

Bronquiolitis obliterante

Bronkiolitis obliterantea

E. G. Pérez-Yarza*, M. González-Alciturri**, J. González Ruiz*, J. Mintegui*

*Sección de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Aránzazu. San Sebastián. **Instituto Social de la Marina. Santander.

Correspondencia Dr. E. G. Pérez-Yarza. Sección de Neumología Infantil. Hospital Aránzazu. Apartado de Correos 477. 20080 San Sebastián

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis y la bronquiolitis obliterante (BO) son enfermedades de la pequeña vía aérea, caracterizadas por inflamación y obstrucción de los bronquiolos. Las diferencias epidemiológicas y clínicas entre ambos procesos son notables: la bronquiolitis es una enfermedad de prevalencia elevada y clínica aguda, mientras que la BO es una enfermedad poco común y de clínica subaguda o crónica.

Las diferencias, en cuanto a la etiología, son menores. Desde los estudios clásicos de Glezen (1971)⁽¹⁾ y Henderson (1979)⁽²⁾, la bronquiolitis, en menores de dos años, se relaciona etiológicamente con los siguientes agentes infecciosos: virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza tipos 1-3, adenovirus, influenza A y B, y *Mycoplasma pneumoniae*. En la bronquiolitis obliterante en lactantes y niños se han reconocido como agentes causales el virus del sarampión, la *Bordetella pertussis*, el *Mycoplasma pneumoniae* y el virus influenza A. Destacan, por su mayor frecuencia, los adenovirus tipos 3, 7 y 21⁽³⁾. En cambio, en el adulto, los agentes infecciosos se asocian poco con la BO. Se han comunicado, en casos esporádicos, los siguientes^(4,5): *Nocardia asteroides*, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, *Cryptococcus neoformans*, sarampión, tos ferina, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp. y *Pneumocystis carinii*.

En los últimos años se han descrito y se consideran grupo de riesgo para la BO, las enfermedades oncológicas infantiles^(6,7) y los receptores de médula ósea⁽⁸⁾. Estos últimos pueden desarrollar BO el 11% de los mismos. También se ha descrito en el 50% de los trasplantados de pulmón o de corazón-pulmón⁽⁹⁾. Diversos agentes infecciosos se han identificado en estos grupos, aunque sólo en el 10-25% de estos casos: virus herpes simple, citomegalovirus, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium chelonae*, virus respi-

torio sincitial y parainfluenzae 3. Es probable que en estos casos la infección participe en la patogenia de la BO posttransplante de órganos, aunque este proceso parece deberse a una compleja interacción en la reacción de rechazo del injerto (Penn y Liu, 1993)⁽¹⁰⁾. También se han descrito casos de BO ligados a otras patologías, como son la hipogammaglobulinemia⁽¹¹⁾ y la artritis reumatoide⁽¹²⁾.

Recientemente hemos asistido a un nuevo caso de bronquiolitis obliterante, cuyo diagnóstico puede ser de utilidad como enseñanza y conocimiento general de esta enfermedad, que aunque infrecuente no es excepcional.

CASO CLÍNICO

F.J.J. Hª n° 520614.

Motivo de consulta. Varón de 3 años y 11 meses de edad, remitido por el Servicio de Cirugía Infantil del H. Aránzazu, para estudio de asma severa.

Antecedentes familiares:

- Consanguinidad (primos).
- Abuela paterna y dos tías paternas, asma.
- Hermana, éxitus a los 4 meses de edad (diagnóstico anatomo-patológico, bronconeumonía bilateral).
- Hermano, éxitus en el período neonatal (síndrome de Patau).
- Hermano, éxitus en el período neonatal (síndrome polimalformativo con cardiopatía congénita severa).
- Una hermana, hipotiroidismo congénito y rinitis alérgica extrínseca.

Antecedentes personales:

- Vomitador desde el período neonatal.
- Bronquiolitis a los 3 meses de edad, requiriendo ingreso hospitalario.

- Cuadro de insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia, a los 10 meses, catalogado de bronquitis asmática. Ventilación mecánica durante 3 días. Reingresa en tres ocasiones, en los dos meses siguientes, por igual motivo.
- A los 12 meses es diagnosticado de reflujo gastroesofágico (pH-metría de 24 horas, manometría y biopsia esofágica, patológicas) y se practica funduplicatura de Toupet, presentando en el postoperatorio inmediato un episodio de fallo respiratorio agudo que precisa ventilación mecánica durante 10 días.
- Entre los 12 y 24 meses de edad, requiere numerosos ingresos y asistencias de urgencia por cuadros etiquetados como bronquitis aguda o reagudizaciones de asma.

