

Neumonía lipoidea exógena asociada a síndrome hemofagocítico

Dres. Graciela Quijano* y Ricardo Drut*

Resumen

La neumonía lipoidea exógena (NLE) se produce por inhalación o aspiración de sustancias oleosas que generan una respuesta inflamatoria fibrosante. Es más frecuente durante la administración de aceite mineral por constipación crónica. Presentamos el caso de una niña de veinte meses de edad con pancitopenia que requirió transfusiones, episodios de broncoespasmo con bronquitis aguda y hepatomegalia con ictericia. Se descartó hemólisis y enfermedad de Wilson. Un aspirado de médula ósea (MO) mostró hemofagocitosis. En las biopsias de MO e hígado se reconocieron histiocitos de citoplasma amplio, univacuolados o multivacuolados, con siderosis y hemofagocitosis. Se efectuó el diagnóstico de síndrome hemofagocítico (SHF). La paciente no mejoró y falleció al año, días después de una esplenectomía. La necropsia mostró una neumonía lipoidea con fibrosis intersticial e inflamación. En MO se vio extensa histiocitosis y células hemopoyéticas en el sector marginal. El análisis químico de pulmón y MO reveló la presencia de hidrocarburos lineales de 19-20 carbonos asimilables a aceite mineral (vaselina). Interpretamos que la paciente padeció una NLE crónica con daño pulmonar severo. La sustancia exógena desencadenó la activación macrofágica con SHF y pancitopenia. Esta se compensaba con hemopoyesis extramedular y transfusiones. La esplenectomía agravó la anemia y desencadenó el deceso. No hemos hallado referencia de la combinación NLE y SHF.

Palabras clave: aceite mineral, neumonía lipoidea exógena, síndrome hemofagocítico, vaselina.

Summary

Exogenous lipid pneumonia (ELP) results from inhalation or aspiration of oily substances which generate a fibrosing inflammatory response. More frequently it is the result of mineral oil use for chronic constipation. We are reporting the case of a 20 month-old girl presenting with pancytopenia requiring blood transfusions, episodes of acute bronchitis with wheezing, and hepatomegaly with jaundice. Laboratory studies for hemolysis and Wilson's disease were negative. Bone marrow (BM) aspirates revealed hemophagocytosis. BM and liver biopsies showed mono and multivacuolated histiocytes with hemosiderin and hemophagocytosis. The diagnosis of hemophagocytic syndrome (HPS) was established. The child followed a prolonged clinical course of one year, at the end of which daily blood transfusions were required. Clinical diagnosis of hyperesplenism led to splenectomy, after which the patient died. Necropsy revealed extensive lung involvement by a

lipoid pneumonia with extensive fibrosis and inflammation. BM showed extensive histiocytosis and hematopoietic cells that remained focally at the periphery of the former. Chemical analysis of the lung and BM tissues showed the presence of 19-20 C lineal hidrocarbures consistent with mineral oil (vaselin). We interpreted that this girl suffered a chronic ELP with severe pulmonary damage. The exogenous substance most probably induced macrophage activation with HPS resulting in pancytopenia. This was compensated with extramedullary hematopoiesis and blood transfusions. Splenectomy worsened the anemia and resulted in death. We have not been able to find any report referring the development of HPS in cases of ELP.

Key words: exogenous lipid pneumonia, hemophagocytic syndrome, mineral oil.

INTRODUCCIÓN

La aspiración o inhalación de sustancias oleosas puede generar en los pulmones una respuesta inflamatoria con fibrosis que se conoce con el nombre de neumonía lipoidea exógena (NLE). La NLE se manifiesta con un cuadro clínico y radiológico inespecífico, de manera que puede simular otras patologías. La causa más frecuente de NLE es la aspiración de aceite mineral administrado en el tratamiento de pacientes constipados crónicos, por lo tanto es más común en niños con trastornos neurológicos o ancianos.

Presentamos el caso de una niña con NLE cuyo diagnóstico se realizó en el estudio posmortem debido a que el cuadro clínico inicial se complicó con un síndrome hemofagocítico (SHF). Esta asociación no ha sido relatada previamente.

