



## Bronquiolitis

Ana C Zamora M,<sup>1,2,3</sup> Brent Kinder,<sup>1,2</sup> Andrea Estrada,<sup>4</sup> Mayra H Mejía A,<sup>4</sup> Talmadge E King Jr<sup>1,2</sup>

**RESUMEN.** La bronquiolitis que es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea periférica, afecta al bronquiolo terminal y respiratorio; entidad que por lo general se encuentra presente en una amplia gama de entidades de causa conocida, así como desconocida. La bronquiolitis puede ser de tipo inflamatorio o proliferativa, cicatrizal o constrictiva, la primera en general responde al manejo antiinflamatorio; sin embargo, su forma cicatrizal tiende a progresar y causar serios trastornos funcionales y se asocia a un mal pronóstico en la evolución, esta revisión se centra a las causas más comunes como son las enfermedades colágeno-vasculares, medicamentos, postinfecciosas, y a los datos más relevantes en su estudio, como son los métodos de imagen, en especial a la tomografía computada de alta resolución (TCAR), donde los hallazgos tomográficos han logrado identificar y sugerir el diagnóstico aun sin un examen morfológico.

**Palabras clave:** Bronquiolitis, enfermedades colágeno-vasculares, fármacos antiinflamatorios, tomografía computada de alta resolución (TCAR).

**ABSTRACT.** Bronchiolitis is an inflammatory disease of the peripheral airway, involving the terminal and respiratory bronchioles, in general this entity is present in a great variety of pulmonary disorders of known and unknown etiology. Bronchiolitis is divided in proliferative or inflammatory as well as constrictive or cicatrizal, the first one responds to therapy very well specially with anti-inflammatory drugs, however in the cicatrizal form progress can cause very serious respiratory changes associated with a worse prognosis; this revision is focused in the more frequent causes of bronchiolar damage like collagen vascular diseases, drugs, post infectious, and punctually over image methods specially the high resolution computed tomography (HRCT) where the tomography findings identify and suggest the diagnosis even without the morphological exam.

**Key words:** Bronchiolitis, collagen-vascular diseases, anti-inflammatory drugs, high resolution computed tomography (HRCT).

Bronquiolitis es un término genérico que se usa clínicamente para describir varias enfermedades inflamatorias de las vías aéreas pequeñas, histológicamente la bronquiolitis es una inflamación inespecífica de los bronquiolos,<sup>1</sup> los bronquiolos son las vías aéreas que no contienen cartílago, es decir, son la vía aérea más periférica; están representados por el bronquiolo terminal que es puramente de conducción y no participa en el intercam-

bio gaseoso, con un diámetro de 0.7 mm y de ahí nacen los bronquiolos respiratorios, estos últimos presentan sacos alveolares en sus paredes y participan no sólo en la conducción aérea sino también en el intercambio gaseoso (representan la zona de transición), además de que dan nacimiento a los ductos alveolares y alvéolos.

### CLASIFICACIÓN

Los desórdenes bronquiolares en general se pueden dividir en dos categorías principales, en primer lugar están aquéllos relacionados directamente a la vía aérea como son la bronquiolitis celular (proliferativa) y la bronquiolitis obliterante (constrictiva), en segundo lugar tenemos a los desórdenes parenquimatosos que se acompañan de afectación bronquiolar como son la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial difusa (BR-EID) y la neumonía organizada con bronquiolitis respiratoria (BOOP), entidades donde encontramos una inflamación parenquimatososa que simultáneamente involucra al bronquiolo.<sup>2</sup>

La bronquiolitis se puede clasificar desde el punto de vista clínico, basándose primariamente en el agente causal de la misma, incluyendo las de causa desconocida (*Cuadro 1*).

<sup>1</sup> Department of Medicine, Hospital General de San Francisco.

<sup>2</sup> División de Neumología y Terapia Intensiva de la Universidad de California, San Francisco, San Francisco, CA.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina, División de Neumología y Terapia Intensiva. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Monterrey, NL, México.

<sup>4</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México D.F.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros:*

Dra. Ana C. Zamora Martínez

1001 Potrero Avenue

San Francisco General Hospital

Room 5K1 Box 0862,

San Francisco, Ca 94110.

Teléfono: (415) 206-3512

Fax: (415) 695-1551

E-mail: azamora@ucsf.edu y zamoramtz@yahoo.com

**Cuadro 1.** Entidades clínicas condicionantes de bronquiolitis.

<b>Lesión por inhalación</b>	Humo de cigarro Inhalación de humos tóxicos Polvos minerales	
<b>Postinfecciosas</b>	<b>Viral</b> <i>Virus syncytial respiratorio</i> <i>Adenovirus</i> <i>Influenza y parainfluenza</i> <i>Citomegalovirus</i>	<b>Otros agentes infecciosos</b> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Nocardia asteroides</i>
<b>Reacción secundaria a drogas</b>	Amiodarona Sulfasalicina Cefalosporinas Sales de oro	
<b>Idiopática</b>	<b>No asociada a enfermedad</b> Bronquilitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial difusa Bronquiolitis obliterante asociada a neumonía organizada Bronquiolitis idiopática Panbronquiolitis difusa	<b>Asociada a otras enfermedades</b> Asociada a trasplante de órganos Asociada a enfermedad colágeno vascular Neumonitis por hipersensibilidad Neumonía eosinofílica crónica Tiroditis crónica Neumonitis por aspiración Fibrosis pulmonar idiopática Vasculitis

De las múltiples causas de bronquiolitis consideramos abordar sólo algunas de ellas, esto principalmente por considerarlas las más frecuentes

## INFECCIONES CAUSANTES DE BRONQUIOLITIS

Las causas postinfecciosas son las causas más comunes de bronquiolitis aguda, asociadas generalmente en la infancia a agentes virales –*syncytial respiratorio*, *parainfluenza* e *influenza*, *adenovirus*- y en la vida adulta a bacterias –*Mycoplasma pneumoniae*-, donde encontramos que la infección en el tracto respiratorio inferior da el subsiguiente daño de las células epiteliales; este tipo de bronquiolitis tiene una distribución mundial con brotes epidémicos relativamente predecibles de acuerdo con el agente etiológico; para *syncytial respiratorio* el comportamiento estacional de mayor gravedad es en el invierno más que durante la primavera, sugiriendo que el clima, humedad y otros factores ambientales puedan ser determinantes de la magnitud de la epidemia.<sup>3</sup>

La presentación clínica común en estos casos es una enfermedad semejante a un cuadro viral agudo con la presencia de coriza y estornudos de intensidad leve que ocurre durante los meses de invierno, para presentar algunos días después síntomas como tos generalmente seca, dolor torácico, sibilancias, disnea rápidamente progresiva, taquipnea y taquicardia, retracción torácica, y en casos de mayor gravedad cianosis, postración y en forma inusual falla respiratoria.

