

Neumonía criptogénica organizada como diagnóstico diferencial de neumonía que no responde a tratamiento

FELIPE OLIVARES A.¹, ALBERTO FICA C.²,
PAULO CHARPENTIER V.³, ANTONIO HERNÁNDEZ M.³,
MARÍA EUGENIA MANRÍQUEZ A.⁴, MARCELO CASTRO S.⁵

Cryptogenic organizing non-resolving pneumonia. Report of one case

Non-resolving pneumonia is a common clinical problem that prolongs morbidity and increases hospitalization costs. We report an 82 year-old non-smoking female who was admitted with chronic diarrhea and later developed nosocomial pneumonia. Lung infiltrates did not resolve despite sequential antibiotic treatments. Infectious causes such as resistant nosocomial pathogens, respiratory viruses, tuberculosis, Legionellosis, cytomegalovirus or agents associated with HIV infection were discarded. Non-infectious causes such as thromboembolic lung disease, neoplasms and rheumatic disorders were also ruled out. An exudative pleural effusion was detected, but the study was unremarkable. Fiberoptic bronchoscopy and a transbronchial biopsy, revealed nonspecific findings. The patient persisted febrile, required non-invasive mechanical ventilation and displayed a migratory pattern of lung infiltrates that motivated a second biopsy, this time by open thoracotomy, showing a cryptogenic organizing pneumonia. The patient's conditions improved after treatment with adrenal steroids. In patients with non-resolving pneumonia, a dedicated and comprehensive study should be done using invasive procedures and considering both infectious and non-infectious causes. Cryptogenic organizing pneumonia is one of the alternatives that is potentially treatable, but often underdiagnosed.

(Rev Med Chile 2014; 142: 261-266)

Key words: Adrenal cortex hormones; Pneumonia; Respiratory tract infections.

La neumonía que no responde a tratamiento (NNRT) es un problema relativamente frecuente entre pacientes hospitalizados que aumenta la morbimortalidad y cuya incidencia oscila entre 13 y 18%¹⁻³. El estudio y manejo de estos pacientes comúnmente se fundamenta en la experiencia clínica, más que en evidencia científica. Un enfrentamiento inadecuado puede llevar a intervenciones innecesarias, aumentando los costos, estadía hospitalaria y las complicaciones.

Una de las causas de la NNRT es la neumonía organizada, una entidad poco conocida, subdiag-

nosticada y que puede ser secundaria a múltiples causas, siendo de diagnóstico fundamentalmente histopatológico⁴. Cuando no se logra identificar una etiología se denomina neumonía organizada criptogénica (*Cryptogenic Organizing Pneumonia*: COP). Su potencial respuesta a corticoides, hace de esta patología un desafío para el clínico, especialmente cuando se han agotado los recursos diagnósticos y estrategias terapéuticas convencionales.

Este artículo tiene como propósito dar a conocer un caso de COP que se presentó como

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar de Santiago, Santiago de Chile.

²Servicio de Infectología, Hospital Militar de Santiago, Santiago de Chile.

³Servicio de Enfermedades Respiratorias, Hospital Militar de Santiago, Santiago de Chile.

⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Militar de Santiago, Santiago de Chile.

⁵Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Militar de Santiago, Santiago de Chile.

⁶Interno de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago de Chile.

Recibido el 27 de agosto de 2013, aceptado el 20 de enero de 2014.

Correspondencia a:

Dr. Felipe Alejandro Olivares Abara

Avenida Larraín # 9100, La Reina.

olivaresabara@hotmail.com

neumonía refractaria a tratamiento y aportar una actualización del enfrentamiento a la NNRT.

Caso clínico

Mujer de 82 años, no fumadora y sin antecedentes mórbidos que ingresó el año 2012 por síndrome diarreico crónico. Un extenso estudio no logró demostrar su etiología y el TAC de abdomen y pelvis reveló yeyuno-ileitis compatible con gastroenteritis, cuadro que cedió tras un mes de dieta y ciprofloxacino.

