INFORME DE CASO

NEUMONÍA ORGANIZATIVA Y SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO: ¿ASOCIACIÓN CASUAL O CAUSAL?

Neumonología, infectología

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA
ISSN 1515-3460
Buenos Aires
Zapatero MJ, Berger C, Criniti JM y col. Neumonía organizativa y síndrome hemofagocítico: ¿asociación casual o causal? *Rev Arg Med* 2016;4(10):102-5

Recibido: 6 de junio de 2016.
Aceptado: 11 de julio de 2016.

Servicio de Clínica Médica, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA
Hugo Catalano. Av. Pueyrredón 1640, C1118AAT, CABA, Argentina. Tel.: (+5411) 4827-7000. Correo electrónico: hugoncatalano@gmail.com

ORGANIZING PNEUMONIA AND HEMOFAGOCITIC SYNDROME. A CAUSAL OR A COINCIDENTAL RELATIONSHIP?

María Juliana Zapatero, Cintia Berger, Juan Martín Criniti, Federico Popoff, Ariel Izcovich, Francisco Abelenda, Carlos González Malla, Hugo Norberto Catalano

Resumen

La neumonía organizativa es una enfermedad intersticial que afecta a bronquiolos respiratorios y paredes alveolares de causa primaria o secundaria a infecciones, colagenopatías o neoplasias. Se presenta frecuentemente con tos no productiva y disnea. El síndrome hemofagocítico es causado por excesiva activación inmunológica que, a su vez, puede ser primaria o secundaria. Se presenta como síndrome febril asociado a hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías. Ambas entidades presentan síntomas inespecíficos, por lo que su diagnóstico representa un desafío para el médico tratante.

Palabras clave: Neumonía organizativa, síndrome hemofagocítico.

Abstract

Organizing pneumonia is an interstitial disease affecting respiratory bronchioles and alveolar walls. It may be a cause or a consequence of infections, malignancies or collagenopathies. It often presents with nonproductive cough and dyspnea. Hemophagocytic syndrome is caused by excessive immune activation that, in turn, can be primary or secondary. It presents as a febrile syndrome associated with hepatomegaly, splenomegaly, and lymphadenopathy. Both conditions present with nonspecific symptoms, so diagnosis poses a challenge for the treating physician.

Key words. *Organizing pneumonia, hemophagocytic syndrome.*

Introducción

La neumonía organizativa (NO) es una enfermedad pulmonar intersticial difusa que afecta los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y las paredes alveolares (1). Se produce por una lesión del epitelio alveolar que provoca fuga de proteínas plasmáticas, reclutamiento de fibroblastos y la formación de fibrina dentro del alveolo que evoluciona a lesiones fibróticas. Puede ser causa o consecuencia de infecciones (viral o bacteriana), colagenopatías, neoplasias o drogas (amiodarona, cocaína). Su comienzo suele darse en la quinta o sexta década de vida, con similar afectación en varones y mujeres (2,3). Se identificaron como factores de mal pronóstico la edad avanzada y, en la inmunohistoquímica de las lesiones, la presencia de colágeno III (1). La asociación de la NO con el tabaquismo activo o previo es un aspecto controvertido, ya que algunos estudios lo consideran factor de mal pronóstico (1), mientras que otros no encontraron asociación (3-5). La sospecha de NO se establece a partir de un conjunto de manifestaciones clínicas, alteraciones analíticas y datos de función pulmonar (3). En cuanto a la presentación clínica, suelen observarse síntomas poco específicos como tos persistente no productiva, disnea, fiebre y astenia generalizada. No hay pruebas de laboratorio específicas y existen múltiples patrones radiográficos; los tres más frecuentes son las opacidades alveolares múltiples, la opacidad focal aislada y la afectación intersticial conocida como patrón infiltrativo, que es el de peor pronóstico (3). Se puede realizar tomografía computarizada (TC), lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial para diagnóstico de certeza histopatológico. En

