



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 180

6 de agosto de 2009

Paciente de 60 años con disnea, en tratamiento inmunosupresor

Presenta: **Dra. Ana Chiesa**
Discute: **Dr. Joaquín Montero**
Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual: Comienza 10 días previos al ingreso con deposiciones de características melénicas, en número de 3 a 4 por día, acompañadas de dolor de tipo cólico, difuso, a predominio periumbilical, que no cede con ingesta de antiespasmódicos.

De 24hs refiere mareos posturales, que se agravan durante la deambulación e imposibilitan la misma.

Por este cuadro consulta a dispensario de su localidad donde le realizan laboratorio, que informa Hematocrito de 13% hemoglobina 3.9 gr/dl. Se deriva a nuestro Hospital.

Antecedentes personales:

- Anemia diagnosticada hace 20 años, en tratamiento desde hace 2 años con meprednisona 20mg/día, ácido fólico 5mg/día y sulfato ferroso 2 comp/día.
- Accidente cerebro vascular isquémico en enero 2009, que requirió internación en unidad de terapia intensiva.
- Várices en techo gástrico, en tratamiento con omeprazol 20mg/día y propanolol 20mg/día.
- Internación previa en nuestro hospital por hemorragia digestiva alta en febrero de 2009.
- Laboratorio febrero de 2009: VDRL sérica NR; FR negativo; Hierro sérico 29 µg/dl, UIBC 169; Transferrina 198 µg/dl; % saturación de Hemoglobina 15%; Fibrinógeno 230 mg/dl; Factor V 127%, TP 11 seg; KPTT 20 seg; Haptoglobina 0,1 gr/l (VN: 0,3 - 2 gr/l); Reticulocitos corregidos 0,81%; Serologías HIV, HVC, HVB negativas
- Biopsia de Médula Ósea (Marzo de 2009): Normocelular, con leve hiperplasia eritroide y ausencia de depósitos férricos.

Examen Físico:

- Impresiona moderadamente enferma
- Vigil, orientada en persona y desorientada en tiempo y espacio.
- Signos vitales: PA 110/70 mmhg, FC 96 lpm, FR20 cpm, T 36°C
- Cabeza y cuello: conjuntivas pálidas. Escleras ictéricas.
- Aparato cardiovascular: ruidos normofonéticos, sin R3 ni R4 ni soplos.
- Aparato respiratorio: respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento, con murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados. Mamas: forma conservada, sin nódulos, retracciones ni secreción por pezón.
- Abdomen: plano, sin cicatrices ni circulación colateral, blando, depresible, doloroso en hipocondrio derecho y flanco

homolateral, sin descompresión ni defensa. Se palpa hígado a 2 cm por debajo del reborde costal. Esplenomegalia palpable 2 cm por debajo del reborde costal.

- Neurológico: signos meníngeos negativos, pares craneales sin alteraciones. Hemiparesia braquío crural izquierda 4/5.
- Miembros: lesión macular extensa, descamativa, en cara anterior de pierna izquierda
- Genital: vulva e introito sin lesiones ni secreciones.
- Tacto rectal: sin lesiones perianales, esfínter tónico, mucosa lisa deslizante. Ampolla rectal ocupada por materia fecal de características melénicas.

Exámenes complementarios:

Laboratorio:

	INGRESO	Día 1	Día 2 UTI	Día 3 UTI
Hemoglobina (g/dL)	3,9	7	7,8	
Hematocrito (%)	13	23	27	
Glóbulos Blancos /mm ³	4700	10400	20860	
Plaquetas /mm ³	172000	60000	75000	
Glicemia (mg/dL)	93	112	74	
Urea (mg/dL)	20	25	27	
Creatinina (mg/dL)	0,52	0,54	0,6	
Natremia (mEq/L)	137	137	147	
Kalemia (mEq/L)	2,6	4,1	5,4	
Bilirrubina total (mg/dL)	3,9	5,4		
Bilirrubina Directa (mg/dL)	2,7	4,2		
Bilirrubina Indirecta (mg/dL)	1,3	1,2		
ASAT (UI/L)		37		
ALAT (UI/L)		10		
FA (UI/L)	867	933		
GGT (UI/L)	24	27		
Colinesterasa (UI/L)	2293			
Proteínas Totales (g/dl)				
Albumina (g/dl)				
LDH	2100	2042		
TP	18	20		
KPTT	32	38		
Estado ácido base				
pH	7,45	7,35	7,18	6,95
pCO ₂	34			
pO ₂	135			
EB	0	-4,2	-13	-22
HCO ₃	23	21	13	8,5
% saturación	99			

© 2009 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.