La imagen radiográfica puede ser normal o sólo mostrar datos de atrapamiento aéreo, en ocasiones se observa engrosamiento de las paredes bronquiales, consolidación segmentarias y atelectasias laminares o segmentarias, estas últimas por obstrucción más que por el proceso inflamatorio por tapones mucosos, el manejo en general se basa en medidas de apoyo, siendo necesario en raras ocasiones la necesidad de agentes antimicrobianos

## SÍNDROME DE SWYER-JAMES

Este síndrome, conocido también como pulmón hiperclaro unilateral, es una complicación a largo plazo de la bronquiolitis en niños, especialmente seguida de una infección por *adenovirus*. El niño afectado puede estar asintomático, pero a menudo tiene infecciones pulmonares recurrentes y el desarrollo de bronquiectasias, los síntomas son: disnea de esfuerzo, hemoptisis, y tos crónica productiva. La radiografía de tórax muestra una hiperclaridad que afecta todo un lóbulo o todo el pulmón en forma unilateral; donde el volumen pulmonar es normal o reducido en la inspiración total; la obstrucción de la vía aérea ocurre durante la inspiración, se encontrará vasculatura pulmonar disminuida en el lado afectado, y si esta alteración se presenta en etapas tempranas de la vida el pulmón no puede crecer normalmente y aparecerá más pequeño que el pulmón contralateral; si ésta ocurre después de la niñez, el pulmón puede estar de tamaño normal. Las pruebas de función pulmonar revelan obs-

trucción al flujo aéreo y una capacidad pulmonar total (CPT) disminuida en los casos en los cuales existe en forma concomitante fibrosis pulmonar.

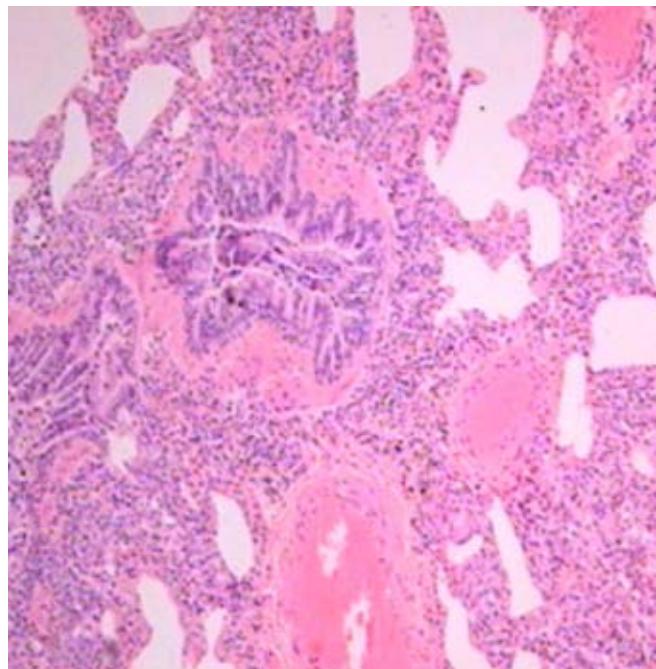
### BRONQUIOLITIS EN LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) se define como una enfermedad inflamatoria difusa del parénquima pulmonar provocada por la inhalación repetitiva de partículas orgánicas, en donde la afección se encuentra a nivel de bronquiolos, alvéolos y espacio intersticial;<sup>4</sup> la respuesta inflamatoria está mediada principalmente por una respuesta inmunológica exagerada que ocurre en un huésped susceptible, donde los factores que determinan la susceptibilidad genética son desconocidos, pero la NH es una enfermedad que se presenta en sujetos no atópicos; para que se presente NH en un sujeto susceptible es esencial que se inhalen partículas orgánicas menores de 3  $\mu\text{m}$  de diámetro aerodinámico, lo que permite que estas partículas puedan llegar a depositarse en los bronquiolos terminales y los alvéolos,<sup>5</sup> otras propiedades que parecen influir en la patogenia de esta enfermedad es la dificultad para que los macrófagos alveolares puedan digerir estas partículas. En México, la forma más común de NH es la inducida por inhalación de proteínas aviaras, en especial palomas y pichones, aunque la enfermedad también puede presentarse por la exposición a otras aves.

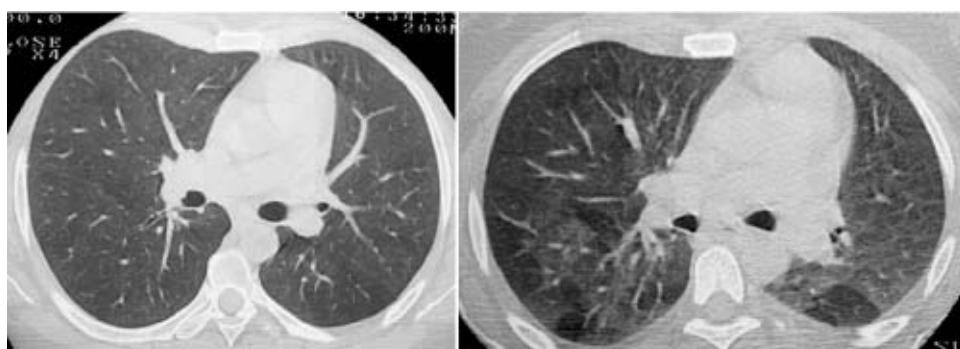
La bronquiolitis en la NH se caracteriza por infiltrado en parches peribronquial, principalmente de linfocitos con un variado número de granulomas pobemente formados o histiocitos aislados, aproximadamente en la mitad de los pacientes la bronquiolitis se acompaña de fibrosis intraluminal parecido a lo observado en la neumonía organizada, la presencia de hipertrofia del músculo liso asociado a la fibrosis peribronquial contribuye a la estrechez externa del bronquio,<sup>4</sup> así, vemos que el involucro bronquial es proporcional a la gravedad de la fibrosis que se observa en el parénquima pulmonar (*Figura 1*). Los hallazgos que se ven en algunas formas de NH por aves son similares a los

descritos para la bronquiolitis constrictiva, por lo que no es raro que en las pruebas de función pulmonar se presenten patrones mixtos tanto del tipo obstructivo como restrictivo; en otras formas de NH como es el caso del pulmón del granjero el involucro bronquial puede aparecer asociado a áreas de neumonía organizada.

En la imagen de tomografía los hallazgos más frecuentes son las áreas de disminución de la densidad, dando una imagen en mosaico (causado por la obstrucción de la vía aérea pequeña), seguido por vidrio desplumado con nódulos centrolobulillares mal definidos (1-5 mm de diámetro) y un patrón reticular (*Figura 2*). El tratamiento de la enfermedad es evitar el agente causal y para el proceso inflamatorio el tratamiento con esteroides es muy útil.<sup>5</sup>



**Figura 1.** Imagen de un bronquio que muestra infiltrado inflamatorio linfocítico de distribución peribronquial.



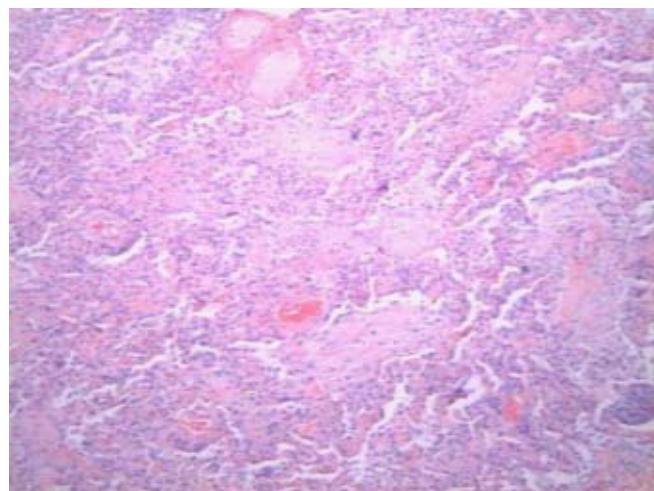
**Figura 2.** Imagen en TCAR en inspiración observamos nódulos en vidrio desplumado de distribución broncocéntrica, en la imagen en inspiración observamos áreas de atrapamiento aéreo.

