

Correspondencia

Ana María Putruele

Dirección Postal: Av. Córdoba 2351 (CP 1230), piso 7,
Buenos Aires

Correo Electrónico: anaputruele@hotmail.com

CASO: Mujer de 59 años con disnea e infiltrado pulmonar reciente

Recibido: 30.01.2012

Aceptado: 13.02.2012

Autores: Ana M. Putruele*; Cora G. Legarreta*; Mariano Mazzei **; Leticia Limongi*; Evangelina S. Membriani*; Daniel Antuni*; Sebastián Rost Vence*; Mariano M. Volpacchio^; Patricia Vujacich*
Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas, "José de San Martín" Universidad de Buenos Aires
(*) División Neumonología
(**) Primera Cátedra de Medicina Interna**
(^) Servicio de Radiología

Presentación del caso clínico

Dra. Evangelina Membriani: Una mujer de 59 años, de nacionalidad argentina, fue evaluada en el consultorio de demanda espontánea de neumonología el 8 de noviembre de 2011 por presentar disnea progresiva hasta hacerse en reposo.

Aproximadamente veinte días antes de la consulta, la paciente notó disnea al subir escaleras, desde ese momento hubo una progresión del síntoma hasta hacerse de reposo.

Diez días antes, consultó por servicio de emergencia en otra institución y fue derivada a un especialista en cardiología. En dicha consulta le realizaron telerradiografía de tórax de frente que evidenciaba infiltrados bilaterales difusos de tipo intersticiales y un electrocardiograma (ritmo sinusal, frecuencia cardíaca 90 latidos por minutos, sin cambios isquémicos agudos ni otras anormalidades) y fue medicada con hidroclorotiazida 12,5 mg/día.

Durante la semana siguiente, la disnea fue aumentando hasta hacerse de reposo.

La paciente no refería fiebre, tos, expectoración, sibilancias, dolor torácico ni otro síntoma acompañante.

Tenía antecedentes de hipertensión arterial de 15 años de evolución por lo cual estaba medicada con losartán 25 mg/día, no era fumadora aunque refería tabaquismo pasivo ya que su esposo era fumador, y trastorno de la ansiedad medicada con clonazepan 0.5 mg cada 12 hs. Se desempeñaba como ama de casa, nunca había trabajado fuera de su hogar, manifestaba que su hobby era la cría de aves, comentó que atendía personalmente a esos animales y limpiaba sus jaulas cada 48/72 hs, desde hacía aproximadamente tres años.

No refirió antecedentes de alergias, traumatismos, alcoholismo ni drogadicción. Tampoco refería antecedentes propios ni familiares de asma. Vivía con su esposo en una casa donde contaba con todos los servicios.

La paciente medía 165 cm y pesaba 82.3 Kg, índice de masa corporal 30.2. Su presión arterial era 130/80 mmhg, su frecuencia cardíaca 90 latidos por minuto, la frecuencia respiratoria 24 ciclos por minuto, la temperatura axilar 36° C, y la saturación de oxígeno 85% respirando aire ambiente, sin uso de músculos accesorios. La piel estaba pálida, y las mucosas húmedas. En el examen respiratorio presentaba murmullo vesicular disminuido en forma generalizada, y se auscultaban estertores crepitantes bibasales hasta campo medio a predominio derecho, no se auscultaban sibilancias, la percusión era normal. En el cuello no se veían venas yugulares distendidas. Presentaba además edema bilateral simétrico infrapatelar godet +/6. No presentaba hipocratismo digital, y el resto del examen físico era normal.

Se decidió internar la paciente para realizar estudios, diagnóstico y tratamiento.

En el laboratorio básico presentaba hematocrito de 39% y hemoglobina 12g%, recuento de glóbulos blancos 6400/mm³ (neutrófilos 3840, linfocitos 1450, monocitos 650, eosinófilos 420, basófilos 40); CK 45 UI/l; VSG 85mm; urea 30 mg/dl; creatinina 0.7 mg/dl; albumina 4 g/dl; LDH 573 UI/L; glucemia 72 mg/dl; hepatograma, coagulograma y examen de orina normales.

El estado ácido base arterial mostraba pH 7.48; PaCO₂ 34.7 mmHg; PaO₂ 51 mmHg; HCO₃ 25.5 mEq/L; exceso de bases 2.7 mEq/L; saturación de oxígeno 84.2% (respirando aire ambiente), dímero D = 659 ng/L y péptido natriurético tipo B = 16 ng/L.