HISTORIA CLÍNICA

Niña de veinte meses que consultó por síndrome febril prolongado de un mes de evolución, bicitopenia y episo-

* Servicio de Patología. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata.

dios de broncoespasmo con bronquitis aguda purulenta. La niña había nacido a término por cesárea, con peso adecuado, como producto del octavo embarazo. Padece dos episodios de neumonía, síndrome bronquiolítico y diarrea por ingesta de "leche de vaca entera". Entre los antecedentes familiares figuraban: madre hipertensa con trastornos psiquiátricos depresivos, en tratamiento medicamentoso. Un hermano fallecido por tuberculosis. Tres hermanos recibieron tratamiento antituberculoso y un hermano padeció toxoplasmosis.

Al examen físico se detectó desnutrición moderada (8,5 kg), palidez generalizada con conjuntivas hipocoloreadas, múltiples petequias y hematomas en relación a venopunturas, ictericia, orina oscura, buena entrada de aire bilateral con roncus y rales crepitantes gruesos diseminados, soplo sistólico en mesocardio, hígado de 8 cm de altura, bazo no palpable y trefismo muscular disminuido.

Los estudios de laboratorio mostraron los siguientes valores: (ver *Tabla 1*), reticulocitos 7,6%, hemoglobina (Hb) 4,1 g/l, neutrófilos (GBN) 37%, linfocitos (L) 56%, monocitos (M) 3%, eosinófilos (E) 4%, urea 22 g/l, glucemia 0,74 g/l, calcio (Ca) 7 mg%, fósforo (P) 4,6 mg%, fosfatasa alcalina (FAL) 704 UI, transaminasa glutámico oxalacética (TGO) 28 U/l, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) 23 U/l, proteínas totales 47 g/l, bilirrubina total (BT) 0,9 mg/dl, bilirrubina directa (BD) 0,6 mg/dl, bilirrubina indirecta (BI) 0,3 mg/dl. Hemostasia: concentración de protrombina 62%, TT 17", KPTT 48", fibrinógeno 391 mg/100 ml. Los triglicéridos séricos estaban aumentados (*Tabla 1*). La materia fecal mostró abundantes glóbulos de grasa. Las pruebas serológicas para HIV, toxoplasmosis, enfermedad de Chagas, HCV, HBV y parvovirus fueron negativas. Los valores para CMV y HAV se presentaron en zonas de indeterminación.

Dos semanas después de su internación, la paciente presentó pancitopenia con requerimientos transfusionales, hepatomegalia y bilirrubina total de 8,1 mg/dl con predominio de la bilirrubina directa (7,8 mg/dl). La prueba de Coombs resultó negativa y la BI tenía valores normales. Los parámetros para enfermedad de Wilson

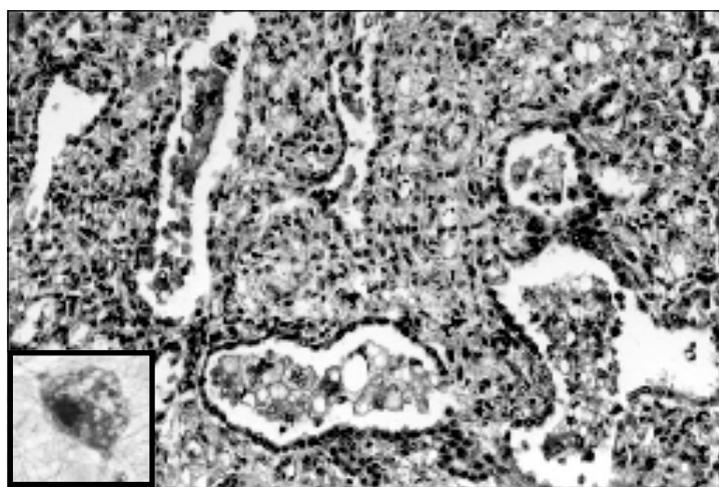
resultaron normales. Un extendido medular mostró escasa hemofagocitosis (*Fotografía 1*). Una biopsia de médula ósea (MO) reveló hiperplasia megacariocítica, hiperplasia mieloblástica con disminución de los elementos maduros de la serie blanca, marcada disminución de la serie roja, presencia de histiocitos mononucleados y multinucleados con citoplasma amplio, vacuolado y filamentoso, con hemosiderosis, eritrofagocitosis y leucofagocitosis, como así también linfoplasmocitosis.