## BRONQUIOLITIS OBLITERANTE Y NEUMONÍA ORGANIZADA (BOOP)

Entidad definida a través del estudio morfológico, donde el parénquima pulmonar presenta una neumonía organizada de apariencia uniforme que abarca alvéolos, ductos alveolares y bronquiolos; la presencia de conglomerados de tejido conectivo y fibroblasto/miofibroblastos forman las estructuras conocidas como “cuerpos de Masson” que representan los pólipos que llenan los espacios alveolares y bronquiales; existe un mínimo infiltrado inflamatorio intersticial crónico, y la arquitectura pulmonar se encuentra preservada (Figura 3).

La forma idiopática representa la principal causa de esta entidad; sin embargo, existe una larga lista de posibles causas secundarias de esta entidad (Cuadro 2),<sup>2</sup> sin olvidar que en algunas ocasiones encontramos pequeñas áreas de BOOP en otras enfermedades intersticiales difusas (NIDs) pero no representan el patrón histológico predominante.

Entidad que se presenta en ambos géneros, siendo más frecuente en no fumadores, y la edad de presentación se encuentra entre la quinta y sexta década de la vida, los síntomas pulmonares generalmente se presentan con una duración menor a los tres meses desde su inicio al momento del diagnóstico, el lavado broncoalveolar (LBA) muestra linfocitosis moderada, los hallazgos de imagen radiográfica muestran infiltrados alveolares en parches y bilaterales de predominio basal, por lo que frecuentemente se confunden con cuadros de neumonía bacteriana; la tomografía computada de alta resolución (TCAR) muestra áreas de condensación parenquimatosa en parches de localización subpleural y basal predominantemente, en las



**Figura 3.** Infiltrado inflamatorio difuso en donde se observan imágenes “rosa pálido” dentro de los alvéolos en forma de pólipos conocidos como “cuerpos de Masson”.

zonas menos afectadas se aprecia imagen en vidrio despuñido con la misma distribución (Figura 4).

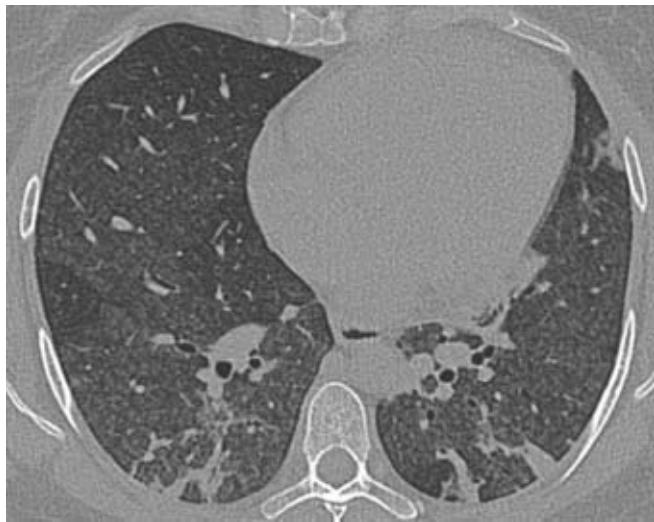
Es de llamar la atención la excelente respuesta terapéutica al uso de antiinflamatorios esteroideos a dosis altas (prednisona a 1 mg/kg al día) por lo que continúa siendo el manejo de elección en estos casos, la disminución del esteroide es gradual en un periodo de tiempo nunca inferior a 6 meses y se prefiere llevar a 12 meses, y en general la recuperación en la mayor parte de los casos es total (cerca del 80%) sobre todo en los de origen idiopático, cuando la causa es secundaria, la respuesta en general varía en base a la enfermedad de origen, lo cual hace modificar dosis y duración del antiinflamatorio e incluso usar inmunosupresores; es importante hacer notar que los manejos menores al tiempo recomendado se asocian a recurrencia de la enfermedad hasta en un 30% de los casos, pero el reinicio del esteroide logra controlar estas recaídas.

## BRONQUIOLITIS ASOCIADA A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

El involucro a la vía aérea pequeña es poco frecuente en las collagenopatías, siendo la afectación parenquimatosa o intersticial la que predomina, la bronquiolitis por ser rara en estas entidades el conocimiento que se tiene es ba-

**Cuadro 2.** Algunas de las múltiples causas de neumonía organizada con bronquiolitis obliterante (BOOP).

Idiopático	Sin causa aparente
Postinfeccioso	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Adenovirus</i> , virus de la influenza, <i>Cryptococcus</i>
Relacionado a fármacos	Antibióticos (nitrofurantoína), Inmunosupresores (metotrexate), Antineoplásicos (bleomicina), Antifibrosantes (D-penicilamina), Sales de oro, antiarrítmicos (amiodarona)
Enfermedades reumatólogicas	Artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS) y esclerosis sistémica progresiva (ESP)
Desórdenes inmunológicos	Inmunodeficiencia común variable
Trasplante de órganos	Médula ósea, pulmón y riñón
Postradiación	Generalmente en el manejo de cáncer de mama
Causas misceláneas	Cirrosis hepática postalcohólica, tiroiditis crónica, cirrosis biliar primaria, síndrome mielodisplásico



**Figura 4.** Corte tomográfico donde apreciamos múltiples áreas de consolidación en forma triangular de distribución subpleural basal en un caso de BOOP secundario.

sado en “reportes de casos” o “series de casos” en la literatura y en la mayoría de estos casos no hay reportes histopatológicos.<sup>6</sup>

Siendo la artritis reumatoide (AR) la colagenopatía asociada a bronquiolitis en forma más común, pero se ha reportado en síndrome de Sjögren (SS), lupus eritematoso sistémico (LES) y en esclerosis sistémica progresiva (ESP)

#### ARTRITIS REUMATOIDE (AR) Y BRONQUIOLITIS CONSTRICTIVA

La enfermedad de la vía aérea es muy frecuente en la AR comparada con otras enfermedades de tejido conectivo, independientemente de la historia de tabaquismo y no se sabe el porqué de su alta prevalencia.<sup>7</sup> Es importante mencionar que la presencia concomitante de AR con SS no modifica ese riesgo.<sup>8</sup>

Recordemos que la **bronquiolitis constrictiva** corresponde a inflamación y fibrosis en la pared de los bronquiolos que causará una obstrucción lentamente progresiva de los mismos, dificultando el paso del aire y que generalmente no presenta cambios importantes en los ductos y alvéolos.

La mayoría de las pacientes son mujeres de edad madura y con una larga historia de AR con factor reumatoide (FR) positivo, se presentan con tos no productiva y disnea, a la exploración física encontramos estertores crepitantes y/o silbantes inspiratorios; mientras que la radiografía de tórax es normal en un tercio de los casos, las alteraciones muestran datos de hiperinflación en un 60% de los casos y engrosamiento de las paredes bronquiales,<sup>9</sup> la TCAR en las

etapas incipientes es normal y hay atrapamiento aéreo en los cortes en inspiración (también llamados cortes dinámicos) a medida que avanza el proceso se encontrará en inspiración el patrón de atenuación en mosaico (85-90%) y atrapamiento aéreo en inspiración, podemos o no encontrar nódulos centrilobulares<sup>10</sup> (Figura 5).