El electrocardiograma reveló taquicardia sinusal.

Radiografía de tórax frente: índice cardiotorácico 0,48, infiltrados bilaterales difusos de tipo intersticial, no presenta imágenes consolidativas. Senos costofrénicos libres (Figura 1). Ecocardiograma transtorácico: función sistólica del ventrículo izquierdo y ventrículo derecho conservadas, excursión sistólica del plano anular de la válvula tricúspide (tricuspid anular systolic excursion –TAPSE) 19 mm, hipertrofia septal leve, ausencia de dilatación de cavidades derechas, pericardio libre, válvulas cardíacas sin particularidades. Por doppler: insuficiencia tricúspide leve que permite estimar una presión sistólica de la arteria pulmonar de 25 mmHg.

Se realizó una tomografía axial computarizada (TC) de tórax con protocolo para tromboembolismo pulmonar (Figura 2).

Dr. Mariano Volpacchio: En las imágenes no se evidenciaron signos compatibles con tromboembolismo. No se observa derrame pleural. Se visualizan imágenes ganglionares en axilas y mediastino que no alcanzan rango adenomegálico. El parénquima pulmonar muestra extensas áreas con densidad vidrio esmerilado. Se visualizan consolidaciones en segmentos basales posteriores. A nivel abdomen superior no se evidencias alteraciones significativas. Las imágenes inespecíficas podrían corresponder a neumonitis, o proceso infeccioso, de todas maneras no puedo descartar otras etiologías como hemorragia alveolar.



Figura 1: Tele radiografía de tórax frente del 8/12/2011. Índice cardiotorácico en el límite de lo normal, infiltrados bilaterales difusos de tipo intersticial, no presenta imágenes consolidativas, los senos costofrénicos se encuentran libres.

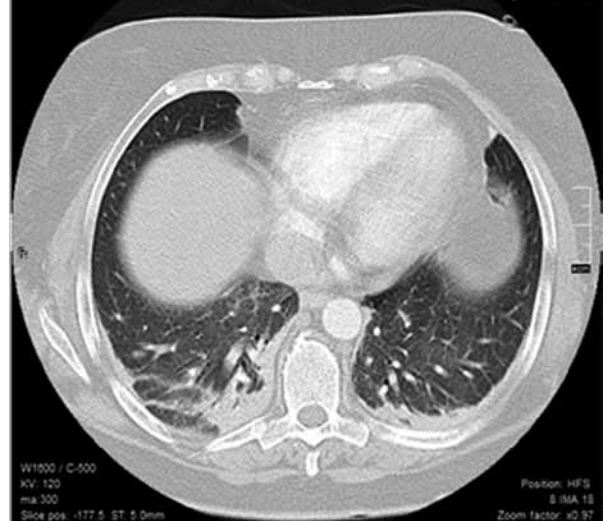
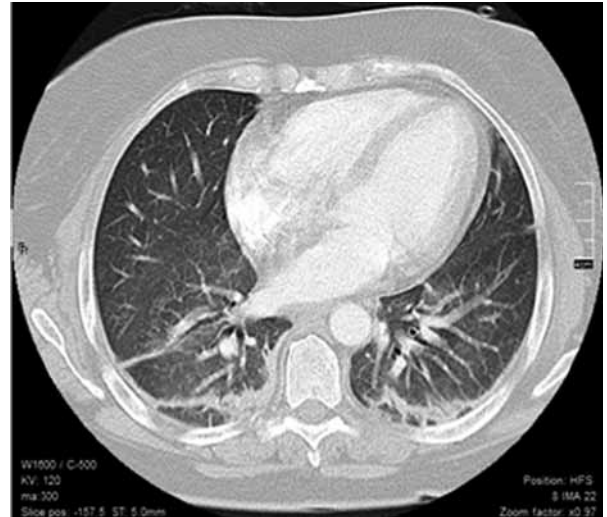
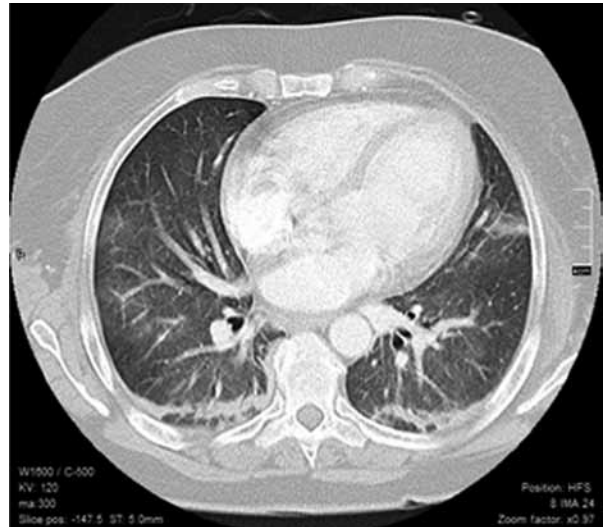