Una biopsia hepática mostró un patrón histológico de activación histiocitaria con hemofagocitosis, histiocitos multinucleados con siderosis y numerosas células histiocíticas con citoplasma amplio, eosinófilo

TABLA 1. Evolución de los principales datos de laboratorio durante el curso de la enfermedad.

	Ingreso	4 meses	8 meses	12 meses
GR	1.430.000	2.190.000	1.900.000	1.830.000
GB	5.300	4.300	2.300	4.100
Plaquetas	43.000	20.000	53.000	15.000
Hematócrito	13,2%	21%	21%	17,5%
Prot. totales	47 g/l	33 g/l	40 g/l	46 g/l
Albumina	18 g/l	13 g/l	20 g/l	17 g/l
Triglicéridos	2,60 g/l		2,30 g/l	1,15 g/l

FOTOGRAFÍA 1



Macrófagos intraalveolares con vacuolas de diferente tamaño y neumocitos regenerativos. Intersticio ensanchado con presencia de macrófagos vacuolados y elementos inflamatorios. Se ven también vacuolas intersticiales no fagocitadas. Figura incluida: macrófago con eritrofagocitosis en un extendido de MO.

y con aspecto fibrilar en algunas de ellas, remedando células de Gaucher (diagnóstico descartado posteriormente por estudio enzimático específico). Una biopsia de mucosa yeyunal mostró mucosa normal.

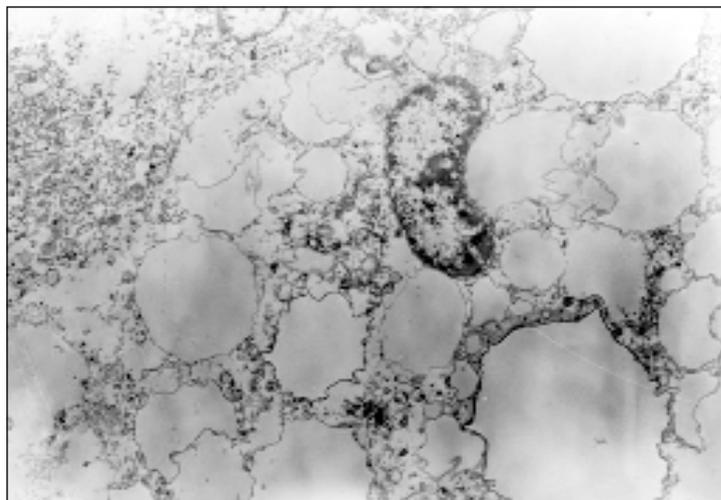
Con estos estudios se consideró el diagnóstico de síndrome hemofagocítico de etiología no determinada. La niña fue tratada con dexametasona, VP-16, antibióticos por su neutropenia, alimentación enteral continua con Pregestimil y transfusiones, las que

llegaron a ser diarias. Se dio el alta a los 42 días de internación, continuando con alimentación enteral y tratamiento según protocolo para síndrome hemofagocítico. En el período entre el 8/2/97 y el 26/2/98 tuvo 10 internaciones por pancitopenia, hipoalbuminemia, hepatoesplenomegalia, con cuadros alternantes de neumopatías y sepsis (Tabla 1). En su última internación, en abril de 1998, la niña presentó neutropenia con síndrome febril, edemas y marcada hepatoesplenomegalia. Por serología se constató IgM positiva para parvovirus, EBV IgG anti-EBNA positiva. La IgG anti-VCA y la IgG anti-EA fueron negativas. Debido a los requerimientos diarios de glóbulos rojos sedimentados y plaquetas se planteó el diagnóstico de hiperesplenismo y se procedió a la esplenectomía. El estudio del bazo mostró esplenomegalia (360 g, PN: 30 g) con abundante hemopoyesis, fibrosis, siderosis y hemofagocitosis (no se hallaron macrófagos vacuolados). La paciente falleció a la semana de la cirugía.