Enfermedad actual. Ha sido diagnosticado de asma severa, que debuta a los 3 meses de edad, requiriendo múltiples ingresos hospitalarios y asistencias de urgencia. Durante los últimos 6-8 meses está tratado con budesonida (200 µg/12 horas) y terbutalina (750 µg/12 horas) inhaladas con cámara espaciadora (Nebuhaler®), observándose una mejoría clínica en comparación a las épocas anteriores. La situación actual es la siguiente:

- no puede correr, porque le produce dificultad respiratoria junto con tos y ruidos en el pecho,
- dificultad respiratoria en reposo,
- tos continua, productiva, accesual, diurna,
- tos nocturna, accesual, con interrupción del sueño,
- tos matutina, accesual, que mejora con la administración de terbutalina.

Exploración física. Peso p-26, talla p-50. Afectación moderada del estado general. FC 92/min. FR 55/min. Taquipnea.



Figura 1. Radiografía de tórax. Marcado aumento de volumen del pulmón derecho con desplazamiento mediastínico.

Aleteo nasal. Tiraje supraesternal, subcostal e intercostal. Disnea espiratoria. Coloración normal de piel y mucosas. Cicatriz de laparotomía media. AC: normal. AR: hipoventilación marcada en hemitórax izquierdo, planos anterior y posterior. Sibilancias bilaterales de predominio en hemitórax derecho. Resto de exploración física, sin datos de interés.

Exámenes complementarios

1. Radiografía de tórax (p-2). Atrapamiento aéreo en pulmón derecho, masivo, con desplazamiento del mediastino a la iz-

quierda. No se observan imágenes atelectásicas o de ocupación (Fig. 1).

2. **Análítica general** Hemograma, ionograma, test del sudor, inmunoglobulinas y alfa-1 -AT: normales. Gasometría arterial (FiO₂ 0,21): pH 7,48; PCO₂ 24; BA 20; PaO₂ 89.
3. **Test de broncodilatación** (administración de 400 µg de salbutamol) (Tabla I).
4. **Gammagrafía pulmonar ventilación-perfusión** (22 MBq de Tc-99 m en aerosol y 148 MBq de microesferas de albúmina humana i.v.):
 - Severa alteración de la distribución

TABLA I

	Basal	Postsalbutamol
FC	92	123
PEF (L/min)	80	110
Rint (kPa/L/s)	1,72	0,62
StcO ₂ (%)	96	97

FC=frecuencia cardíaca. PEF=ápice de flujo espiratorio forzado. Rint=resistencias de la vía de la vía aérea, medida por interrupción (shutter único). StcO₂=saturación transcutánea de oxígeno (pulsioximetría).



Figura 2. RNM tórax. Vía de conducción aérea principal izquierda permeable.



Figura 3. TAC de tórax de alta resolución. Aumento de volumen del pulmón derecho, imágenes bilaterales de perfusión en mosaico con bronquiectasias en lóbulo medio.

del aerosol en ambos pulmones, con hipocaptación global del pulmón izquierdo que concentra el 16% (normal 45%), correspondiendo al pulmón derecho el 84% (normal 55%).

- También existe una clara alteración

en el reparto de la albúmina marcada en ambos pulmones, con hipocaptación del pulmón izquierdo que concentra el 23% de la actividad total (normal 45%), correspondiendo al pulmón derecho el 77% (normal 55%).

5. *Resonancia nuclear magnética de vía aérea:* Cortes coronales en T2 y axiales en T1 y T2. Se delimitan correctamente tráquea y ambos bronquios principales sin que se objetive ninguna alteración del calibre de los mismos (Fig. 2).
6. *TAC de parénquima pulmonar:* Pérdida generalizada de volumen en pulmón izquierdo. Existen imágenes de perfusión en mosaico (parénquima pulmonar atenuado y vasos agrandados) sobre todo en hemitórax derecho. Zonas de hipoperfusión con mayor radiolucencia en lóbulo inferior izquierdo, junto con algunas dilataciones bronquiales con engrosamientos peribronquiales. En lóbulo medio existe una zona de dilataciones bronquiales con engrosamientos peribronquiales y con hipolucencia alrededor de las mismas. Hallazgos compatibles con bronquiolitis obliterante (Fig. 3).
7. *Biopsia pulmonar:* Realizada sobre lóbulo inferior izquierdo. La muestra estudiada presenta fundamentalmente rotura de la mayoría de las paredes alveolares, dando lugar a enfisema, junto con un infiltrado inflamatorio leve a nivel de bronquiolos y una zona de fibrosis intersticial.

Juicio diagnóstico. En un principio, los hallazgos exploratorios (hipoventilación pulmonar izquierda y disminución de volumen pulmonar izquierdo) eran compatibles con una obstrucción intrínseca o extrínseca de la vía de conducción aérea a nivel de bronquio principal izquierdo. Esta sospecha se descartó al comprobar la normalidad de la vía aérea izquierda mediante la RNM. Los hallazgos del TAC pulmonar y los resultados anatomopatológicos son compatibles con bronquiolitis obliterante, proceso que este paciente posiblemente presentó en los primeros meses de vida.