Figura 2: Tomografía de Tórax con contraste endovenoso: No presenta imágenes compatibles con trombos. El parénquima pulmonar muestra aumento difuso de atenuación en vidrio esmerilado. Se visualizan adenopatías que no alcanzan rango adenomegálico. Imagen consolidativa en llingula subsegmentaria. No se evidencia derrame pleural. En cortes de abdomen superior no presenta hallazgos patológicos.

Dra. Evangelina S. Membriani: Se practicó una ecografía doppler venoso de miembros inferiores, que resultó negativa para trombosis venosa profunda. Se realizó un examen funcional respiratorio (Tabla 1).

Dra. Cora G. Legarreta: La espirometría evidenció FVC, FEV1 y FEF 25-75 reducidos y la relación FEV1/FVC elevada, lo que sugiere un defecto ventilatorio de tipo restrictivo que se confirmó con la medición de los volúmenes

	Pre-Bronch					
	Actual	Pred	%Pred	SD	LLN	ULN
--- SPIROMETRY ---						
FVC (L)	1.42	3.21	44	0.41	2.68	3.74
FEV1 (L)	1.17	2.49	47	0.34	2.08	2.90
FEV1/FVC (%)	82	78	105	6	65	91
FEF 25% (L/sec)	2.60	4.90	53	1.30	4.09	5.71
FEF 75% (L/sec)	0.40	1.23	32	0.58	1.03	1.43
FEF 25-75% (L/sec)	1.40	2.33	60	0.73	1.95	2.71
FEF Max (L/sec)	2.61	6.19	42	1.01	5.17	7.21
FVC (L)	0.60					
FIF Max (L/sec)	1.04					
FEV6 (L)	1.42	3.10	46	0.40	2.59	3.61
FEV1/FEV6 (%)	82	81	101	5	68	94
MVV (L/min)		90		11	75	105
MEP (cmH2O)		143			119	167
MIP (cmH2O)		-75			-87	-63
--- LUNG VOLUMES ---						
SVC (L)	1.56	3.21	48	0.41	2.68	3.74
IC (L)	0.99	2.14	46		1.79	2.49
ERV (L)	0.57	1.07	53		0.89	1.25
FRC (N2) (L)		2.76		0.52	2.21	3.31
RV (N2) (L)		1.92		0.38	1.54	2.30
TLC (N2) (L)		4.90		0.54	3.92	5.88
RV/TLC (N2) (%)		39		5	31	47
Washout Time (min)						
TGV (L)	1.85	2.76	67	0.52	2.21	3.31
RV (Fleth) (L)	1.28	1.92	67	0.38	1.54	2.30
TLC (Fleth) (L)	2.84	4.90	58	0.54	3.92	5.88
RV/TLC (Fleth) (%)	45	39	116	5	31	47
Trapped Gas (L)						
--- DIFFUSION ---						
DLCOunc (ml/min/mmHg)	7.44	22.90	32	6.00	18.32	27.48
DLCOcor (ml/min/mmHg)	7.79	22.90	34	6.00	18.32	27.48
DLVA (ml/min/mmHg/L)	3.28	4.67	70		3.74	5.60
VA (L)	2.37	4.90	48	0.54	4.09	5.71
Hgb (gm/dL)	12.0	12-18				
--- AIRWAYS RESISTANCE ---						
Raw (cmH2O/L/s)		1.86		0.43	1.55	2.17
Gaw (L/s/cmH2O)		1.03			0.86	1.20
sRaw (cmH2O*s)		< 4.76			3.97	5.55
sGaw (1/cmH2O*s)		0.20		0.04	0.17	0.23

Tabla 1: Espirometría. Aunque el FEV1 y FEF 25-75 están reducidos, la relación FEV1/FVC esta elevada, los volúmenes están reducidos. La capacidad de difusión reducida indica un grado severo de pérdida de superficie capilar alveolar funcional. Los volúmenes reducidos, la relación FEV1/FVC elevada y el defecto de difusión sugieren proceso intersticial. Diagnóstico: restricción de grado severo. Defecto de difusión de grado severo.

pulmonares. La capacidad de difusión indicaba un grado severo de pérdida de superficie capilar alveolar funcional. Por lo tanto, los volúmenes pulmonares reducidos y el defecto de difusión son coherentes con un proceso intersticial o difuso del parénquima pulmonar. Se realizó un procedimiento diagnóstico.

