar.

¹ Médico, Especialista en Medicina Interna, Hospital Regional de la Orinoquia, Yopal, Colombia. ORCID: 0000-0001-6023-2071

² Médico interno, Hospital Regional de la Orinoquia, Yopal, Colombia ORCID: 0009-0009-1290-3008

³ Médico interno, Hospital Regional de la Orinoquia, Yopal, Colombia ORCID: 0009-0003-8422-7893

⁴ Magíster en Epidemiología, Directora Departamento de Investigación, Hospital Regional de la Orinoquia, Yopal, Colombia ORCID: 0000-0001-9557-0900

⁵ Médico cirujano, Servicio de urgencias. Hospital Regional de la Orinoquia, Yopal, Colombia. ORCID: 0000-0002-2833-2985

Autor de correspondencia:

Luis Carlos Avellaneda Curcho
Correo electrónico:
luiscarlosavellaneda92@gmail.com

Recibido: 22 de agosto de 2023

Aceptado: 6 de julio de 2024

Abstract

Cryptogenic organizing pneumonia is an interstitial pneumonia of the lung that has been related to cellular repair mechanisms after lung injury. This condition has no identifiable etiological cause, so it is idiopathic interstitial. Mentioned below is the case of an 84-year-old female patient, hypertensive and dyslipidemic, who consulted for a six-month history characterized by a dry cough and inspiratory pain predominantly in the left rib cage, associated with dyspnea on small exertions, without fever. Other causes, including pulmonary tuberculosis, HIV, and gastric and lung cancer, were ruled out. Imaging findings show typical features for cryptogenic organizing pneumonia, so we managed with anti-inflammatory and corticosteroid therapy with progressive clinical improvement. The presence of this condition, although rare, is relevant when it comes to establishing differential diagnoses of restrictive lung diseases with a benign course, in which early diagnosis and targeted treatment have shown high recovery rates.

Keywords: cryptogenic organizing pneumonia; organizing bronchiolitis obliterans; bronchoalveolar lavage; transbronchial lung biopsy; patchy consolidations.

Introducción

La neumonía organizada criptogénica (NOC) es una enfermedad intersticial del pulmón, que ha sido relacionada con mecanismos de reparación celular después de una lesión pulmonar. Esta condición no tiene una causa etiológica identificable y, por ello, se considera una condición intersticial idiopática. Anteriormente llamada como bronquiolitis obliterante dirigido ha mostrado tener altas tasas de recuperación (1). Esta patología se ha descrito en todo el mundo; sin embargo, la incidencia varía entre 1-3 por cada 100.000 habitantes. Algunos estudios que incluyen reportes globales de pacientes con diagnósticos confirmados

(total de 1490) han mostrado que el pico de mayor incidencia al momento del diagnóstico se da entre los 50 y los 60 años, con un rango de edad entre los 17 a 95 años, y es muy poco frecuente en la población infantil. Aproximadamente el 54 % de los pacientes con esta condición nunca ha fumado y un 46 % incluye a aquellos que lo fueron o que son fumadores activos. Es una patología inflamatoria y fibroproliferativa que se caracteriza por un proceso intraalveolar reversible, que se puede relacionar con o sin procesos inmunosupresores o inflamatorios sistémicos. El que sea reversible es una de las características que la diferencia de otros patrones fibróticos, especialmente la neumonía intersticial (2,3).

Presentación del caso

Paciente femenina de 84 años, hipertensa y dislipémica. Consultó por cuadro de seis meses de evolución caracterizado por tos seca, dolor inspiratorio de predominio en reja costal izquierda, que se exacerbó la última semana asociado a disnea de pequeños esfuerzos, sin fiebre. Al ingreso con signos de dificultad respiratoria dados por polipnea y retracciones subcostales e intercostales, sin agregados alveolares. Los laboratorios de ingreso no mostraron leucocitosis; función renal y hepática conservada (Tabla 1). Radiografía de tórax con infiltrados alveolointersticiales globales y opacificación marcada en base pulmonar izquierda. Velamiento de silueta cardíaca y elevación de hemidiafragmas. BK seriado en esputo con cultivo para micobacterias, VDRL, Hepatitis B y VIH negativo. Tomografía de tórax de alta resolución con evidencia de engrosamiento intersticial reticular, con distribución periférica, asociado a opacidades con patrón de vidrio esmerilado y consolidaciones de pequeño tamaño con distribución aleatoria, sin derrame pleural ni pericárdico que sugieren enfermedad pulmonar intersticial, tipo neumonía organizada (Figura 1). Se dio manejo con corticoide, prednisolona a dosis de 1 mg/kg día.