general, se presenta como una infección pulmonar con curso tórpido y refractario a tratamiento. Los diagnósticos diferenciales por considerar son la neumonía intersticial idiopática, la neumonía eosinofílica crónica, la neumonitis por hipersensibilidad y el daño alveolar difuso. Como tratamiento suelen administrarse glucocorticoides, y la duración depende de la gravedad de los síntomas y del deterioro de la función pulmonar en la presentación. Un estudio evidenció que factores como la edad menor a 38 años y la falta de antecedentes de tabaquismo originan buen pronóstico debido a la favorable respuesta al tratamiento con glucocorticoides (1). Para pacientes que no responden al tratamiento con glucocorticoides sistémicos o se presentan con enfermedad fulminante inicial, se sugiere incorporar un segundo agente inmunosupresor, como ciclofosfamida o ciclosporina (6,7).

Por otra parte, el síndrome hemofagocítico es una entidad relativamente nueva, descripta por primera vez hace aproximadamente 60 años (8), y potencialmente mortal, producida por una activación excesiva del sistema inmune (9) (Figura). Este síndrome puede ser causa, determinado por mutaciones genéticas, o consecuencia de infecciones (especialmente virales), enfermedades autoinmunes (sobre todo artritis idiopática juvenil) o neoplasias (en especial linfomas y leucemias) (10). Se produce una alteración en la actividad de macrófagos y linfocitos (*downregulation*) que genera excesiva activación de estos, con exceso de producción de citoquinas y la consecuente destrucción tisular (11). Es más frecuente en la población pediátrica, sin diferencias con respecto al sexo, mientras que en los adultos es más frecuente en varones (12).

Con respecto a su presentación clínica, se observa hepatomegalia, adenopatías, síntomas neurológicos como convulsiones o encefalitis y exantema como signos más frecuentes (8). Los hallazgos en exámenes complementarios más comunes son citopenias (anemia y trombocitopenia) (14), elevación de la ferritina sérica de más de 2950 ng/ml (8) y elevación de las transaminasas por lo menos tres veces por encima del valor normal (13). Para el diagnóstico del síndrome hemofagocítico es necesario un alto índice de sospecha, por su presentación clínica poco específica. Se han definido criterios clínicos (HLH-2004) que originalmente se aplicaron a la población pediátrica, pero que actualmente se extrapolan a la población adulta (14) (Tabla).

Debido a su alta mortalidad, no se debe retrasar el tratamiento a la espera de los resultados de las pruebas especializadas incluidas en los criterios HLH-2004. El objetivo del tratamiento para los pacientes con este síndrome es suprimir la inflamación potencialmente mortal mediante la destrucción de las células inmunes. Con este propósito se utilizan tratamientos semanales de dexametasona, etopósido y ciclosporina. Cuando el cuadro es provocado por una infección aguda o una enfermedad reumatológica, se debe tratar ese disparador, ya que puede eliminar el estímulo para la activación inmune.

El caso

Paciente de sexo masculino de 65 años de edad, con antecedentes de tabaquismo, insuficiencia renal crónica de causa no filiada y trasplante renal de donante cadavérico efectuado en enero de 2014. Consultó al servicio de emergencias por presentar disnea de clase funcional II-III de tres días de evolución, asociada a equivalentes febriles, sudoración nocturna y tos no productiva. Se solicitó TC de tórax, que evidenció infiltrados en vidrio esmerilado de distribución parcheada bilaterales, por lo que comenzó tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam y ganciclovir, y se suspendió la administración de inmunosupresores. Se indicó realizar un BAL por