Las pruebas de función pulmonar (PFP) presentan un proceso obstructivo con disminución de la difusión de monóxido de carbono (DLCO). Los gases arteriales presentan hipoxemia y alcalosis respiratoria.

De todos los tipos de bronquiolitis, la constrictiva es la más común, se caracteriza por presentar infiltración linfoplasmocítica en la pared de los bronquiolos, donde el lumen se va obliterando gradualmente y la pared bronquiolar es destruida y reemplazada por tejido de granulación, el parénquima pulmonar afectado es el que se encuentra rodeando a los bronquiolos, las lesiones pueden hallarse en diferentes estadios o se pueden ver uniformes<sup>11</sup> (Figura 6). Estudios de inmunofluorescencia muestran depósitos granulares de IgM y depósitos lineares de IgG en la pared alveolar, sugiriendo lesión pulmonar autoinmune.<sup>12</sup>

El tratamiento con antibióticos y broncodilatadores es ineficaz, la terapia con esteroides podría ser efectiva en algunos pacientes; el uso concomitante de ciclofosfamida más prednisona oral ha sido recientemente sugerido. Zwemer y colaboradores reportaron un caso de AR con bronquiolitis refractaria a tratamiento y que mostró mejoría después de ser tratado con etanercept (inhibidor del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) en combinación con Metotrexate.<sup>13</sup> Otros reportes sugieren la terapia con macrólidos. Sin embargo, el pronóstico en general es malo, es una enfermedad progresiva con un curso crónico.

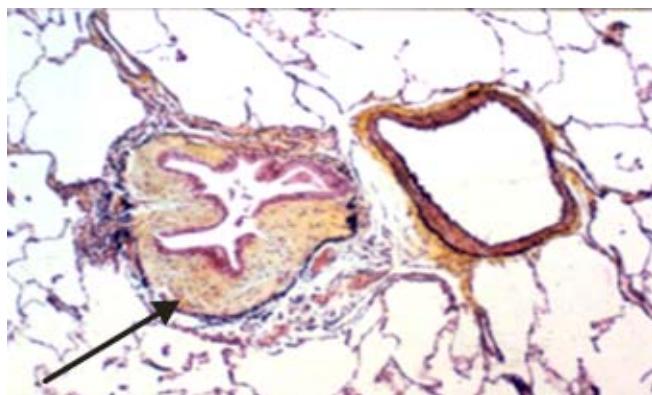
#### AR Y BRONQUIOLITIS OBLITERANTE CON NEUMONÍA ORGANIZADA (BOOP)

En una serie reportada por Yamamoto se encontró que el BOOP relacionado a AR representa el 14% de todos los casos de BOOP;<sup>14</sup> siendo que los casos de BOOP son más frecuentes en mujeres con FR positivo. Los pacientes se presentan con tos no productiva y disnea, y frecuentemente tienen un antecedente reciente de infección de vías respiratorias superiores; a la exploración física se auscultan estertores crepitantes al final de la inspiración aunque a veces se puede encontrar normal.

Las PFP muestran patología restrictiva, radiográficamente se encuentran en la radiografía simple o en la TCAR densidades alveolares en parche (Figura 7). En la biopsia pulmonar BOOP se caracteriza por presentar pólipos intraluminales de tejido conectivo, células inflamatorias que llenan parcial o totalmente la luz bronquiolar y que se extienden a los ductos y espacios alveolares (Figura 8), de ahí proviene su nombre.



**Figura 5.** Bronquiolitis constrictiva. TCAR en una paciente con diagnóstico de artritis reumatoide. Se aprecian áreas sutiles de perfusión en mosaico, nótense las bronquiectasias acompañantes. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.



**Figura 6.** El bronquiolo respiratorio (flecha) muestra aumento de tejido conectivo en la capa subepitelial que estenosa concéntricamente el lumen del mismo. Teñido con hematoxilina y eosina. Fotografía cortesía del Talmadge E. King Jr. UCSF.

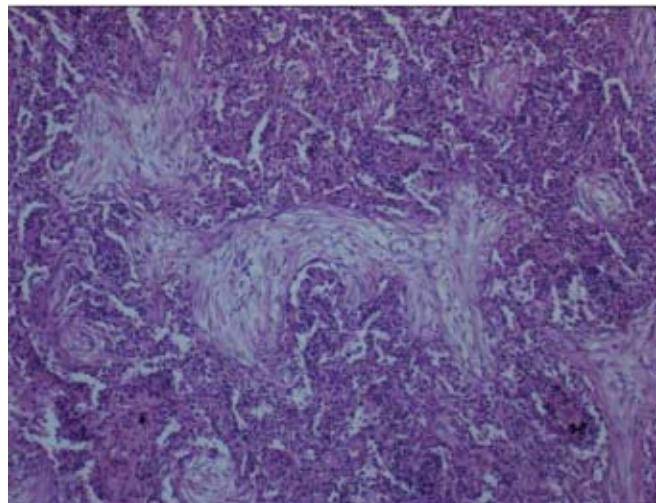
En general el BOOP presenta un pronóstico más favorable que la bronquiolitis constrictiva y usualmente responde rápido a los esteroides. Aunque casos fulminantes de BOOP se han reportado en AR.<sup>15</sup>

#### ARTRITIS REUMATOIDE Y BRONQUIOLITIS FOLICULAR

La bronquiolitis folicular es una enfermedad de vía aérea pequeña que está asociada a diversas enfermedades de tejido conectivo, incluyendo AR.<sup>16</sup> También se ha descrito en pacientes con SS, AR juvenil, inmunodeficiencias y reacciones por hipersensibilidad.



**Figura 7.** BOOP. Paciente femenina con diagnóstico de artritis reumatoide. Se aprecian zonas de consolidación en parche de predominio basal compatible con el diagnóstico de BOOP. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.



**Figura 8.** Imagen histopatológica BOOP. Se aprecian pólipos intraluminales de tejido conectivo, células inflamatorias que llenan parcial o totalmente la luz bronquiolar y que se extienden a los ductos y espacios alveolares. Fotografía cortesía del Talmadge E. King Jr. UCSF.

El paciente se presenta con disnea, fiebre, tos. El FR es positivo y frecuentemente a títulos altos (1:640 a 1:2,560). A la exploración física se pueden auscultar estertores crepitantes.<sup>17</sup>

Los gases arteriales revelan hipoxemia, hipocapnia y un gradiente alvéolo-capilar elevado, funcionalmente ambos patrones tanto obstructivo como restrictivo han sido descritos por espirometría, pero este último es el más frecuente.

La radiografía simple puede aparecer normal o presentar un infiltrado difuso de tipo reticular o reticulonodular.

En la TCAR se aprecian nódulos centrilobulares mal definidos de distribución peribroncovascular y de 1-3 mm de diámetro, con imágenes en árbol en gemación.<sup>9</sup> Cabe mencionar que la perfusión en mosaico no se encuentra en este tipo de bronquiolitis<sup>18</sup> (Figura 9).