Estudio anatomopatológico posmortem

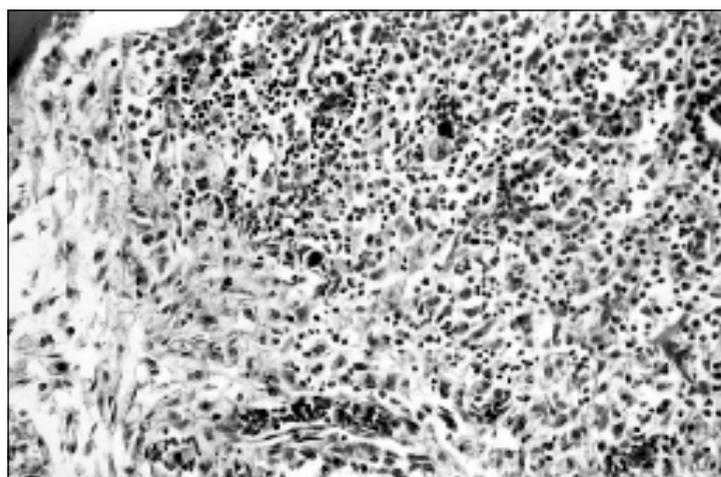
Los pulmones mostraron extenso compromiso con presencia de numerosos macrófagos intraalveolares mononucleados y multinucleados vacuolados (con vacuolas de diferente tamaño, algunas muy grandes), conteniendo también hemosiderina; células similares estaban presentes en el intersticio (Fotografía 1). En esta última zona se observaron grados variables de fibrosis, con presencia de infiltrados inflamatorios crónicos, siderófagos y vasos con calcificación de la elástica interna. El estudio con microscopía electrónica mostró la presencia de macrófagos intraalveolares con citoplasma amplio conteniendo vesículas de diferente tamaño, limitadas por una membrana de contorno irregular. En el interior se reconoció material transparente a los electrones, lo que les daba aspecto de "cisternas vacías" (Fotografía 2). El hígado mostró fibrosis portal, periportal y perihepatocítica, marcada siderosis, hemofagocitosis y vacuolización de las células de Kupffer, así como siderosis hepatocelular y focos aislados de hemopoyesis. En la MO se observó un extenso reemplazo de casi todo el espacio medular por abundantes macrófagos de aspecto xantomizado, de citoplasma amplio, granular o microvacuolar y

FOTOGRAFIA 2



Macrófagos intraalveolares con citoplasma ocupado por vesículas de diferente tamaño con contenido transparente a los electrones limitadas por una membrana. Imagen de microscopía electrónica.

FOTOGRAFIA 3



MO con reemplazo de los elementos hemopoyéticos por histiocitos de citoplasma amplio, claro, con microvacuolas. Hay zonas con células hemopoyéticas persistentes.

presencia de células hemopoyéticas en los sectores no comprometidos por los histiocitos (*Fotografía 3*).

En los ganglios torácicos y abdominales se halló eritrofagocitosis con siderosis, sin histiocitos vacuolados.

El análisis químico (cromatografía gaseosa/espectrometría de masa) de muestras de pulmón y médula ósea (*Gráficos 1-A y 1-B*) reveló la presencia de una mezcla de hidrocarburos lineales con predominio de los de 19 y 20 carbonos (material mineral exógeno).

DISCUSIÓN

De la correlación entre el estudio de necropsia y los datos clínicos y de laboratorio interpretamos que esta niña presentó un síndrome hemofagocítico (por los hallazgos hematológicos y anatomopatológicos) y padeció como enfermedad primaria una neu-

monía aspirativa lipoidea crónica exógena, con fibrosis pulmonar. También deducimos que hubo diseminación venolinfática de la sustancia oleosa, la que afectó en forma segmentaria a la MO. Las características del material aspirado corresponden a las del aceite mineral (vaselina líquida), ya que en su composición predominan hidrocarburos con una cantidad de carbono similar a la hallada en el estudio químico.