Discusión

Dra. Ana M. Putruele: Dadas las alteraciones radiológicas difusas del parénquima pulmonar, si bien son inespecíficas, se mencionan como probable diagnóstico la presencia de neumonitis o proceso infeccioso sin poder descartarse otras etiologías, por lo tanto se tomaron dos muestras de hemocultivos y se inició tratamiento antibiótico empírico con ampicilina-sulbactam + claritromicina cubriendo los patógenos probables de acuerdo a las guidelines IDSA/ATS para neumonía adquirida en la comunidad¹.

Se solicitó serología para *Chlamydomphyla pneumoniae* y *Chlamydomphyla psitacci*. Los resultados finales fueron IgG positivo título 1/32; IgM negativo para *C. pneumoniae*; IgG e IgM negativos para *C. psitacci*.

La persistencia de los síntomas después del tratamiento antibiótico sugiere una causa de neumonía diferente a las habituales para neumonía adquirida en la comunidad y por lo tanto exige un diagnóstico diferencial más amplio y una evaluación más agresiva.

La evaluación del estado inmune está justificada, lo cual debe incluir una prueba de VIH y medición de los anticuerpos antinucleares.

Con referencia a este tema, ¿puede ayudarnos el análisis de las imágenes observadas en la tomografía computarizada?

Dr. Mariano Volpacchio: La presencia de infiltrado bilateral en vidrio esmerilado visto en la tomografía computarizada de tórax representa ocupación alveolar, lo que apunta a un diagnóstico diferencial que incluye edema, hemorragia alveolar difusa, infección, cáncer (por ejemplo, el carcinoma broncoalveolar), y enfermedad pulmonar intersticial, lo cual compromete el espacio alveolar y el intersticio.

Dr. Daniel Antuni: Las enfermedades pulmonares intersticiales son resultado de exposición laboral o del medio ambiente (por ejemplo, la neumonitis por hipersensibilidad), inducida por

fármacos, neumonitis asociada a enfermedad del colágeno, entre otras.

La paciente es una no fumadora que tiene evidencia de exposición medioambiental a aves, que pueden causar neumonitis por hipersensibilidad, patología que podría explicar claramente el cuadro que presenta nuestra paciente².

Dra. Leticia Limongi: Tampoco podemos descartar hemorragia, ni infección crónica atípica, como la tuberculosis. Sin embargo, podemos descartar tromboembolismo pulmonar, ya que presenta un bajo pretest clínico (Wells 1), un Dímero D de 659 ng/L, apenas elevado y, ecodopler venoso y angiotomografía normal. Una enfermedad oncológica es poco probable teniendo en cuenta la evolución clínica.

Dr. Mariano Mazzei: Los datos de laboratorio y el examen físico no aportan pruebas de enfermedad extrapulmonar o sistémica. No presenta evidencia de enfermedad del colágeno y tiene anticuerpos antinucleares negativo, factor reumatoide negativo, factor anti núcleo positivo moteado título 1/40, complemento total 42.0 CH50/ml (25 a 50 CH50/ml), C3 166 mg/dl (80 a 180 mg/dl), C4 37 mg/dl (20 a 50 mg/dl).

La ausencia de una eosinofilia, microhematuria, reduce la probabilidad de que estemos frente a un cuadro de vasculitis.

Dra. Ana M. Putruele: ¿Qué nos muestran las pruebas de función pulmonar que puedan ayudar a revelar el diagnóstico?

Dra. Cora G. Legarreta: Las pruebas de función pulmonar apuntan a un proceso restrictivo con alteración del intercambio gaseoso, un hallazgo que es consistente con la enfermedad difusa del parénquima pulmonar observada en las imágenes.