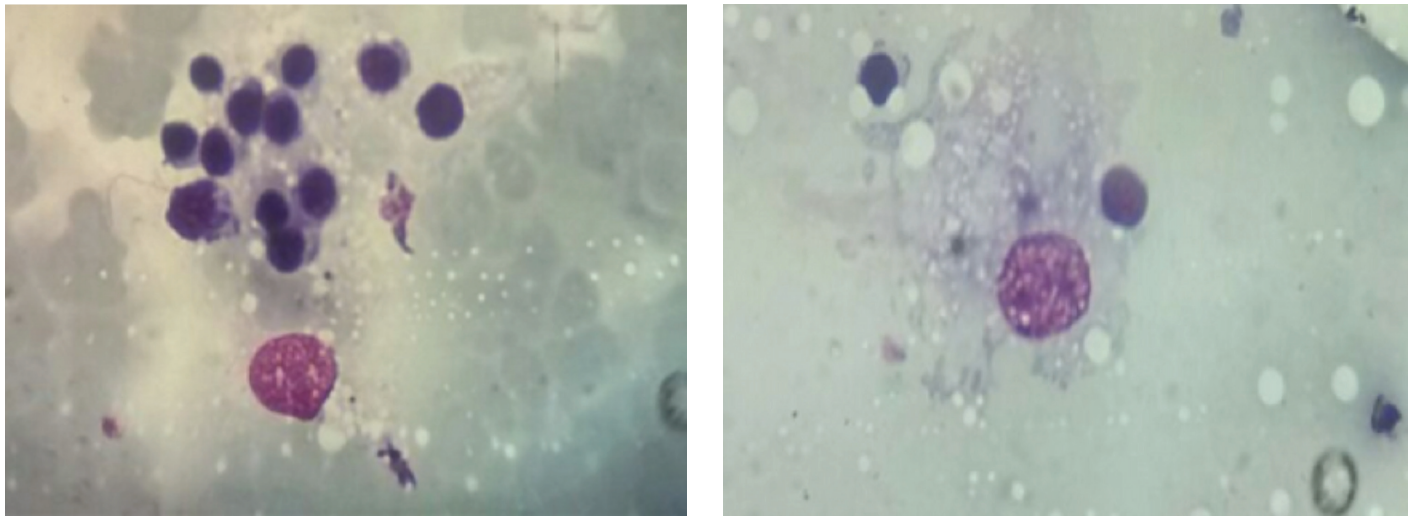


Figura. Proceso de hemofagocitosis en punción de médula ósea del caso expuesto en el desarrollo.

TABLA. CRITERIOS DE HLH-04 PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

Para diagnosticar síndrome hemofagocítico se deben cumplir por lo menos cinco de los siguientes criterios:
Fiebre ≥38,5 °C
Esplenomegalia
Citopenias con al menos 2 de las siguientes · Hemoglobina <9 g/dl · Plaquetas <100.000/microl · Recuento absoluto de neutrófilos <1000/microl
Hipertrigliceridemia >265 mg/dl o hipofibrinogenemia <150 mg/dl
Hemofagocitosis en punción de médula ósea, bazo, hígado o nódulo linfático
Disminución de la actividad de células *natural killer*
Ferritina >500 ng/ml
Elevación (de 2 desvíos estándar) del receptor soluble CD25