Tabla 1. Laboratorios de ingreso

Laboratorio Ingreso	Resultado
<u>Hemograma</u>	
Leucocitos	4280 mg/dl
Neutrófilos	43,7 %
Linfocitos	43,5 %
Hemoglobina	14,7 m/dll
Hematocrito	45,7 %
Plaquetas	282.000
<u>Función Renal</u>	
Creatinina	0.6 mg/dl
Nitrógeno ureico	6.0 mg/dl
<u>Función Hepática</u>	
Bilirrubina total	0.6 mg/dl
Bilirrubina directa	0.1 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0.5 mg/dl
Transaminasa glutámico oxalacética (TGO)	30 mg/dl
Transaminasa glutámico pirúvica (TGP)	14 mg/dl

Nota. Los resultados de laboratorio no mostraron elevación de las células de respuesta inflamatoria. Perfil hepático normal, a pesar de patrón colestásico asociado en tomografía de abdomen. Función renal conservada.

Adicionalmente la paciente presentaba un síndrome constitucional asociado a dolor abdominal, en quien se descartó patología oncológica con endoscopia de vías digestivas altas y TAC de abdomen con doble contraste.

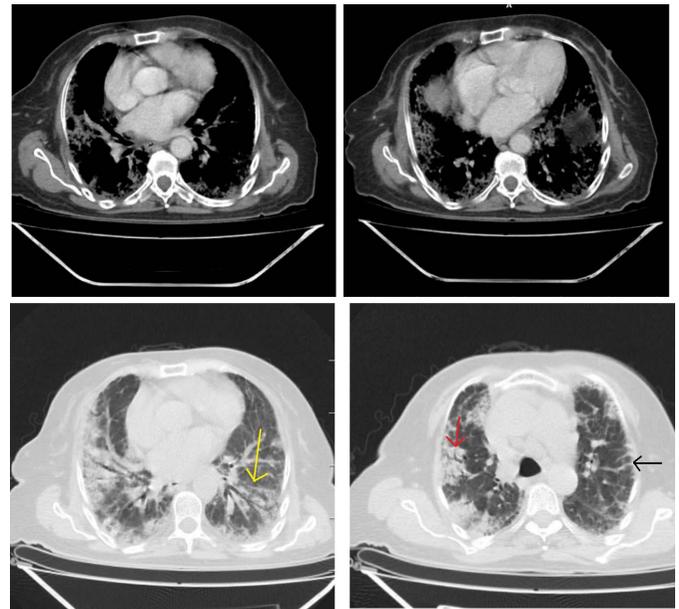


Figura 1. Tomografía de tórax de alta resolución, en ventana de tejidos y pulmón. Se ve un engrosamiento intersticial reticular con distribución periférica (flecha negra) asociado a opacidades con patrón de vidrio esmerilado (flecha amarilla) y consolidaciones de pequeño tamaño con distribución aleatoria bilateral y asimétrica (flecha roja).

Discusión

Esta patología fue descrita inicialmente en la década de años 80 por Davidson (4). Es una condición pulmonar que se caracteriza histológica y radiológicamente por la presencia de tejido de granulación dentro de los bronquiolos respiratorios o terminales, en los ductos alveolares y alrededor de los alvéolos, asociado a cambios inflamatorios crónicos pulmonares (5). La NOC (desde 1983), antes conocida como bronquiolitis obliterante organizada, llamada así por Epler (6), ha sido clasificada como una enfermedad pulmonar intersticial aguda/subaguda en el 2013, bajo las directrices de la Sociedad Americana de Enfermedades Torácicas y la Sociedad Respiratoria Europea (7).

La NOC es una entidad poco usual, que afecta principalmente a personas entre los 50 y 60 años. Tiene presentación similar a otras neumopatías y su diagnóstico suele ser diferencial. Las manifestaciones

clínicas son principalmente fiebre, tos productiva, dolor torácico y dorsal. Adicionalmente el cuadro clínico se puede acompañar de sensación opresiva sobre el pecho, taquipnea o disnea (moderada a severa). Incluso se han descrito casos de pacientes asintomáticos con hallazgos incidentales al examen físico, los cuales son inespecíficos e incluyen principalmente crépitos basales con ausencia de dedos en palillos de tambor (8).