En el caso de una neumonitis por hipersensibilidad por exposición a aves, como se mencionó entre los diagnósticos diferenciales en esta paciente, sería esperable encontrar una alteración obstructiva asociada, dado el componente bronquiolar de esta enfermedad; sin embargo, los volúmenes pulmonares reducidos con volumen residual bajo, descartarían un componente obstructivo en este caso. La difusión de CO disminuida en grado severo y la baja saturación de oxígeno reflejan el importante compromiso del intercambio gaseoso pulmonar.

Dra. Ana M. Putruele: en esta instancia ¿está indicado realizar algún procedimiento diagnóstico

invasivo?, en ese caso ¿qué estudio debería llevarse a cabo?

Dra. Patricia Vujacich: La ausencia de espectoración limita la posibilidad del análisis de esputo. Por lo tanto, nos planteamos realizar una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia pulmonar transbronquial como el procedimiento electivo para aproximar el diagnóstico. Podríamos haber considerado una biopsia quirúrgica, pero en este caso creo que es preferible en primera instancia obtener muestras adecuadas de manera menos invasiva. El BAL tiene un rédito diagnóstico elevado en procesos infecciosos; de manera que excluir una infección a través del BAL resulta razonable. La citología del BAL es, además, orientadora en muchos casos. Por otra parte, la biopsia pulmonar transbronquial tiene alto rendimiento en neumonitis por hipersensibilidad (mayor al 50%), linfangitis, histiocitosis, y algo menos en vasculitis.

El procedimiento diagnóstico fue, efectivamente, la realización de una fibrobroncoscopia que no evidencio lesiones endoscópicas, se realizó lavado broncoalveolar y lavado bronquial. Se envió muestra a anatomía patológica, cultivo gérmenes comunes, BAAR y hongos. No se realizó BTB según lo previsto inicialmente, por desaturación crítica intraprocedimiento.

El análisis histológico y la citometría de flujo son necesarios, ya que un gradiente CD4/CD8 disminuido apoya el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad. También el dosaje de precipitinas (anticuerpos IgG) es de utilidad cuando se sospecha dicha etiología. Estos anticuerpos son específicos para cada antígeno, indican respuesta humoral, presentando alta sensibilidad en pulmón del granjero o del criador de palomas.

Dr. Sebastián Rost Vence: La citología del BAL revelo recuento celular 50 células por mm³: macrófagos alveolares 52%, neutrófilos 15%, eosinófilos 2%, linfocitos 26%, células cilíndricas 5%. Se evidenciaron quistes de pneumocistis en las muestras de BAL y lavado bronquial.

Dra. Ana M. Putruele: Varios días después, se recibe el resultado de ELISA para HIV, cuyo resultado fue positivo, el cual posteriormente fue confirmado con el análisis de Western blot.

Se solicitó citometria de flujo: Recuento de leucocitos 5200 cel/ul, recuento de linfocitos 16%, 832 cel/ul, linfocitos T CD3+/CD4+: 5%, 42 cel/ul, linfocitos T CD3+/CD8+: 53%, 441 cel/ul rCD4/CD8: 0.09

Se inició tratamiento con trimetoprima + sulfametoxazol 15 mg/kg/día + prednisona 40 mg cada 12 hs por 5 días, luego se bajó a 20 mg cada 12 hs.

La paciente posteriormente tuvo una recuperación sin complicaciones. Fue dada de alta del hospital 12 días después del ingreso, el plan de completar el tratamiento de 21 días de trimetoprima + sulfametoxazol y la prednisona. Se inició la terapia antirretrovírica, cuyo seguimiento está a cargo del servicio de infectología. Se solicitó estudio por ELISA para virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) al esposo, quien presentó resultado positivo.

Conclusión

Dra. Ana M. Putruele: El antes conocido *Pneumocystis carinii*, actualmente considerado un hongo, *Pneumocystis jirovecii* es causante de neumonía, y los principales síntomas incluyen disnea progresiva, tos no productiva y fiebre. Estos pacientes presentan hipoxemia, y típicamente la radiografía de tórax presenta compromiso bilateral, intersticial difuso.

P. jirovecii es más común en personas infectadas por VIH pero también puede presentarse en individuos con otras formas de inmunosupresión, incluyendo a los pacientes con neoplasias hematológicas, tumores sólidos, o enfermedades inflamatorias, y los pacientes transplantados de médula ósea o trasplante de órganos sólidos. Un factor de riesgo importante de infección entre tales pacientes con inmunosupresión es especialmente el uso de los esteroides³.