La NLE fue descrita por Lauglen en 1925, quien comunicó el hallazgo de gotas oleosas en los pulmones en el estudio de necropsia de tres niños y un adulto que habían aspirado aceite mineral administrado como laxante o en gotas nasales.¹ En 1942, debido a la cantidad de casos reconocidos, algunos incluso fatales, la Council on Pharmacy and Chemistry desautorizó las preparaciones con petrolato (aceite mineral) contenido como vehículo en una lista de

GRÁFICO 1-A

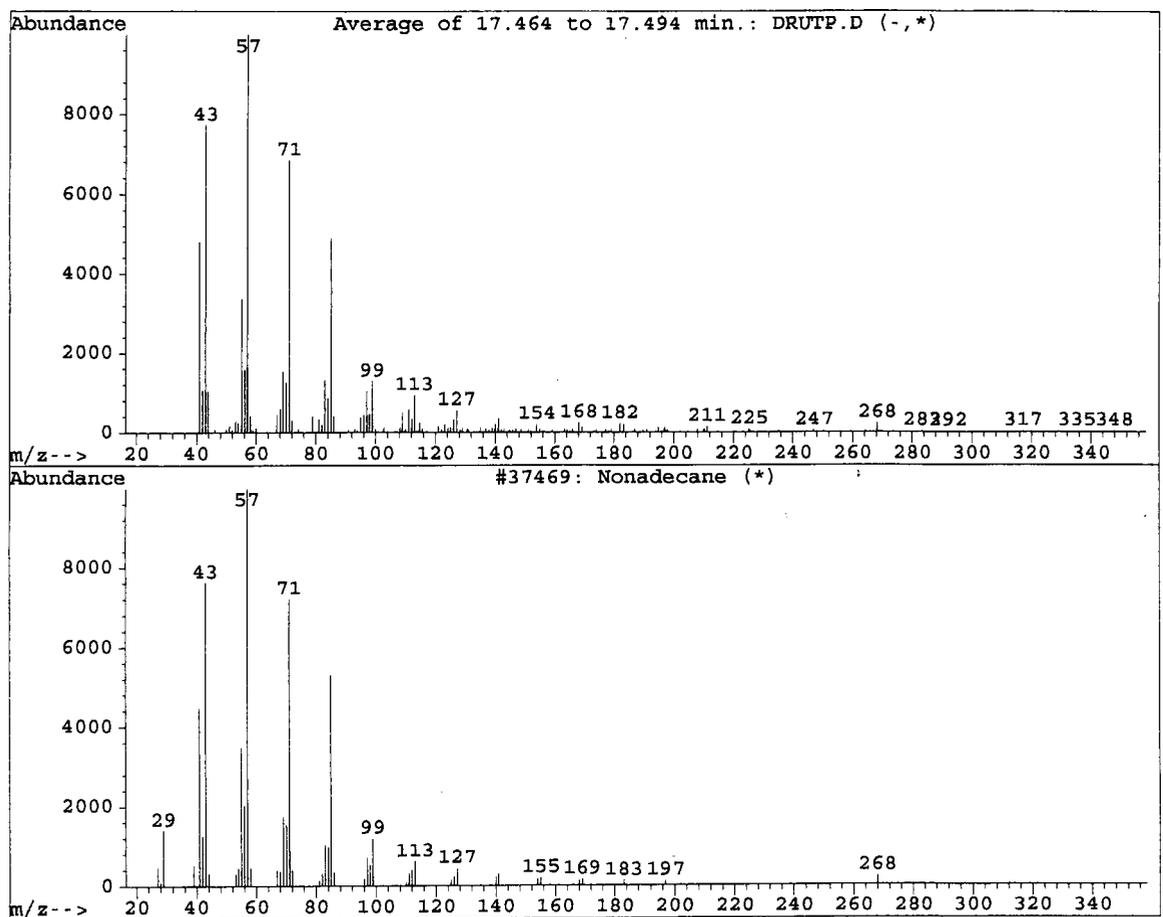


Gráfico del espectro de masa de las dos sustancias mayoritarias presentes en la fracción insaponificable de los lípidos totales extraídos de pulmón y analizados por cromatografía gas-líquido/espectrometría de masa. A: hidrocarburo de 19 carbonos.

medicamentos, siendo las gotas nasales las de mayor consumo.² Desde entonces la NLE se reconoce con menor frecuencia aunque todavía se detectan casos.³⁻⁹ Es probable que haya pacientes no diagnosticados, ya que el médico clínico puede no estar familiarizado con esta entidad debido a que se presenta con un cuadro clínico poco definido (tos crónica, disnea) o imita otros procesos en los estudios radiológicos (consolidaciones neumónicas con preferencia por los lóbulos inferiores y lóbulo medio derecho). Actualmente la mayoría de los casos de NLE se deben a la ingesta de aceite mineral como laxante.³