Previo al alta, inició bruscamente disnea, de-saturación, taquipnea, taquicardia, fiebre de 37,5°, leucocitosis de 38.100/ μ L, proteína C reactiva (PCR) de 99,6 mg/L (VN < 10), velocidad de sedimentación de 64 mm/h, hematocrito de 27,6%, hemoglobina 8,5 g/dL y una relación PaO₂/FiO₂ (PaFi) de 148. Se descartó tromboembolismo pulmonar (TEP), sin embargo, el angio-TAC y la radiografía de tórax mostraron neumonía multilobar en lóbulo superior derecho e inferior izquierdo con derrame pleural (DP) derecho (Figura 1B). Fue inicialmente tratada con piperacilina-tazobac-

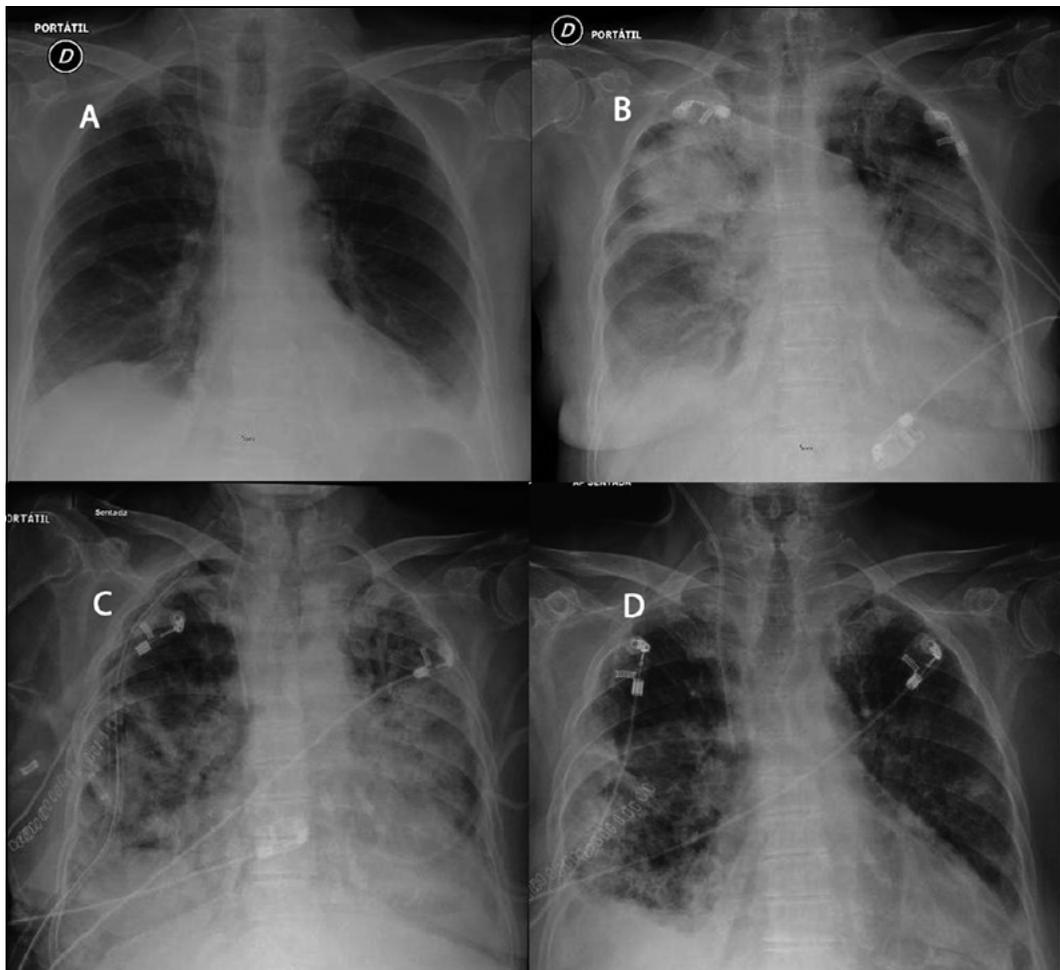


Figura 1. **A.** Radiografía tomada poco después del ingreso donde aún no hay lesiones parenquimatosas y sólo existe un leve derrame pleural izquierdo; **B.** Imagen tomada al comienzo del cuadro de neumonía. Revela condensación extensa multifocal en el lóbulo superior derecho e inferior izquierdo; **C.** Radiografía tomada el primer día de terapia esteroideal. Se observan infiltrados mixtos, predominando la condensación en zonas perihiliares basales y en el lado izquierdo; **D.** Radiografía tomada al octavo día de terapia esteroideal, apreciándose una significativa regresión del compromiso perihiliar y basal en ambas bases.