Evolución. El tratamiento inicial se es-

tableció con glucocorticoides sistémicos, antibióticos y fisioterapia respiratoria. Presenta una hiperreactividad bronquial con tests de broncodilatación positivos, motivo por el que está tratado a largo plazo con glucocorticoides y salmeterol inhalados. La situación actual, tras 24 meses de control y tratamiento, es la siguiente:

- Clínicamente está asintomático y haciendo vida normal (juega y corre) y presentando una auscultación pulmonar dentro de los límites de la normalidad. La función pulmonar basal objetiva un aumento del volumen residual (VR + 150%) y de las resistencias de las vías aéreas (sRaw + 300%), parcialmente reversibles con broncodilatadores.
- En ocasiones (2-3 episodios/año) presenta cuadros febriles acompañados de expectoración purulenta e hipoventilación con crepitantes sobre todo en hemitórax izquierdo, sin traducción radiológica. Estos episodios se acompañan de aumento del VR (+ 316%) y de las resistencias de las vías aéreas (sRaw + 585%), y evolucionan favorablemente en corto plazo una vez instaurada la terapia antibiótica. Los cultivos de esputo han sido positivos a *Streptococcus pneumoniae* y *Hemophilus influenzae* tipo B.

COMENTARIOS

La bronquiolitis obliterante es una obstrucción cicatricial de la vía aérea, resultado de una amplia variedad de agentes lesivos, unos causales y otros asociados, como son determinados tóxicos (NO₂, SO₂, agentes de limpieza, cocaína), infecciones (adenovirus, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Neocardia*), conectivopatías (artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerodermia), trasplantes⁽¹³⁾. Los hallazgos anatomopatológicos mayores son la lesión y necrosis de la

vía aérea y de su epitelio de revestimiento. Los bronquios periféricos y los bronquiolos están ocupados por proyecciones hipertróficas de la mucosa y de la submucosa, con la consiguiente disminución de la luz⁽¹⁴⁾. La disminución crónica de la ventilación de las áreas afectas da lugar a disminución del flujo vascular, creándose zonas de aspecto hiperlucente (pulmón hiperlucente o síndrome de Swyer-James-McLeod) debido a la hipoperfusión e hiperinflación^(15,16). Se conoce poco de la epidemiología de la BO, debido a la baja incidencia en lactantes y niños. Como se ha comentado previamente, las infecciones respiratorias por adenovirus tipos 3, 7 y 21 pueden producir enfermedad respiratoria crónica severa de la pequeña vía aérea, expresión de la progresión de una bronquiolitis aguda a una BO, evento que sucede en aproximadamente un 1% de las mismas⁽¹⁷⁾. Otros autores han comunicado incidencias menores: dos casos de BO en 1.220 casos de bronquiolitis aguda, según Sung en 1992⁽¹⁸⁾. Se han identificado dos poblaciones de riesgo para la BO: los indios nativos de las regiones centrales del Canadá y la población polinesia de Nueva Zelanda⁽¹⁹⁾. Las razones que podrían explicar este riesgo no son conocidas, como tampoco se conoce que factores influyen en la progresión de la bronquiolitis aguda a la BO.

La fase aguda de la enfermedad es similar a cualquier proceso infeccioso de la pequeña vía aérea⁽²⁰⁾. En los casos de infección viral están presentes la fiebre, la tos y la taquipnea. En ocasiones se observan exantemas morbiliformes o eritemas no específicos similares a los observables en otras infecciones víricas. Los lactantes y niños pequeños que desarrollan BO con frecuencia debutan como enfermedad obstructiva severa de la pequeña vía aérea con fallo respiratorio agudo. En niños mayores y en adolescentes la lesión residual no es proporcional a la intensidad del cuadro res-

piratorio inicial que con frecuencia es una enfermedad respiratoria aguda leve (infección por *Mycoplasma pneumoniae*)

Los hallazgos radiológicos durante la fase aguda no son específicos. Varían, desde la presencia de atrapamiento aéreo con infiltraciones peribronquiales e intersticiales a imágenes de ocupación alveolar, junto con pérdidas de volumen alveolar difusas y bilaterales.

El diagnóstico de sospecha de BO se establece cuando los signos y síntomas respiratorios (tos persistente, disnea, sibilancias y estertores crepitantes localizados y anomalías radiográficas persistentes) se mantienen después de una infección pulmonar, predominantemente vírica, sobre todo en lactantes. La gammagrafía de ventilación-perfusión ayuda a localizar las áreas afectadas, y la TAC pulmonar confirma el diagnóstico al objetivar las imágenes de perfusión en mosaico⁽²¹⁾. La biopsia pulmonar puede ayudar a confirmar el diagnóstico; esta técnica tiene sus limitaciones ya que el fragmento pulmonar biopsiado puede corresponderse con un área de tejido normal, debido a la distribución irregular de las lesiones de la BO.