El diagnóstico sólo se puede hacer con biopsia donde se encuentran abundantes folículos linfoides con centros germinales en las paredes de los bronquiolos y en el intersticio peribronquiolar este tipo de lesiones produce una compresión extrínseca del lumen bronquiolar muy característica “tipo boca de pescado”<sup>19</sup> (Figura 10). Algunos autores sugieren que la bronquiolitis folicular puede ser el precursor de la neumonía intersticial linfoidea (LIP) y del pseudolinfoma.

La primera línea de tratamiento es con esteroides, en los casos refractarios se añade un agente inmunosupresor, la eritromicina se ha reportado que puede ser efectiva.

### SÍNDROME DE SJÖGREN

La manifestación pulmonar más común de tipo intersticial es la neumonía linfoidea (LIP) seguida de bronquiolitis folicular y bronquiolitis constrictiva.<sup>20</sup> La enfermedad obstructiva de la vía aérea se ha reportado en pacientes con SS, especialmente en aquéllos en que el Sjögren es secundario a AR. La falta de lubricación o “desecación” así como la afectación de las glándulas mucosas en el árbol traqueobronquial en estos pacientes juega un papel importante en las manifestaciones clínicas, donde los hallazgos más frecuentes son: rinitis atrófica, xerostomía, xerotráquea (manifestada por tos seca crónica), y bronquitis crónica, que son manifestaciones secundarias a la sequedad de mucosas que ocurre dentro del árbol traqueobronquial, el BOOP se ha reportado sólo en casos aislados.

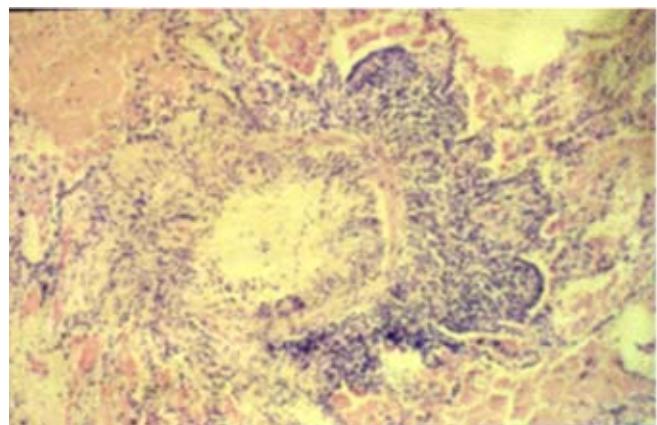
El impacto clínico de la disfunción de la vía aérea no es severo, la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o se quejan de tos seca y disnea leve. No se tienen datos en los casos reportados en la literatura de PFP; sin embargo, la biopsia pulmonar revela un infiltrado linfocitario en la pared de los bronquiolos que estrecha su luz (tipo bronquiolitis constrictiva).

### LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Menos del 5% de los pacientes con LES presentan obstrucción al flujo aéreo en las PFP y la mayoría de estos pacientes se encuentran asintomáticos.<sup>21</sup> En la TCAR se puede encontrar engrosamiento de la pared bronquial y bronquiectasias en un 20% de los casos.<sup>10</sup> La bronquiolitis es una complicación extremadamente rara, y son pocos los casos que han sido reportados de bronquiolitis constrictiva asociada a LES. Un paciente desarrolló ob-



**Figura 9.** Bronquiolitis folicular. En la TCAR se aprecian nódulos centrilobulares mal definidos en una paciente con AR y bronquiolitis folicular. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.



**Figura 10.** Bronquiolitis folicular. Histopatológica. Se aprecian folículos linfoides en las paredes de los bronquiolos. Fotografía cortesía del Talmadge E. King Jr. UCSF.

strucción rápidamente progresiva de la vía aérea y la biopsia pulmonar a cielo abierto reveló bronquiolitis obliterante,<sup>22</sup> esta paciente respondió al tratamiento con esteroides; otra paciente con bronquiolitis constrictiva y LES de 49 años no tuvo una respuesta favorable al tratamiento con esteroides pero mejoró al agregarse ciclofosfamida.<sup>23</sup>

### ESCLERODERMA O ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA (ESP)

La manifestación pulmonar más frecuente en la ESP es la enfermedad intersticial, la enfermedad de la vía aérea pequeña asociada a escleroderma es muy infrecuente;

pero la hiperplasia focal linfoides o bronquiolitis folicular (*Figura 10*) se ha identificado en un 23% de los casos con escleroderma que tienen biopsia pulmonar a cielo abierto,<sup>24</sup> además se ha reportado que puede presentarse bronquiolitis obliterante secundario a tratamiento con D-Penicilamina.<sup>25</sup>

### BRONQUIOLITIS ASOCIADA A MEDICAMENTOS

Bronquiolitis (usualmente asociada a neumonía organizada) se ha reportado secundaria al uso de medicamentos (*Cuadro 3*). La mayoría de lo encontrado en la literatura son reportes de un caso.

### BRONQUIOLITIS SECUNDARIA A SALES DE ORO

Las sales de oro se han usado para el tratamiento de la AR por más de 50 años, desafortunadamente su uso se ha limitado debido a los efectos colaterales, entre los efectos colaterales pulmonares se incluyen: neumonitis intersticial crónica, neumonía organizada y bronquiolitis obliterante.<sup>26,27</sup>

Ya que los pacientes con AR presentan como complicación pulmonar bronquiolitis constrictiva, es muy difícil diferenciar los casos que son secundarios exclusivamente a las sales de oro.<sup>28,29</sup> Se han reportado 4 casos de bronquiolitis secundarios a sales de oro,<sup>28</sup> todos los casos en mujeres de edad madura y con FR positivo, 3 de las 4 no fumadoras, todas presentaron disnea, tos y silbantes a la exploración, los 4 casos tenían eosinofilia periférica, en sus PFP tres de las cuatro mostraban un patrón restrictivo y sólo una de las cuatro mostró un patrón obstructivo, se trataron con esteroides y sólo dos pacientes presentaron mejoría total, una mejoría parcial y la última

**Cuadro 3.** Medicamentos asociados a bronquiolitis.

- \* D-Penicilamina
- \* Sales de oro
- \* Amiodarona
- \* Hexametonio
- \* L-triptófano
- \* Busulfán
- \* Cocaína
- \* Cefalosporinas
- \* Sulfazalacina
- \* Acebutolol
- \* Sulindac
- \* Bleomicina
- \* Interferón
- \* Minociclina
- \* *Sauropus androgynus*
- \* Veneno de Paraquat

falleció; de forma muy interesante tres de los cuatro casos tenían al momento del diagnóstico artritis activa con nódulos subcutáneos y títulos altos de FR.

### BRONQUIOLITIS SECUNDARIA A D-PENICILAMINA

Los efectos indeseables pulmonares o reacciones adversas descritas, secundarias al uso de la D-Penicilamina son:<sup>16,30</sup>

- 1) Bronquiolitis obliterante
- 2) Infiltrados intersticiales
- 3) Síndrome de Good-Pasture
- 4) Broncoespasmo

La bronquiolitis obliterante se caracteriza por ser rápidamente progresiva y terminar en insuficiencia respiratoria, la mayoría de las pacientes con bronquiolitis asociada a D-Penicilamina son mujeres jóvenes y no fumadoras. El cuadro clínico se caracteriza por disnea y tos de 3 a 14 meses después de iniciado el tratamiento, con PFP obstructivas, la radiografía de tórax presenta hiperinflación y en la biopsia presenta las clásicas características previamente mencionadas de bronquiolitis constrictiva. La muerte por insuficiencia respiratoria ocurre hasta en un tercio de las pacientes, se recomienda la descontinuación de la D-Penicilamina y el tratamiento con esteroides y ciclofosfamida, pero en general tiene mal pronóstico.