tam. Los hemocultivos, baciloscopias, búsqueda de virus respiratorios y los antígenos urinarios para neumococo y legionella, resultaron negativos. El estudio del DP mostró un exudado polimorfonuclear, con valores de adenosina deaminasa (ADA) y pH normales. Requirió ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y evolucionó con parámetros inflamatorios elevados, por lo que al décimo día se amplió el espectro a imipenem y vancomicina. Se realizó fibrobroncoscopia, macroscópicamente normal, y el lavado broncoalveolar (LBA) fue negativo (baciloscopias, PCR para *Mycobacterium tu-*

berculosis, cultivo bacteriológico, cultivo de Koch y hongos). La biopsia transbronquial informó "hallazgos inespecíficos". El factor reumatoideo (FR), los anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y antigenemia para citomegalovirus (CMV) resultaron negativos. Tras una mejoría parcial de 4 días, recurrió la fiebre y presentó deterioro respiratorio severo, por lo que se sospechó sobreinfección bacteriana y se indicó colistín sin respuesta. Debido al deterioro clínico, se decidió realizar biopsia pulmonar por toracotomía que reveló un daño alveolar difuso y hallazgos compatibles con COP (Figura 2). Se inició metilprednisolona (500 mg) y luego prednisona 1 mg/kg/día, con lo que se observó respuesta favorable en 7 días, objetivada con el retiro de la VMNI, normalización de la relación PaFi, PCR, leucocitosis y los infiltrados radiológicos (Figuras 1 y 3). Una semana más tarde, evolucionando en buenas condiciones, falleció súbitamente sin causa demostrada.

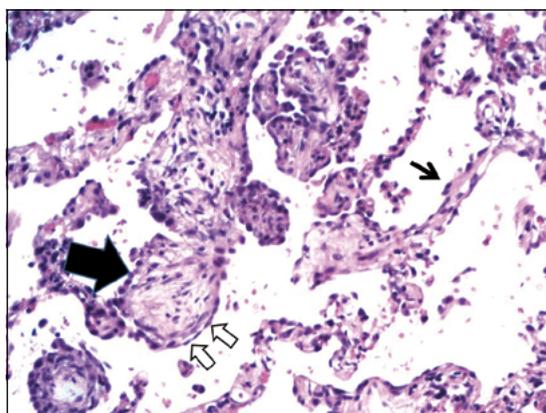


Figura 2. Masa organizada de tejido granulatorio (Cuerpo de Masson) al interior de un alvéolo (flecha negra). Arquitectura alveolar conservada (flechas blancas). Tinción hematoxilina y eosina, aumento 40X.

Discusión

Tras el inicio de terapia antibiótica en pacientes con neumonía, tienden a disminuir la fiebre, leucocitosis y la PCR, entre el tercer y quinto día, los crépitos a la semana y las alteraciones radiográficas luego de 4 semanas⁵. Diversos factores, tales como la edad, comorbilidades, el agente etiológico y la gravedad del cuadro pueden prolongar su resolución sin necesariamente tener una conno-

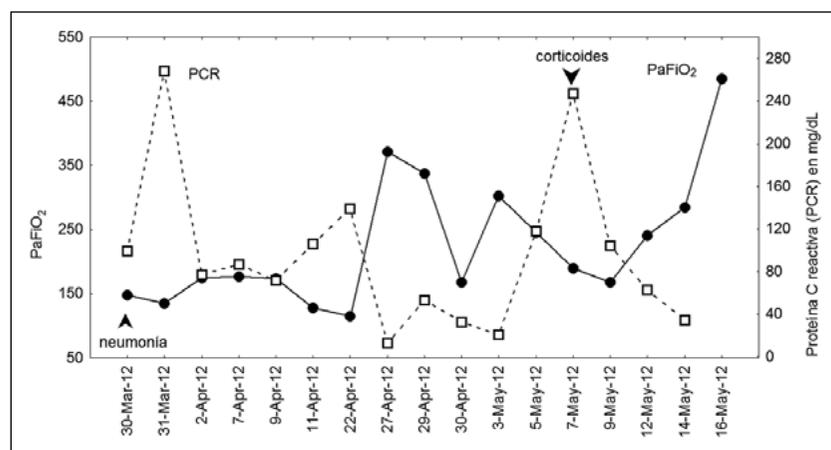


Figura 3. Descripción temporal eventos del caso presentado. La escala de tiempo no está ajustada. PaFiO₂: relación PaO₂/FiO₂.