La fisiopatología de la NOC está poco definida. Lo que se sabe sobre esta condición es que es un proceso inflamatorio y fibroproliferativo caracterizado por el compromiso a nivel intraalveolar, siendo una condición muchas veces reversible con terapia antiinflamatoria e inmunosupresora. Lo anterior contrasta con otros procesos fibróticos pulmonares en los que dicho proceso es irreversible, por ejemplo, la neumonía intersticial (7). Los eventos tempranos (fase de lesión alveolar) de la NOC incluyen la exposición de las láminas basales alveolares, con necrosis de las células epiteliales alveolares tipo 1, generando hendiduras por donde hay fuga de proteínas plasmáticas y migración de células inflamatorias (macrófagos, linfocitos, neutrófilos y mastocitos) en el espacio alveolar (9).

Posterior a ello, los fibroblastos son reclutados en el lumen alveolar (fase de organización alveolar) donde proliferan y se diferencian en miofibroblastos, y forman los cuerpos de Masson, patognomónicos de la NOC. Los brotes inflamatorios se entremezclan con matriz de tejido conectivo laxo, rico en sustancias como colágeno tipo I, fibronectina, procolágeno tipo III que favorecen la disregulación de proteínas implicadas en la liberación del factor de crecimiento endotelial. Por último, se da una fase de remodelación alveolar, que consiste en el aclaramiento de las células inflamatorias y los depósitos de fibrina del espacio intraalveolar, siendo reemplazados por miofibroblastos organizados en anillos concéntricos. Los brotes intraalveolares se remodelan en el intersticio formando aglomeraciones de fibrillas de colágeno densamente dispuestas y fibroblastos o miofibroblastos con citoplasma, que contienen microfilamentos similares a actina y fibrillas de colágeno fagocitadas. Están cubiertos por células epiteliales alveolares tipo I con membranas basales epiteliales bien desarrolladas. Las células epiteliales alveolares proliferan y restablecen la continuidad de la membrana alveolocapilar, así como se restaura la integridad y función de la unidad alveolar (10) (Figura 2).



Figura 2. La fisiopatología de la NOC, elaboración propia del autor.

En las pruebas de función pulmonar, la anormalidad más frecuente es un patrón ventilatorio restrictivo y una capacidad disminuida para la difusión de monóxido de carbono (10), e hipoxemia leve que se ve hasta en el 80 % de los pacientes (8). La NOC afecta principalmente a pacientes no fumadores, sin embargo, en un 20 % de los pacientes se puede observar un patrón obstructivo, que es más prevalente en aquellos que sí son fumadores. El lavado broncoalveolar es de gran utilidad para establecer un diagnóstico diferencial; es una herramienta diagnóstica alternativa para aquellos

pacientes en los que el diagnóstico definitivo clínico e imagenológico no es claro. Algunos estudios han evaluado la utilidad de esta prueba diagnóstica, así como la biopsia pulmonar transbronquial (BPTB). En un estudio prospectivo con 37 pacientes con características clínico-radiológicas para NOC, 28 fueron diagnosticados, todos ellos con biopsia confirmatoria. Los criterios diagnósticos incluyeron linfocitosis superior al 25 % (con una relación CD4/CD8 inferior a 0.9), combinado con al menos dos de los siguientes datos: macrófagos espumosos de

>20 % y/o neutrófilos de >5 % y/o eosinófilos de >2 % y <25 %. En el caso de las BPTB, se consideraron positivas en el caso de la presencia de brotes de tejido de granulación dentro de los espacios de aire centrolobulillares, infiltración de paredes alveolares con células inflamatorias crónicas, y preservación de la arquitectura alveolar. Al final, ambas herramientas mostraron un rendimiento diagnóstico similar. La sensibilidad del LBA fue del 63 % y la especificidad del 57 % con un valor predictivo positivo (VPP) de 85 % y un valor predictivo negativo (VPN) del 29 %. BPTB mostró una sensibilidad de 65 % y una especificidad del 86 % con un VPP de 94 % y un VPN del 40 %, siendo mayor para la BPTB vs. el LBA. Esto sugiere que, a pesar de que el rendimiento diagnóstico de ambos de forma independiente es moderado, probablemente el uso de ambas herramientas de forma sinérgica aumenta su utilidad diagnóstica (11).