El aceite mineral es una sustancia no irritante que entra en la vía aérea sin provocar el cierre de la glotis ni generar una respuesta tusígena. Es una sustancia inerte que no puede ser metabolizada enzimáticamente,

de manera que al llegar a los alvéolos es emulsionada y en parte fagocitada por macrófagos. La activación macrofágica induce lesión alveolar e intersticial y, como consecuencia, genera una respuesta inflamatoria con fibrosis, presencia de lipófagos y vacuolas lipídicas en alvéolos y septos así como en la pared de vasos, posibilitando la diseminación sistémica de la sustancia oleosa.

Rabah y col. relataron el caso de un lactante de cuatro meses con enfermedad de Hirschsprung a quien se le administró aceite mineral en forma de enemas. El lactante falleció al mes de la colostomía a consecuencia de peritonitis con bacterias y macrófagos vacuolados en la serosa y NLE con macrófagos (similares a los observados en peritoneo) en el intersticio pulmonar y en la pared de vasos capilares, linfá-

GRÁFICO 1-B

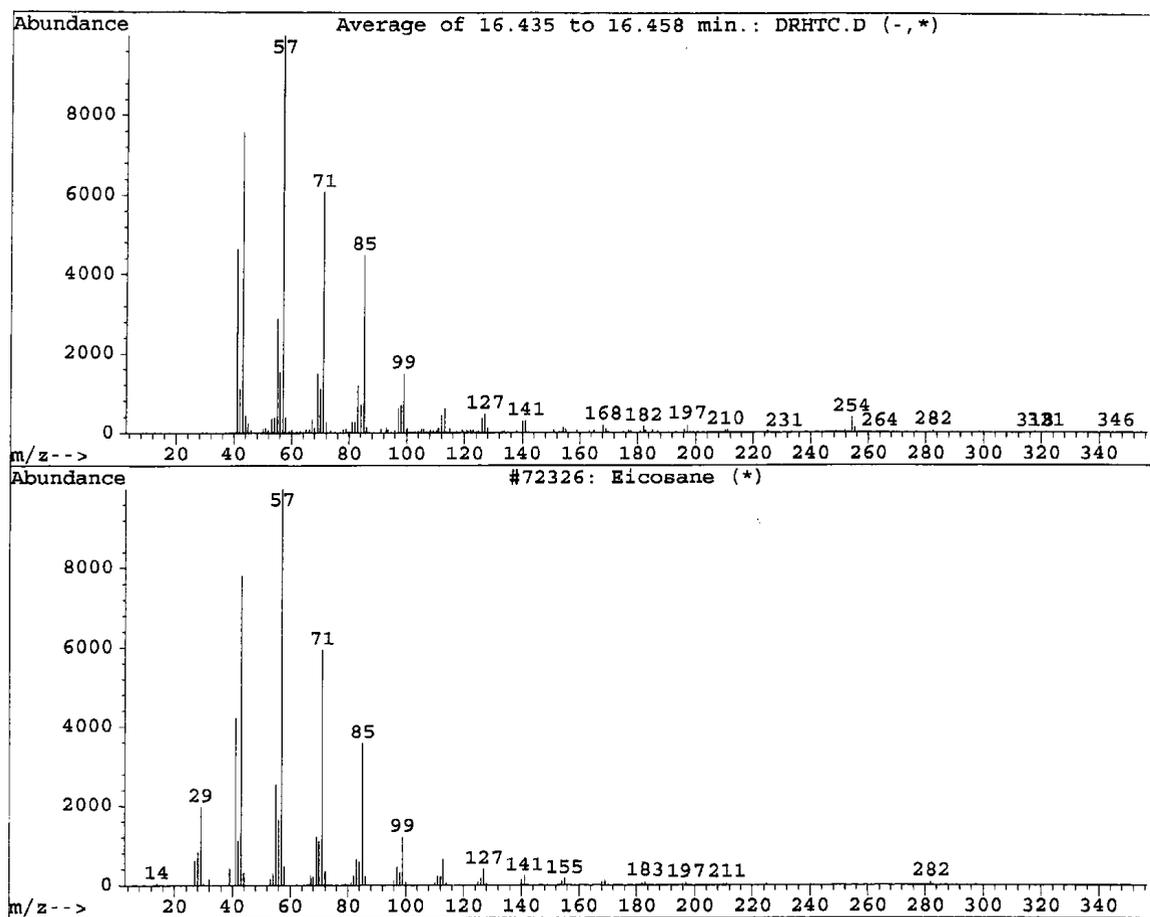


Gráfico de espectro de masa de las dos sustancias mayoritarias presentes en la fracción insaponificable de los lípidos totales extraídos de pulmón y analizados por cromatografía gas-líquido/espectrometría de masa. B: hidrocarburo de 20 carbonos.

ticos y arteriolares. En este caso se reconoció la presencia de aceite mineral por medio de cromatografía gaseosa/espectrometría de masa en tejido pulmonar y peritoneo.¹⁰ La diseminación del aceite mineral a diferentes órganos, como hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos abdominales y torácicos también ha sido reconocida en otras publicaciones.^{11,12}

La evolución de los pacientes con NLE es en general indolente, con enfermedad progresiva si el paciente continúa con el uso del aceite mineral. En algunos pocos casos se ha descrito que puede llegar a insuficiencia respiratoria crónica y aun generar corazón pulmonar. Si el paciente suspende la ingesta de esta sustancia mejoran los síntomas pero suelen persistir las imágenes radiológicas. La lesión puede complicarse con neumonía bacteriana o por *Mycobacterium* no tuberculoso.