### BRONQUIOLITIS SECUNDARIA A AMIODARONA

Los efectos adversos más comunes de la amiodarona son: fotosensibilidad, coloración grisácea de la piel, disfunción tiroidea, depósitos corneales del medicamento, anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático y supresión de la médula ósea.<sup>31</sup> La toxicidad pulmonar ocurre de un 5 a 15% de los pacientes y es de tipo dosis-dependiente, las anormalidades pulmonares preexistentes incrementan la posibilidad de toxicidad pulmonar y las manifestaciones clínicas tienden a ser peor, dependiendo de la reserva pulmonar previa.<sup>32</sup>

La bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada se presenta de manera abrupta, la presentación es aguda y se caracteriza por tos, fiebre, disnea e infiltrados alveolares en parche, simulando una neumonía, se presentan estertores crepitantes y frote pleural como hallazgos comunes a la auscultación.

La característica histopatológica que nos dice que la bronquiolitis es secundaria al tratamiento con amiodarona es la presencia de numerosos macrófagos espumosos en los espacios alveolares. Esta apariencia es debida a complejos "amiodarona-fosfolípidos" ya que este

medicamento, por sus propiedades intrínsecas de inhibir a la fosfolipasa A, causa la acumulación de fosfolípidos en los lisosomas pulmonares.<sup>31</sup>

El tratamiento esencial es discontinuar el medicamento, y administrar prednisona 40 a 60 mg por día en dosis regresivas hasta por 6 meses. Es importante recordar que la amiodarona se acumula en el tejido adiposo y que tiene una larga vida media (~45 días) por lo que no es de sorprenderse que la toxicidad pulmonar puede progresar independientemente de la discontinuación del medicamento y puede recurrir si la terapia con esteroides se interrumpe de manera temprana.

#### BRONQUIOLITIS SECUNDARIA A *SAUROPSUS ANDROGYNUS*

Un brote de insuficiencia respiratoria asociada al consumo de *Sauropus androgynus* sin cocer (es un vegetal famoso por sus propiedades de "bajar de peso") fue reportado en Taiwan.<sup>33,34</sup> La mayoría de las pacientes reportadas eran jóvenes. Tomaron el jugo de *Sauropus androgynus* mezclado con agua de piña o guayaba por un promedio de 10 semanas. Se presentaron con disnea progresiva, tos persistente e hipoxemia, las radiografías de tórax se reportaron normales, la TCAR demostró bronquiectasias y a la espiración un patrón de atenuación en mosaico sugestivo de bronquiolitis, y se confirmó el diagnóstico por biopsia. No se encontró un tratamiento y la respuesta a la prednisona fue parcial.

#### IMAGEN RADIOLÓGICA

Las radiografías simples en pacientes con bronquiolitis usualmente aparecen normales o tienen anormalidades inespecíficas tales como vidrio despolido o nódulos mal definidos, se pueden observar volúmenes pulmonares con hiperinflación, secundarios al atrapamiento aéreo, este último debido a la inflamación y consecuente estenosis del bronquiolo, por lo que la radiografía simple de tórax no es útil para diferenciar entre los diferentes tipos de bronquiolitis.

#### IMAGEN TOMOGRÁFICA

La tomografía computada de alta resolución (TCAR) es superior a la radiografía simple en la valoración de la vía aérea pequeña, donde las características técnicas son muy importantes para evitar artificios en la imagen (Cuadro 4).<sup>35</sup>

La unidad funcional más pequeña del pulmón es el lobulillo pulmonar secundario, el lobulillo pulmonar secundario está compuesto de un bronquiolo central que va acompañado de una arteriola pulmonar, el área donde se encuentran el bronquiolo y la arteriola se denomina "cen-

**Cuadro 4.** Características técnicas en la TCAR para evaluar la vía aérea.

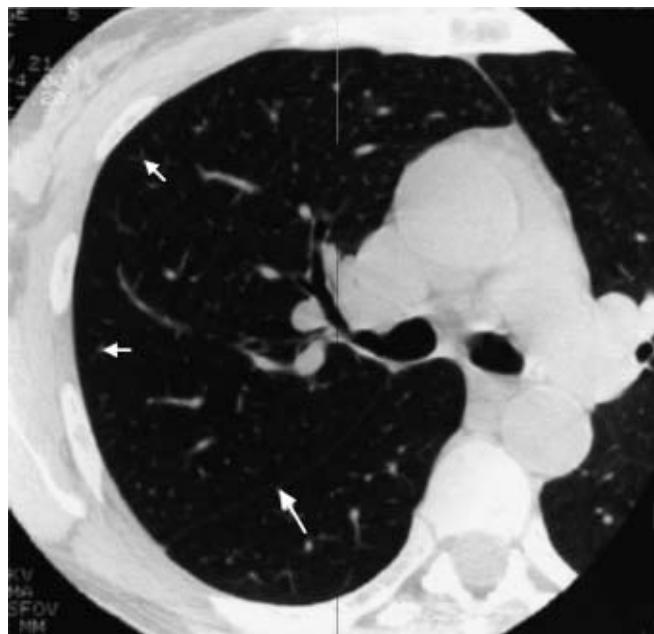
- 1) Grosor del corte entre 1 a 2 mm (preferentemente de 1.25 mm)
- 2) Reconstrucción espacial tipo óseo

- 3) Niveles y amplitud de ventana de - 700 UH y entre 1,000 y 1,500 UH respectivamente

\* *Muy importante es recordar que una amplitud de ventana inferior a 1,000 UH producirá un engrosamiento artificial de la pared bronquial*

trilobular", esta área está delimitada por los septos interlobulares donde corren los linfáticos y las venas. En un sujeto normal las arteriolas pulmonares centrilobulares son visibles en la TCAR como pequeñas ramas de un árbol localizadas a 2-3 mm de la superficie pleural, pero su bronquiolo acompañante no se visualiza porque está lleno de aire y sus paredes son muy delgadas; en cambio los septos interlobulares son identificables de manera esporádica y en forma sutil. Por lo tanto cualquier opacidad centrilobular que no sea la arteria es considerada patológica (Figura 11).