Imagenológicamente esta condición suele confundirse o ser muy similar a lesiones por carcinoma broncogénico. Su presentación puede estar dada por un patrón típico o en ocasiones un patrón atípico (Tabla 2). Los hallazgos en radiografías de tórax incluyen opacidades bilaterales con distribución parcheada o consolidaciones difusas con un volumen pulmonar conservado. La severidad y extensión es más evidente en las tomografías de alta resolución. El patrón típico en este tipo de estudios consiste en la presencia de áreas de consolidación bilateral, asimétrica y multifocal con o sin broncograma aéreo, descritas como lesiones parcheadas que se localizan con mayor frecuencia en las regiones perialveolares o peribronquiales, afectando principalmente los lóbulos inferiores. Estas lesiones tienden a migrar, desapareciendo de forma espontánea y apareciendo en lugares diferentes. Se asocia con el patrón vidrio esmerilado hasta en el 75 % de los casos, al momento del diagnóstico inicial (1).

El patrón atípico se subdivide en diferentes presentaciones. Uno de los más frecuentes es el patrón nodular, el cual es visto en el 15 % a 50 % de los pacientes. Este se subdivide en acinar (8 milímetros de diámetro) o micronodular (<4 mm) (12). Se caracteriza por la presencia de lesiones sólidas que carecen de una distribución específica. Sus bordes pueden ser espiculados y asemejar a lesiones de naturaleza maligna. Si presentan bordes excavados, podrían imitar a lesiones por tuberculosis o embolismo séptico

(13). El signo de atolón (signo del halo reversible) fue conocido por mucho tiempo como patognomónico de esta condición, reportado por primera vez en la literatura en 1999 (14) y descrito como una opacidad con forma de anillo. Sin embargo, hoy día este hallazgo también podría encontrarse en otras entidades como las vasculitis, sarcoidosis y pneumocystis (15). El patrón de empedrado es una presentación poco frecuente, que se caracteriza por áreas de opacidades en vidrio esmerilado superpuestas al engrosamiento septal focal del parénquima pulmonar, no es específico de la NOC y se suele ver en condiciones con el síndrome dificultad respiratoria aguda (16).

Tabla 2. Patrones de presentación imagenológica

Patrón Típico	Patrón Atípico
Opacidades alveolares múltiples	Nodular
	Perilobular
	Empedrado
	Fibrosis progresiva
	Signos de atolón
	Opacidades lineales o en banda

Nota. Elaboración del autor

Tratamiento

El tratamiento de la NOC es empírico, hasta el momento no existen estudios aleatorizados prospectivos que evalúen un manejo farmacológico dirigido. La mejoría espontánea se ha descrito en menos del 10 % de los pacientes, sobre todo en aquellos que tienen una presentación clínica y radiológica leve o una contraindicación para la terapia estándar (17). Los glucocorticoides son la terapia preferida en pacientes sintomáticos.

La dosis descrita es de 0.5 a 1 mg de prednisona por kilogramo de peso al día, con una dosis máxima de 60 mg al día. Dependiendo de la respuesta clínica este esquema tiene una duración de dos a cuatro semanas y se puede extender hasta los doce meses, dependiendo de la evolución del paciente en el seguimiento clínico. Normalmente la terapia con glucocorticoides induce

mejoría dentro de las primeras 24 a 72 horas, con disminución de los síntomas, seguido por resolución de los hallazgos radiológicos en los tres meses siguientes. El uso prolongado de corticoides se debe acompañar del manejo profiláctico para condiciones oportunistas con la *Pneumocistis Jirovecii*. En algunos casos los pacientes desarrollan criterios de severidad y riesgo de falla ventilatoria; dosis altas de metilprednisolona 5000 a 1000 mg administradas intravenoso (IV) por tres a cinco días han mostrado ser de gran utilidad (1,18).

El uso de antibióticos no es claro, sin embargo, hay reportes de casos y algunas series de estudios retrospectivos que sugieren el uso de macrólidos con propiedades antiinflamatorias como la eritromicina y la claritromicina. El esquema de estos iría de tres a seis meses con monitorización estricta para prevenir la recaída. El uso de otra terapia como los citotóxicos (azatioprina y ciclofosfamida) es incluso aún más imitada y solo se contempla en casos raros en pacientes con función renal inalterada, con pobres resultados (19).