El diagnóstico de la NLE puede realizarse por lavado broncoalveolar, que no sólo permite la observación de macrófagos vacuolados que se tiñen con el rojo aceite sino el estudio químico por cromatografía gaseosa/espectrometría de masa, lo que define la naturaleza exógena de la sustancia hallada. Esto facilita la diferenciación entre NLE y la enfermedad de causa endógena.^{4,13}

Nuestra paciente presentó, además, un SHF, según los criterios establecidos por la Histiocyte Society.^{14,15} La gran mayoría de los casos de SHF se asocian a enfermedades infecciosas de etiología diversa como infecciones virales (EBV, CMV, HSV/herpes zoster), bacterianas (estafilococo, enterococos, neumococos, tuberculosis), micóticas (histoplasmosis, candidiasis, criptococosis) o parasitarias (leishmaniasis). Estos pacientes suelen padecer una enfermedad que compromete su estado inmunológico, ya sea en forma directa o por los tratamientos inmunosupresores agregados (inmunodeficiencias congénitas, HIV, linfomas-leucemias, lupus, sarcoidosis, artritis reumatoide, postrasplante).^{16,17} También se han descrito casos en pacientes con intolerancia a la proteína lisínúrica.¹⁸ En nuestro caso creemos que la activación macrofágica se produjo por la presencia de la sustancia oleosa exógena. Esto explicaría el cuadro de pancitopenia con que se pre-

sentó inicialmente y que se interpretó como SHF. En el estudio posmortem se observó, además, reemplazo de gran parte de la médula hemopoyética por macrófagos conteniendo en parte la sustancia exógena intracitoplasmática, como lo demostró el estudio químico. Estas alteraciones serían las responsables de la pancitopenia sostenida a irreversible. La esplenomegalia con extensa hemopoyesis avala esta interpretación. Se han descrito casos de histiocitosis medular con las características del síndrome del histiocito azul marino en pacientes sometidos a nutrición parenteral total,^{19,20} que es una forma de administración de sustancias lipídicas exógenas.

En el caso que presentamos, si bien tenemos la certeza del tipo de sustancia aspirada por la paciente, no se pudo obtener el dato preciso de la ingesta del aceite mineral ya que la madre presentaba un cuadro psiquiátrico que no permitió un interrogatorio detallado.