El pronóstico depende en gran medida de un diagnóstico precoz. Los niños con BO continúan teniendo síntomas y signos de obstrucción de la vía aérea de por vida. Los estudios de función pulmonar, como en nuestro caso, demuestran una obstrucción de la vía aérea de severidad variable y parcialmente reversible con broncodilatadores. Los pacientes más afectados pueden mostrar un patrón restrictivo debido a la fibrosis extensa. Como consecuencia de la alteración del aclaramiento mucociliar, la mayoría de los pacientes tienen broncorrea y presentan expectoración purulenta. La BO puede evolucionar hacia la fibrosis pulmonar o el EPOC. La respuesta terapéutica al inicio de la enfermedad, con glucocorticoides o drogas inmunosupresoras, no es con-

cluyente en sus resultados. El tratamiento en la fase de estado es sintomático.

En resumen, como afirma Calabria⁽²²⁾, es preciso controlar evolutivamente a los lactantes con infecciones pulmonares víricas severas, realizando los estudios funcionales oportunos que, junto con las técnicas de radiodiagnóstico, permitirán efectuar un diagnóstico precoz y así establecer el tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

- Glezen WP, Loda FA, Clyde WA, et al. Epidemiologic patterns of acute lower respiratory disease of children in a pediatric practice. *J Pediatr*1971; **78**: 397-406.
- Henderson FW, Clyde WA, Collier AM, et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr*1979; **95**: 183-190.
- Wohl ME, Chernick V. Bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis*1978; **118**: 759-781.
- Allen JN, Wewers MD. HIV-Associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest*1989; **96**: 197-198.
- Epler GR, Colby TV, McCloud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumoniae. *N Engl J Med*1985; **312**: 152-158.
- Helton KJ, Kuhn JP, Fletcher BD, Jenkins JJ, Parham DM. Bronchiolitis obliterans organizing pneumoniae (BOOP) in children with malignant diseases. *Pediatr Radiol*1992; **22**: 270-274.
- Noyes BE, Kurland G, Orensrein DM, Fricker FJ, Armitage JM. Experience with pediatric lung transplantation. *J Pediatr*1994; **124**: 261-268.
- Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA, et al. Small-airways disease in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Medicine*1987; **66**: 327-340.
- Theodore J, Starnes VA, Lewiston NJ. Obliterative bronchiolitis. *Clin Chest Med*1990; **11**: 309-321.
- Penn CC, Liu C. Bronchiolitis following infection in adults and children. *Clin Med Chest* 1993; **14**: 645-654.
- Perlman EJ, Lederman HM, Taylor GA, Fasano MB, Loughlin GM, Zeitlin PM. «Bronchitis» obliterans and prolonged transient hypogammaglobulinemia in a child. *Pediatr Pulmonol*1993; **16**: 375-379.
- Pegg SJ, Lang BA, Mikhail EL, Hughues DM. Fatal bronchiolitis obliterans in a patient with juvenile rheumatoid arthritis receiving chrysotherapie. *J Rheumatol*1994; **21**: 549-551.
- Dorinsky PM, Gadek JE. Bronchiolitis obliterans. En: Cherniak NS. *Chronic obstructive pulmonary disease*WB Saunders Co Eds. Philadelphia, 1991: 338-342.
- Becroft DMO. Histopathology of fatal adenovirus infection of the respiratory tract in young children. *J Clin Pathol*1967; **20**: 561.
- Cumming GR, Macpherson RI, Chernick V. Unilateral hyperlucent syndrome in children. *J Pediatr*1971; **2**: 250.
- Pagtakhan RD, Reed MH, Chernick V. Is bronchiolitis in infancy an antecedent of chronic lung disease in adolescence and adulthood? *J Thorac Imaging*1986; **1**: 34.
- Miner AD, Murray M. Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. *Thorax*1989; **44**: 1-5.
- Sung RYT, Chan RCK, Tam JS, Cheng AFB, Murray HGS. Epidemiology and aetiology of acute bronchiolitis in Hong Kong infants. *Epidemiol Infect*1992; **108**: 147-154.
- Becroft DMO. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol*1971; **24**: 72-82.
- Panitch HB, Callahan CW Jr, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med*1993; **14**: 715-731.
- Kim MJ, Lee KY. Bronchiolitis obliterans in children with Stevens-Johnson syndrome: follow-up with high resolution CT. *Pediatr Radiol*1996; **26**: 22-25.
- Calabria MD. Bronquiolitis obliterante en el niño. *Allergol Immunopathol*1995; **23**: 267-270.