Conclusión

Este caso se trata de una paciente con una presentación clínica inespecífica con un cuadro de dolor abdominal sobrepuesto que pudo corresponder a un dolor referido, en la que se descartaron diagnósticos diferenciales, incluida la tuberculosis, la cual sigue siendo una condición prevalente en nuestra población. El diagnóstico fue imagenológico (patrón típico) y la respuesta clínica fue favorable al manejo empírico con terapia glucocorticoide, por lo tanto, al presentar la mayoría de los cambios a nivel de los bronquiolos pequeños y los espacios alveolares periféricos, no se consideró útil el uso de fibrobroncoscopia.

A la paciente se le dio egreso con esquema corticoide por varias semanas, orden de espirometría y tomografía de alta resolución de control con la intención de evaluar la respuesta clínica e imagenológica. A su egreso no requirió de oxígeno suplementario y nunca desarrolló criterios de falla ventilatoria. Si bien el diagnóstico imagenológico puede estar limitado, el curso benigno y la resolución de los síntomas son un criterio a tener en cuenta. Esta patología, aunque poco frecuente comparativamente a otras condiciones intersticiales

del pulmón, puede ser fácilmente subdiagnosticada y su desconocimiento puede llevar a enfoques erráticos con pobres resultados y mayores probabilidades de morbilidad y mortalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Referencias

1. King TE Jr, Lee JS. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *N Engl J Med*. 2022 Mar 17;386(11):1058-1069. doi: 10.1056/NEJMra2116777
2. Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med*. 1997;157:1323-9. doi: 10.1001/archinte.157.12.1323
3. 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. doi: 10.1378/chest.10-0883
4. Davison AG, Heard BE, McAllister WA, et al. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med*. 1983;52:382-394. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6647749/>
5. Davis B, Allauddin T. Cryptogenic Organizing Pneumonia: A Unique Case and Literature Review. *Cureus*. 2022 Jun 9;14(6):e25793. doi:10.7759/cureus.25793
6. Epler G.R., Colby T.V. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *N Engl J Med*. 1985;312:152-158. doi: 10.1056/NEJM198501173120304
7. Travis W.D., Costabel U. American Thoracic Society Documents an Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-

- 1483ST
8. Cancellieri A., Dalpiaz G. Diffuse Lung Diseases-Clinical Features, Pathology, HRCT. Springer-Verlag Italia; Milano, Italy: 2004. pp. 170–174.
 9. Myers JL, Katzenstein AL. Ultrastructural evidence of alveolar epithelial injury in idiopathic bronchiolitis obliterans- organizing pneumonia. *Am J Pathol.* 1988;132:102-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3394793/>
 10. Cottin V, Cordier J-F. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33:462-75. doi: 10.1055/s-0032-1325157
 11. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, Zompatori M, Burzi M, Schiattone ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J.* 1996 Dec;9(12):2513-6. doi: 10.1183/09031936.96.09122513
 12. Mehrjardi MZ, Kahkoei S, Por Abdollahi M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): A pictorial review. *Br J Radiol.* 2017;90:20160723. doi: 10.1259/bjr.20160723
 13. Baque-Juston M, Pellegrin A. Organizing pneumonia: What is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95:771–777. doi: 10.1016/j.diii.2014.01.004
 14. Zompatori M, Poletti V. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP), presenting as a ring-shaped opacity at HRCT (the atoll sign). A case report. *Radiol Med.* 1999; 97:308–310. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.004>
 15. Chiarenza, A.; Esposto Ultimo, L. Chest imaging using signs, symbols, and naturalistic images: A practical guide for radiologists and non-radiologists. *Insights Imaging.* 2019; 10:114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893008/> doi: 10.1186/s13244-019-0789-4
 16. De Wever W, Meersschaert J. The crazy-paving pattern: A radiological-pathological correlation. *Insights Imaging.* 2011;2:117–132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22347941/> DOI: 10.1007/s13244-010-0060-5
 17. Sveinsson OA, Isaksson HJ, Sigvaldason A, Yngvason F, Aspelund T, Gudmundsson G. Clinical features in secondary and cryptogenic organizing pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:689-94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519103/>
 18. Zhang Y, Li N, Li Q, et al. Analysis of the clinical characteristics of 176 patients with pathologically confirmed crypto-genic organizing pneumonia. *Ann Transl Med* 2020;8:763 doi: 10.21037/atm-20-4490
 19. King TE Jr, Mortenson RL. Crypto-genic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest.* 1992;102:Suppl:8S-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1623812/>