En conclusión, interpretamos que nuestra niña padeció una NLE crónica, con daño pulmonar severo. La sustancia exógena (aceite mineral) desencadenó la activación de macrófagos con el consiguiente SHF con pancitopenia. Esta última, a su vez, se intentó compensar por hemopoyesis extramedular (esplenomegalia) y transfusiones de sangre (que también activan los macrófagos). El cuadro clínico se agravó porque, además, había reemplazo de la médula hemopoyética por macrófagos medulares. La anemia se agravó por la esplenectomía. Es posible que las repetidas transfusiones hayan permitido la sobrevida durante varias semanas y sean en parte también responsables de la histiocitosis medular por metabolización de los eritrocitos transfundidos. Un minucioso examen posmortem continúa siendo de gran utilidad a la medicina clínica.

Agradecimientos

Agradecemos a las Dras. Margarita Bravo (Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de La Plata) y Patricia Allegreti (L.A.D.E. C.O.R., Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata) por su colaboración en la realización del análisis químico de los lípidos extraídos del material de autopsia. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Laughlen GF. Studies on pneumonia following nasopharyngeal injections of oil. *Am J Pathol* 1925; 1: 407-414.
2. Council on Pharmacy and Chemistry. Nasal inhalant preparations containing petrolatum omitted from N.N.R. *JAMA* 1942; 118: 378.
3. Spickard III A, Hirschmann JV. Exogenous lipid pneumonia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 686-692.
4. Bandla HP, Davis SH, Hopkins NE. Lipoid pneumonia: a silent complication of mineral oil aspiration. *Pediatrics* 1999; 103: E19.
5. Varkey B. Lipoid pneumonia due to intranasal application of petrolatum jelly. An old problem revisited. *Chest* 1994; 106: 1311-1312.
6. Berg B, Saenger J. Images in clinical medicine. Exogenous lipid pneumonia. *N Engl J Med* 1998; 338: 512.
7. Glynn K, Gale N. Exogenous lipid pneumonia due to inhalation of spray lubricant (WD-40 lung). *Chest* 1990; 97: 1265-1266.
8. Van den Plas O, Trigauz JP, Van Beers B, Delaunois L, Sibille Y. Gravity-dependent infiltrates in a patient with lipid pneumonia. *Chest* 1990; 98: 1253-1254.
9. Soloaga E, Beltramo M, Veltri M, Ubaldini J, Chertcoff F. Insuficiencia respiratoria aguda por neumonía lipóidea. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 602-604.
10. Rabah R, Evans R, Yunis E. Mineral oil embolization and lipid pneumonia in an infant treated for Hirschsprung's disease. *Pediatr Pathol* 1987; 7: 447-455.
11. Cruickshank B. Follicular (mineral oil) lipidosis: I. Epidemiologic studies of involvement of the spleen. *Hum Pathol* 1984; 15: 724-730.
12. Cruickshank B, Thomas MJ. Mineral oil (follicular lipidosis: II. Histologic studies of spleen, liver, lymph nodes, and bone marrow. *Hum Pathol* 1984; 15: 731-737.
13. Lauque D, Dongay G, Levade T, Caratero C, Carles P. Bronchoalveolar lavage in liquid paraffin pneumonitis. *Chest* 1990; 98: 1149-1155.
14. Favara BE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome. *Semin Diagn Pathol* 1992; 9: 63-74.
15. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndrome in children. *Lancet* 1987; 1: 208-209.
16. Reiner A, Spivak J. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and review of the literature. *Medicine* 1988; 67: 369-388.
17. Gaffey M, Frierson H, Medeiros LJ, Weiss L. The relationship of Epstein-Barr virus to infection-related (sporadic) and familial hemophagocytic syndrome and secondary (lymphoma-related) hemophagocytosis: an in situ hybridization study. *Hum Pathol* 1993; 24: 657-667.
18. Duval M, Fenneteau O, Doireau V, Faye A, Emilie D, Yotnda P, Drapier JC, Schlegel N, Sterkers G, Ogier de Bauigny H, Vilmer E. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 1999; 134: 236-9.
19. Bigorgne C, Le Tourneau A, Messing B, Rio B, Giraud V, Molina T, Audouin J, Diebold J. Sea-blue histiocyte syndrome in bone marrow secondary to total parenteral nutrition including fat-emulsion sources: a clinicopathologic study of seven cases. *Br J Haematol* 1996; 97: 258-62.
20. Meiklejohn DJ, Baden H, Greaves M. Sea-blue histiocytosis and pancytopenia associated with chronic total parenteral nutrition administration. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 219-21.