tación patológica. Se ha reportado que 90% de los infiltrados pulmonares desaparece a las 4 semanas post tratamiento en los menores de 50 años, pero sólo 30% en los mayores de 50 años⁶. A su vez, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el alcoholismo, enfermedades neurológicas, cardiopatías, enfermedad renal crónica, neoplasias, diabetes mellitus o las inmunodeficiencias pueden enlentecer la resolución del cuadro^{7,8}. Asimismo, existe variabilidad en la respuesta según el agente, con una resolución radiológica más acelerada en caso de neumonía neumocócica respecto a otros agentes como *Legionella sp.* y *Staphylococcus aureus*⁹.

La paciente tuvo un cuadro de NNRT según los criterios de la *American Thoracic Society* ya que no logró estabilidad clínica a las 72 h de diagnóstico y tratamiento¹⁰. Una detallada anamnesis y un examen físico minucioso son fundamentales para el enfrentamiento inicial en estos casos. Se debe además, revisar y completar el estudio microbiológico y realizar un control imagenológico¹¹.

En el enfrentamiento de una NNRT se deben considerar tanto causas infecciosas como no infecciosas.

Dentro de las causas infecciosas se describen trastornos farmacocinéticos por dosis subóptimas, interacciones con otras drogas, selección de compuestos de baja penetración al parénquima pulmonar, presencia de colecciones, agentes comunitarios resistentes tales como neumococo o *S. aureus*¹² y bacterias nosocomiales resistentes. En esta paciente, la aparición tardía del cuadro sugirió la participación de este tipo de microorganismos, lo que explica los sucesivos esquemas antibióticos empíricos utilizados. Tampoco se demostró la presencia de otros agentes como *Mycobacterium tuberculosis* asociado a pacientes de edad avanzada o inmunosuprimidos¹³, o de *Legionella pneumophila*, de importancia en pacientes graves, mayores de 40 años, inmunosuprimidos o sin respuesta a beta-lactámicos¹⁴. La posibilidad de agentes asociados a inmunosupresión por infección VIH se descartó por el test respectivo y el estudio para CMV también fue negativo.

Las causas no infecciosas de NNRT ocupan entre 16% y 50% e incluyen TEP, neoplasias, vasculitis, sarcoidosis, toxicidad por drogas y neumonía criptogénica organizada^{15,16}.

Múltiples fármacos se asocian a daño pulmonar y su diagnóstico es complejo por la gran variedad de patrones radiológicos^{17,18}. Ninguno de

los fármacos usados por la paciente reporta una asociación frecuente¹⁹. Los estudios reumatológicos resultaron negativos y no había un cuadro clínico compatible con enfermedades del mesénquima. Se descartó TEP mediante angio-TAC y no hubo evidencias de neoplasias en los estudios de imágenes, procedimientos invasivos y biopsias.

Fibrobroncoscopia en NNRT y estudio histológico

Se recomienda no retrasar la fibrobroncoscopia con LBA y biopsia transbronquial ya que es un examen relativamente seguro que identifica lesiones endoluminales, tapones mucosos, y además permite realizar estudios microbiológicos e histopatológicos. La biopsia transbronquial, pese a tener una baja sensibilidad, posee una alta especificidad y puede ser útil en el diagnóstico de enfermedades pulmonares difusas²⁰.