El dato que resultó desconcertante en este caso fue que se trataba de una mujer de casi 60 años de edad. Los adultos mayores infectados con VIH experimentan un número y variedad similar de enfermedades marcadoras como los adultos más jóvenes, siendo *P. jirovecii* el más común. Algunos estudios señalan una mayor incidencia de encefalopatía por VIH y el síndrome de impregnación por VIH.

Aunque la prevalencia global de enfermedades marcadoras del síndrome de inmunodeficiencia adquirida parece similar, las personas mayores con VIH a menudo experimentan peor pronóstico en comparación con los pacientes más jóvenes, en particular para PCP y tuberculosis⁴.

Este aumento de la morbilidad suele estar relacionado con progresión más rápida de la enfermedad y un mayor riesgo de diseminación sistémica.

Las mujeres de edad media y las mujeres mayores que presentan VIH comprenden dos grupos: aquellas que contrajeron VIH durante mediana edad o más y aquellas que se infectaron a edades más jóvenes, pero, como resultado de los avances en el tratamiento, presentan sobrevida hasta edades avanzadas. Ambos grupos están en aumento⁵.

Un estudio trató de identificar los factores de riesgo para contraer VIH en mujeres de media y edad avanzada, con el fin de mejorar la prevención del VIH en este grupo. En este estudio, 24 mujeres VIH positivo, de entre 45 y 71 años, fueron evaluadas. Se identificaron cinco factores individuales que ponen a estas mujeres en riesgo de VIH: abuso de drogas y alcohol, no conocer las historias sexuales de riesgo de VIH de sus parejas masculinas; problemas de salud mental, relaciones de alto riesgos y la falta de información de prevención del VIH⁶.

Los adultos mayores, en comparación con personas más jóvenes, han recibido menos información sobre el VIH debido a que normalmente han sido omitidos de programas de prevención de esta enfermedad.

Si bien los estudios de laboratorio e imágenes pueden ser muy sugestivos, el diagnóstico requiere la identificación del *P. jirovecii* en cualquiera de las muestras (esputo, líquido de lavado broncoalveolar, o muestras de biopsia). Debido a que *P. jirovecii* es un hongo atípico, es difícil el cultivo, y el diagnóstico se suele hacer con tinción de plata o inmunofluorescencia de muestras respiratorias.

Un reciente meta-análisis presentó una sensibilidad del 55% y una especificidad del 98% para el análisis de esputo. Siendo la tinción inmunofluorescencia más sensible que la tinción citoquímica⁷.

El esputo inducido es altamente dependiente de la técnica y de la capacidad del paciente para expectorar. Si la inducción de esputo no logra obtener un diagnóstico o no puede llevarse a cabo, el paciente debe someterse a una broncoscopia y el lavado broncoalveolar.

Dado el alto rendimiento de este procedimiento, es raro que los pacientes requieran biopsia transbronquial o quirúrgica.

Cuando existe una alta sospecha de neumonía por *P. jirovecii*, se debe iniciar la terapia empírica a la espera de los resultados de pruebas diagnósticas.

Por lo tanto, en pacientes que se presenten con disnea, hipoxemia e infiltrados intersticiales bilaterales, aunque no presenten inicialmente factores de riesgos aparentes para infección por VIH u otras formas de inmunosupresión, se debe considerar como causa posible al *P. jirovecii* y deben tomarse medidas agresivas para descartar dicha etiología.

Debido a que las tasas de mortalidad dependen del período en que se completó el tratamiento de alguna otra forma de inmunosupresión y si se requirió ventilación mecánica, es importante detectar a estos pacientes precozmente.

Bibliografía

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 27-72.
2. Fenclová Z, Pelclová D, Urban P, et al. Occupational Hypersensitivity Pneumonitis Reported to the Czech National Registry of Occupational Diseases in the Period 1992–2005. *Industrial Health* 2009; 47: 443-8.
3. Luks AM, Neff MJ. Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Respiratory care* 2007; 1.
4. Luther VP. HIV Infection in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 567–83.
5. Neundorfer MN, Harris PB, Britton PJ, Lynch DA. HIV-Risk Factors for Midlife and Older Women. *The Gerontologist* 2005; 45: 617-25.
6. Mack KA, Ory MG. AIDS and older Americans at the end of the 20th century. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2003; 2: 68-75.
7. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 982-9.