La TCAR es de gran valor en la evaluación de la enfermedad bronquiolar, ya que en condiciones normales los bronquiolos, que miden menos de 2 mm no son visibles. Sin embargo, tenemos signos directos e indirectos que



**Figura 11.** TCAR en un sujeto normal. La flecha más grande se encuentra señalando la fisura. Las flechas pequeñas y en la periferia señalan las arterias centrilobulares. El bronquiolo acompañante no se visualiza normalmente. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

nos llevan a pensar cuando hay enfermedad bronquiolar, donde los **signos directos** de enfermedad bronquiolar son la presencia de dilatación bronquiolar, impactación mucoide bronquiolar y engrosamiento de la pared bronquiolar, mientras que los **signos indirectos** más importantes de enfermedad bronquiolar es la presencia de perfusión en mosaico en los cortes inspiratorios y de atrapamiento aéreo en los cortes dinámicos o espiratorios.<sup>35</sup>

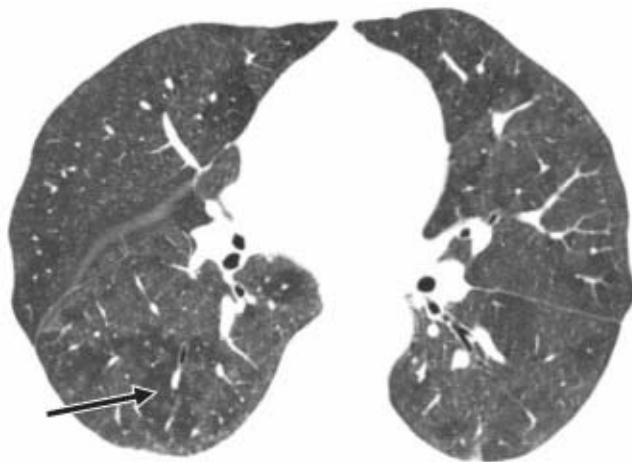
### ÁREAS DE PERFUSIÓN EN MOSAICO Y ATRAPAMIENTO AÉREO

Se define como áreas de parénquima pulmonar normal que alternan con áreas de disminución en la atenuación pulmonar (hiperlúcidas) asociada con disminución en el calibre de los vasos, estos hallazgos representan una combinación de atrapamiento aéreo y oligoemia, la oligoemia es consecuencia de la vasoconstricción, refleja a la hipoxemia existente en dichas áreas, en los cortes en espiración estas anormalidades se harán más evidentes y se llama "atrapamiento aéreo"<sup>36</sup> (*Figuras 12 y 13*).

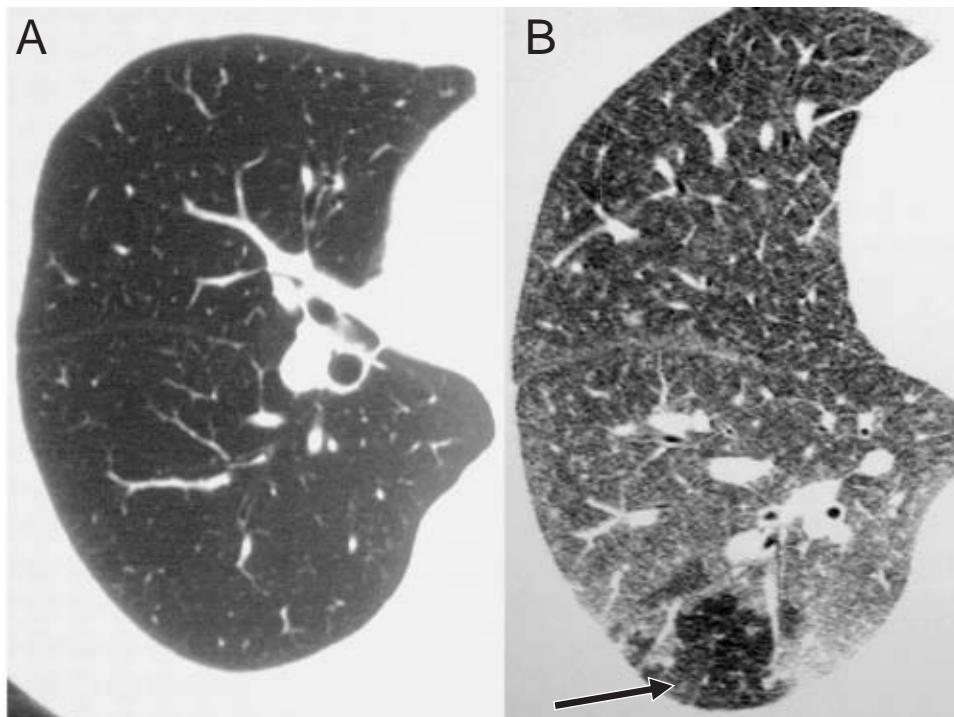
En etapas tempranas de la bronquiolitis, cuando el TCAR aparece normal, el único dato anormal lo encontraremos en los cortes dinámicos o espiratorios y será el atrapamiento aéreo.

Basada en los hallazgos de TCAR la bronquiolitis se puede clasificar en cuatro grupos.<sup>9</sup>

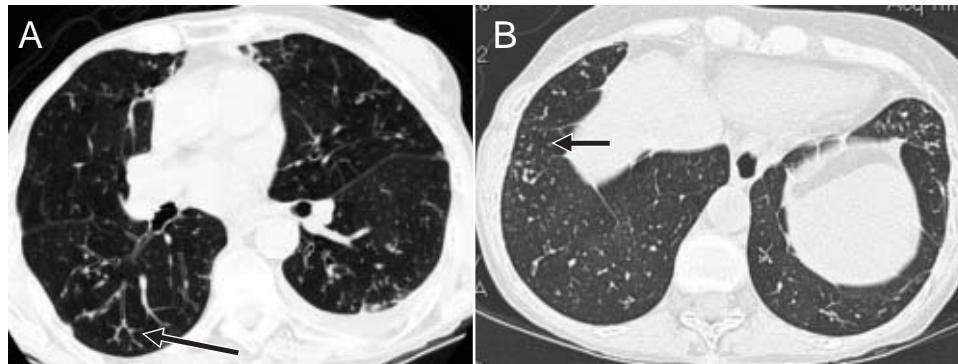
1. Enfermedad bronquiolar asociada a árbol en gemación
2. Enfermedad bronquiolar asociada a nódulos centrilobulares mal definidos
3. Enfermedad bronquiolar asociada a perfusión en mosaico
4. Enfermedad bronquiolar asociada a vidrio desplulado y/o consolidación



**Figura 12.** Perfusion en mosaico. TCAR se aprecian áreas de parénquima normal que alternan con áreas de disminución en la atenuación pulmonar (hiperlúcidas). Nótese la disminución en el calibre de los vasos en las zonas hiperlúcidas. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.



**Figura 13.** Atrapamiento aéreo. TACAR figura A: TCAR normal y B cortes espiratorios (dinámicos) muestran atrapamiento aéreo indicativo de patología bronquiolar. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.



**Figura 14.** Bronquiolitis y patrón en árbol en gemación. A. Imágenes de árbol en gemación en un paciente con bronquiolitis bacteriana. B. Imágenes de árbol en gemación en un paciente con bronquiolitis secundaria a *Mycobacterium avium*. Nótese la sutil perfusión en mosaico. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

### ENFERMEDAD BRONQUIOLAR ASOCIADA A ÁRBOL EN GEMACIÓN

El árbol en gemación (*Figura 14*) es el relleno de los bronquiolos con material mucoso o celular, se ve en forma de "Y" y da la apariencia de las ramas de un árbol ramificándose. Esta apariencia es típica de bronquiolitis celular, la cual, casi siempre es secundaria a etiologías infecciosas, ya sean agudas o crónicas. Lo clásico son infecciones por micobacterias (*M. tuberculosis*, complejo *avium intracellulare*), pero también se puede observar secundario a virus, micoplasma y hongos.