Un estudio en 53 pacientes sin mejoría tras 72 h de terapia, mostró que el LBA originó un cambio en la terapia en la mayoría de los pacientes y tuvo una tendencia a una menor mortalidad²¹. Previamente, Feinsilver y cols estudiaron mediante fibrobroncoscopia a pacientes con un mínimo de 7 días de terapia antibiótica y observaron que fue diagnóstica en 33%. Además, en aquellos pacientes en que se llegó al diagnóstico, 86% fue mediante este método y tuvo un mayor beneficio en menores de 55 años, no fumadores y con infiltrados multilobares¹⁶. Su utilidad diagnóstica y seguridad ha sido reproducida²². Pese a lo anterior, la biopsia transbronquial mostró hallazgos inespecíficos, lo que es consistente con 64% y 86% de sensibilidad y especificidad reportada, respectivamente²³.

Neumonía criptogénica organizada

Corresponde a la forma idiopática de la neumonía en organización y, a diferencia del caso expuesto, afecta predominantemente entre los 50 y 70 años^{24,25}, sin embargo, existen casos reportados en pacientes de edad avanzada^{26,27}. No tiene diferencias por género y puede presentar fiebre, disnea, tos, crépitos inspiratorios de evolución aguda o subaguda^{28,29}.

El derrame pleural se describe hasta en 22% de los casos, suele ser de pequeña a moderada cuantía³⁰ y se asocia a neumonía en organización de causa secundaria (neoplasias y mesenquimopatías)²⁵. Lo anterior podría explicarse en la diferente respuesta histopatológica ante una injuria

pulmonar existente entre COP y neumonía en organización de otro origen³¹.

Histopatológicamente se caracteriza por la presencia de masas organizadas de tejido granuloso en alvéolos (Cuerpos de Masson), infiltración de las paredes alveolares con células inflamatorias crónicas y preservación de la arquitectura alveolar (Figura 2)²³.

El TAC de tórax es de gran utilidad en una NNRT. La sospecha de COP en el caso expuesto surgió principalmente de imágenes de consolidación multifocal (Figura 1), la búsqueda negativa de etiologías infecciosas y la falta de respuesta a diferentes esquemas antimicrobianos. El patrón de consolidación periférico y bilateral, junto con el vidrio esmerilado y el patrón migratorio son los más reportados^{25,32}. Este último posee baja sensibilidad siendo observado entre 11,5% y 27% y se ha descrito en otras patologías^{29,32,33}. El hallazgo del halo reverso no fue visto en este paciente, considerado de mayor especificidad³⁴⁻³⁷.

Como ha sido mencionado, el estudio de imágenes es poco específico, por lo que el estudio histológico es generalmente requerido para el diagnóstico definitivo.

La importancia de demostrar una COP radica en su buena respuesta al tratamiento corticoidal, el que, sin embargo, no está exento de efectos adversos y existe entre 9-56% de recaídas^{24,38}.

En 12 estudios, con un total de 160 pacientes, se observó respuesta completa a glucocorticoides en 60% y parcial en 27% de los casos. Sólo 14% fue refractario al tratamiento²⁵.

En este caso no se logró determinar la causa de muerte, sin existir relación temporal con los procedimientos invasivos realizados. Tampoco existen elementos suficientes para asociar el uso de corticoides con el desenlace fatal.

En conclusión, este caso ilustra como la NNRT puede presentarse en algunos pacientes, incluso de edad avanzada, y requiere de varios exámenes y procedimientos, incluyendo biopsia pulmonar.

Referencias

1. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villascargas JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59 (11): 960-5.
2. Rosón B, Carratalà J, Fernández-SabéN, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164 (5): 502-8.
3. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Mirsaedi M, Allen M, Moffett BK, et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2008; 134 (5): 955-62.
4. Cordier J-F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28 (2): 422-46.
5. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1999; 279 (18): 1452-7.
6. Fein AM. Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (4): 726-9.
7. El Solh AA, Aquilina AT, Gunen H, Ramadan F. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (2): 224-9.
8. Jayaprakash B, Varkey V, Anithakumari K. Etiology and clinical outcome of non-resolving pneumonia in a tertiary care centre. *J Assoc Physicians India* 2012; 60: 98-101.
9. Jay SJ, Johanson WG Jr, Pierce AK. The radiographic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975; 293 (16): 798-801.
10. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2: S27-72.
11. Menéndez R, Perpiñá M, Torres A. Evaluation of non-resolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003; 18 (2): 103-11.
12. Silva F, Cifuentes M, Pinto C. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (1): 19-27.
13. Morgado A, Köhnenkamp R, Navarrete P, García P, Balcells ME. Perfil clínico y epidemiológico de los casos de tuberculosis atendidos en una red de salud universitaria en Santiago de Chile entre los años 2000-2010. *Rev Med Chile* 2012; 140 (7): 853-8.
14. Arancibia F, Cortés CP, Valdez M, Cerda J, Hernández A, Soto L, et al. Importance of *Legionella pneumophila* in the etiology of severe community-acquired pneumonia in Santiago, Chile. Disponible en: <http://journal.pu>