sospecha de neumonía en paciente inmunosuprimido. Continuó con piperacilina-tazobactam, claritromicina y ganciclovir. Posteriormente, se desescaló antibiótico a amoxicilina-ácido clavulánico por no presentar relevamientos en cultivos. Evolucionó con sudoración, disnea y esputo hemoptoico, por lo que se solicitó una nueva TC de tórax, que evidenció progresión de infiltrados en cuatro cuadrantes y nuevo BAL sin rescate. Se realizó una espirometría, que reveló enfermedad restrictiva moderada (volumen espiratorio forzado del primer segundo del 50% y capacidad vital forzada de 50%) y capacidad de difusión del monóxido de carbono con caída grave. Se mantuvo el mismo esquema de tratamiento y se cumplieron ocho días de amoxicilina-ácido clavulánico y diez días de claritromicina y ganciclovir, que se suspendió por una reacción en cadena de la polimerasa (RCP) negativa para herpes 6 y células sin inclusiones virales para citomegalovirus (CMV). Evolucionó con nuevos registros febriles, taquicardia y taquipnea con mecánica ventilatoria regular. Se solicitó análisis de laboratorio, que evidenciaron ferritina elevada, hipoalbuminemia, pancitopenia, deterioro de la función renal, cultivos y PAMO con diagnóstico presuntivo de hemofagocitosis. Se realizó biopsia guiada por cirugía torácica asistida por video y se decidió su pase a unidad cerrada. Mediante hemocultivos, urocultivo y PAMO, se rescató *Klebsiella* productora de betalactamasas de espectro extendido, y se completaron diez días de tratamiento con imipenem. La anatomía patológica de pulmón evidenció NO, por lo que se inició tratamiento con corticoides. Tuvo registros de hipotensión, por lo que se decidió realizar un nuevo BAL con desarrollo de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, *Aspergillus flavus* y duplicación de la carga viral de CMV. Se indicó colisitina, meropenem, voriconazol y ganciclovir. Hubo paro cardiorrespiratorio, se realizaron maniobras de reanimación durante dos minutos, con recuperación. Se comenzó asistencia respiratoria mecánica. Presentó insuficiencia respiratoria refractaria con síndrome de dificultad respiratoria grave en contexto de shock séptico de foco pulmonar. Evolucionó con falla multiorgánica y oligoanuria, sin respuesta a tratamiento, y se produjo el óbito.

Discusión

El diagnóstico etiológico de dos entidades poco comunes, y que generalmente no se presentan en conjunto fue, en el paciente presentado, un verdadero desafío diagnóstico.

En la neumonía organizativa es muy frecuente la respuesta favorable al tratamiento corticoide, de hasta un 80% en algunas cohortes (1). Se han publicado pocos casos de formas con progresión rápida (15). En el caso del paciente consideramos que su evolución tórpida se debe a los múltiples factores de mal pronóstico que presentaba, como patrón infiltrativo en imágenes, antecedentes de tabaquismo y edad mayor a 38 años, condiciones que determinan una respuesta errática al tratamiento corticoide (1).

Por otro lado, la etiología del síndrome hemofagocítico constituye el factor pronóstico más importante, y los relacionados con infecciones son los que conllevan peor pronóstico, seguidos de las causas oncológicas (16). Otros factores de mal pronóstico son la edad mayor a 65 años y la hipoalbuminemia, con una supervivencia promedio de dos meses para aquellos que presentan ambas condiciones (17).

En conclusión, tanto la neumonía organizativa como el síndrome hemofagocítico pueden presentarse como secundarios a infecciones, por lo que creemos que en el paciente del caso presentado esta fue la asociación que motivó la presencia simultánea de ambas entidades. En el paciente se realizaron relevamientos tanto virales como bacterianos. De los obtenidos se puede mencionar como posibles etiologías el CMV o la *Klebsiella* productora de betalactamasas de espectro extendido. RAM

Referencias bibliográficas

1. Pardo J, Panizo A, Sola I, et al. Prognostic value of clinical, morphologic, and immunohistochemical factors in patients with bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. *Hum Pathol* 2013;44:718-24
2. Oymak FS, Demirbaş HM, Mavili E, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005;72:254
3. Utrilla Contreras C, Fernández-Velilla Peña M y col. Patrones radiológicos en la aproximación diagnóstica a la neumonía organizativa. *Rev Clin Esp* 2014;214(5):258-65
4. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152
5. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:201
6. Purcell S, Bourke J, Marshall S. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1997;91:175-7
7. Lee J, Cha SI, Park TI, et al. Adjunctive effects of cyclosporine and macrolide in rapidly progressive cryptogenic organizing. *Intern Med* 2011;50:475-9
8. Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118:4577
9. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012;63:233-46
10. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:178-83
11. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:S82
12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383:1503
13. Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:424
14. ClinicalTrials.gov. Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00426101. Acceso: 18 de octubre de 2016
15. Epler GR. Heterogeneity of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:93-7
16. Otrock Z, Eby C. Clinical characteristics, prognostic factors and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Amer J Hematol* (doi: 10.1002/ajh.23911)
17. Parikh S, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2014;89(4):484-92