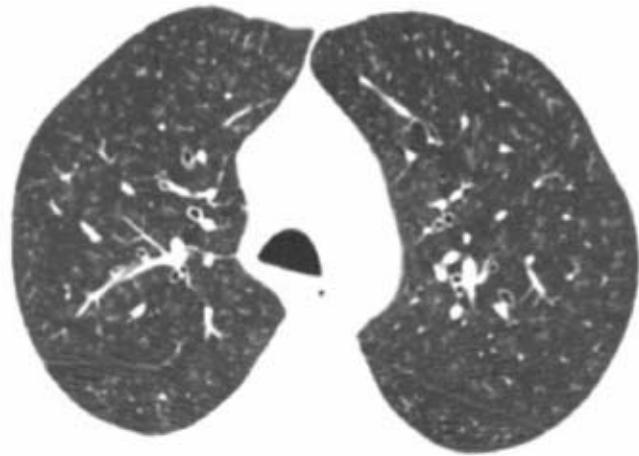
Este patrón se puede presentar también de manera ocasional en la bronquiolitis folicular y más raramente en la bronquiolitis constrictiva, se aprecia concomitantemente en cortes inspiratorios la imagen de perfusión en mosaico y en cortes espiratorios el atrapamiento aéreo.

### ENFERMEDAD BRONQUIOLAR ASOCIADA A NÓDULOS CENTRILOBULARES MAL DEFINIDOS

Cuando se aprecian los nódulos centrilobulares mal definidos sin la presencia de árbol en gemación entran una amplia gama de patologías, la principal es NH, también se ve en bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial (RB-ILD), bronquiolitis folicular y LIP; el diagnóstico final se hace correlacionando con los datos clínicos, historia de exposiciones ocupacionales y ambientales, se aprecia concomitantemente en cortes inspiratorios la imagen de perfusión en mosaico y en cortes espiratorios el atrapamiento aéreo (*Figura 15*).

### ENFERMEDAD BRONQUIOLAR ASOCIADA A PERFUSIÓN EN MOSAICO

Si tenemos cortes inspiratorios normales y sólo zonas de atrapamiento aéreo en la espiración, el diagnóstico es muy sugestivo de bronquiolitis constrictiva o de NH en



**Figura 15.** Nódulos centrilobulares. Paciente con neumonitis por hipersensibilidad subaguda (NH). Se aprecian nódulos centrilobulares. Fotografía cortesía del Dr. Richard Webb UCSF.

fases tempranas, si encontramos en cortes inspiratorios la imagen de perfusión en mosaico asociada a nódulos centrilobulares mal definidos y en cortes espiratorios el atrapamiento aéreo hay que pensar en NH en estadios más avanzados y en RB-ILD.

### ENFERMEDAD BRONQUIOLAR ASOCIADA A VIDRIO DESPULIDO Y/O CONSOLIDACIÓN

Principalmente se encuentra cuando la bronquiolitis se asocia al BOOP (*Figura 7*). En estados de bronquiolitis pura este patrón lo presenta la RB-ILD que se caracteriza por presentar imágenes de vidrio despulido en parches con o sin nódulos centrilobulares y atrapamiento aéreo en espiración, entre las causas infecciosas que cursan con este patrón cabe mencionar la neumonía viral y la neumonía por micoplasma, pero en esos casos se observará también el patrón de árbol en gemación.

## REFERENCIAS

1. Myers J, Colby T. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 611-622.
2. Epler G. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 158-164.
3. Penn C, Liu Ch. Bronchiolitis following infection in adults and children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 645-654.
4. Selman M, Chapela R, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Sem Resp Med* 1993; 14: 353.
5. Selman M, Pérez Padilla R. Airflow obstruction and airway lesions in hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 699-714.
6. Green M, Turton CW. Bronchiolitis and its manifestations. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1982; 121: 36-42.
7. Vergnenegre A, Pugnere N, Antonini MT, et al. Airway obstruction and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1072-1078.
8. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1658-1665.
9. Webb WR. Airway Disease: Bronchiectasis, chronic bronchitis and bronchiolitis. In: Webb WR, Higgins CB; eds. *Thoracic Imaging*. 1st Edition. 2005: 527-552.
10. Webb WR. Collagen-Vascular Diseases. In: Webb WR, Higgins CB eds. *Thoracic Imaging*. 1st Edition. 2005: 425-438.
11. Katzenstein ALA, Myers JL, Prophet DW, et al. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 373-381.
12. Herzog CA, Miller RR, Hoidal JR. Bronchiolitis and rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 636-639.
13. Cortot AB, Cottin V, Miossec P, et al. Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med* 2005; 99: 511-514.
14. Yamamoto M, Ina Y, Kitaichi M, et al. Clinical features of BOOP in Japan. *Chest* 1992; 102(1 Suppl): 21S-25S.
15. Cohen AJ, King TE, Jr., Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1670-1675.
16. King TEJ. Connective tissue disease. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. *Interstitial lung disease*. 3rd ed. Hamilton, ON, Canada: BC Decker, 1998; 451-505.
17. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, et al. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 1996; 154: 1531-1536.
18. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, et al. Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histologic findings. *Radiology* 1999; 212: 637-642.
19. Schwartz M. Lymphoplasmocytic infiltrations of the lung. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. *Interstitial lung disease*. 3rd ed. Hamilton, ON, Canada: BC Decker 1998: 685-696.
20. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 687-699.
21. Eichacker PQ, Pinsker K, Epstein A, et al. Serial pulmonary function testing in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1988; 94: 129-132.
22. Kinney WW, Angelillo VA. Bronchiolitis in systemic lupus erythematosus. *Chest* 1982; 82(5): 646-649.
23. Godeau B, Cormier C, Menkes CJ. Bronchiolitis obliterans in systemic lupus erythematosus: beneficial effect of intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 956-958.
24. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1): 706-713.
25. Boehler A, Vogt P, Speich R, et al. Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine. *Eur Respir J* 1996; 9(6): 1317-1319.
26. Tomioka R, King TE, Jr. Gold-induced pulmonary disease: clinical features, outcome, and differentiation from rheumatoid lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(3): 1011-1020.
27. Winterbauer RH, Wilske KR, Wheelis RF. Diffuse pulmonary injury associated with gold treatment. *N Engl J Med* 1976; 294(17): 919-921.
28. Holness L, Tenenbaum J, Cooter NB, et al. Fatal bronchiolitis obliterans associated with chrysotherapy. *Ann Rheum Dis* 1983; 42(5): 593-596.
29. Turner-Warwick M. Adverse reactions affecting the lung: possible association with D-penicillamine. *J Rheumatol Suppl*. 1981; 7: 166-168.
30. Lahdensuo A, Mattila J, Vilppula A. Bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Chest* 1984; 85(5): 705-708.
31. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987; 316(8): 455-466.
32. Martin WJ, 2nd, Rosenow EC, 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). *Chest* 1988; 93(5): 1067-1075.
33. Oonakahara K, Matsuyama W, Higashimoto I, et al. Outbreak of Bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Japan-alert of food-associated pulmonary disorders from Japan. *Respiration* 2005; 72(2): 221.
34. Yang CF, Wu MT, Chiang AA, et al. Correlation of high-resolution CT and pulmonary function in bronchiolitis obliterans: a study based on 24 patients associated with consumption of *Sauropus androgynus*. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(4): 1045-1050.
35. Hartman TE, Primack SL, Lee KS, et al. CT of bronchial and bronchiolar diseases. *Radiographics* 1994; 14(5): 991-1003.
36. Stern EJ, Muller NL, Swensen SJ, et al. CT mosaic pattern of lung attenuation: etiologies and terminology. *J Thorac Imaging* Winter 1995; 10(4): 294-297.