- blications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1697018. [Consultado el 20 de julio de 2013].
15. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (1): 154-60.
 16. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990; 98 (6): 1322-6.
 17. Cleverley JR, Screaton NJ, Hiorns MP, Flint JD, Müller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 2002; 57 (4): 292-9.
 18. Flieder DB, Travis WD. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25 (1): 37-46.
 19. Foucher P, Camus Ph. Pneumotox. Disponible en: <http://www.pneumotox.com>. [Consultado el 23 de mayo de 2013].
 20. Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Ryu JH, Nanni O, Scarpi E, et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern. *Respir Res* 2012; 13: 96.
 21. Pereira-Gomes JC, Pedreira Jr WL, Tadeu Velasco I. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000; 118 (6): 1739-46.
 22. Chaudhuri AD, Mukherjee S, Nandi S, Bhuniya S, Tapparadar SR, Saha M. A study on non-resolving pneumonia with special reference to role of fiberoptic bronchoscopy. *Lung India* 2013; 30 (1): 27-32.
 23. 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; 9 (12): 2513-6.
 24. Gil J, García R, Aranda I, Romero S. Idiopathic Organizing Pneumonia: A Relapsing Disease. *Respiration* 2007; 74: 624-31.
 25. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Sharma D, Weibel SB, Kane GC. Clinical and radiologic distinctions between secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Care* 2009; 54 (8): 1028-32.
 26. Kenealy H, Green G. Cryptogenic organising pneumonia in a 92 year old. *N Z Med J* 2008 17; 121 (1284): 81-3.
 27. Pallás LA, Rodríguez L. Cryptogenic pneumonia organized in the elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009; 44 (3): 167-8.
 28. Gudmundsson G, Sveinsson O, Isaksson HJ, Jonsson S, Frodadottir H, et al. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. *Thorax* 2006; 61 (9): 805-8.
 29. Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G, Schiattone ML, Burzi M, Rossi A, et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir Med* 2000; 94 (7): 702-8.
 30. Shi JH, Xu WB, Liu HR, Zhu YJ, Cao B, Chen Y, et al. Clinicopathologic features of 18 cases of cryptogenic organizing pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2006; 29 (3): 167-70.
 31. Ranzani OT, Parra ER, Fernezlian SM, Capelozzi VL. Intraluminal plugs idiopathic and secondary organizing pneumonia: repair or remodelling? *Histopathology* 2007; 51 (5): 622-30.
 32. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and Secondary Organizing Pneumonia: Clinical Presentation, Radiographic Findings, Treatment Response, and Prognosis. *Chest* 2011; 139 (4): 893-900.
 33. Oymak FS, Demirbaş HM, Mavili E, Akgun H, Gulmez I, Demir R, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005; 72 (3): 254-62.
 34. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *Am J Roentgenol* 2003; 180 (5): 1251-4.
 35. Marchiori E, Zanetti G, Irion KL, Nobre LF, Hochhegger B, Mançano AD, et al. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differentiation from cryptogenic organizing pneumonia. *Am J Roentgenol* 2011; 197 (6): 1324-7.
 36. Marchiori E, Marom EM, Zanetti G, Hochhegger B, Irion KL, Godoy MC. Reversed halo sign in invasive fungal infections: criteria for differentiation from organizing pneumonia. *Chest* 2012; 142 (6): 1469-73.
 37. Casullo J, Semionov A. Reversed halo sign in acute pulmonary embolism and infarction. *Acta Radiol* 2013; 54 (5): 505-10.
 38. Yamamoto MY, Ina Y, Kitaichi M, Harasawa M, Tamura M. Clinical features of BOOP in Japan. *Chest* 1992; 102: 21S-25S. 41.