Orina completa (ingreso): amarilla, opalescente, pH 6, densidad 1010, leucocitos escasos, células epiteliales escasas, urobilinas +++, cuerpos cetónicos +

Rx tórax: No se observan alteraciones pleuroparenquimatosas. Impresiona 3° arco mediastinal.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, frecuencia 90 lpm, onda p 0,08", complejo QRS 0,12", Intervalo PR 0,16", intervalo QT 0,4", AQRS +90°

Videoesoscopia digestiva alta (al ingreso): Antro mucosa micronodular y eritema en parches. Cuerpo con mucosa normal. A nivel del fundus se observan cordones venosos con red spot (várices de techo gástrico) GV1.

TC de cráneo sin contraste (Primer día): Área hipodensa de distribución territorial temporal izquierda, corticosubcortical, con componente hemático significativo e intraventricular, compatible con alteración vascular isquémica, con transformación hemorrágica ventriculizada. Moderado efecto de masa. Extensa área hipodensa temporoparietal derecha de aspecto secular. Signos de hernia subfalciforme incipiente.

Evolución:

La paciente permanece en sala general desde el ingreso, se realiza Videoesoscopia digestiva alta demostrando red spot en várices de techo gástrico. Comienza tratamiento con octeotride subcutáneo y se transfunden glóbulos rojos.

El primer día de internación se constata depresión del sensorio y progresión del foco faciobraquiocrural izquierdo, con desviación conjugada de la mirada a la izquierda.

Se realiza TC de cráneo sin contraste, que informa lesión hiperdensa compatible con lesión isquémica con transformación hemorrágica.

Pasa a UTI donde permanece bajo ARM desde el momento del ingreso, con requerimiento de inotrópicos (al comienzo dopamina cambiando luego a goteo de adrenalina), presenta además oliguria. Al tercer día de internación en UTI se constata óbito.



Rx tórax frente: Índice cardiotorácico aumentado, atelectasias laminares en ambas bases pulmonares, fondo de saco costo frénico izquierdo ocupado, e infiltrado radioopaco en base pulmonar derecha

Discusión del caso clínico

Dentro de la extensa lista de problemas de este paciente, voy a tomar como dato guía de mi discusión a la disnea. Habiendo descartado el origen cardíaco por un ecocardiograma normal, me enfocaré en ver si las drogas que recibe este paciente, tumores, infecciones o su propia autoinmunidad pueden ser los causantes de su disnea.

Dentro de los efectos adversos de las **drogas** que recibe este paciente tenemos:

- Micofenolato: Cardiovasculares, neurológicos, endócrinos, gastrointestinales. Existen casos reportados de fibrosis pulmonar fatal, pero con una clínica muy diferente a la de nuestro paciente

- Ciclosporina: Nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión arterial (HTA), alteraciones metabólicas, gastrointestinales. Es importante en esta droga su dosaje en plasma que debe ser de 200-250ng/ml los primeros 3 meses, y luego 80-120ng/ml.

- Corticoides: DBT, HTA, osteopenia, cataratas, hiperlipemia.

Como vemos, no parecen ser las drogas las causantes de esta disnea.

Con respecto a los **tumores**, como todos sabemos, el uso crónico de agentes inmunosupresores para prevenir el rechazo de trasplante, incrementa el riesgo de malignidad comparado con el resto de la población. Los tumores más frecuentes son melanoma, cáncer de cérvix y linfoma Hodgkin y no Hodgkin, entre otros.

El tiempo promedio de latencia entre el trasplante y la aparición del tumor es de 3-5 años. Algunos llegan hasta 110 meses postrasplante. Recordemos que nuestro paciente lleva más de 200 meses de trasplantado, lo que aleja este diagnóstico.

Con respecto a los **procesos infecciosos**, haré algunas consideraciones con respecto a pacientes inmunodeprimidos. Son comunes los procesos simultáneos, ya sean infecciones (*Pneumocystis jirovecii* -PCP- y *Cytomegalovirus* -CMV-) conjuntamente con otro proceso (injuria pulmonar y toxicidad por drogas).

Las imágenes tempranas, diagnóstico anatomopatológico y cultivos son cruciales. La terapia antibiótica debe ser iniciada tan pronto como sea posible y el tratamiento empírico se debe basar en los datos obtenidos (esputo, antecedentes de infecciones, etc).

La reducción de los niveles de inmunosupresión (particularmente corticoides) es tan importante como el tratamiento antibiótico para una terapia exitosa.

En este tipo de pacientes son comunes, inicialmente, signos subagudos, seguidos de unas severas manifestaciones de infección.

Las infecciones en este tipo de pacientes se dividen en tres grupos según el tiempo transcurrido postrasplante:

Dentro del primer mes, son habituales las infecciones relacionadas con la hospitalización y las provenientes del donante o del receptor.

Entre el primer mes y los seis meses posteriores al trasplante es cuando el paciente presenta la mayor inmunosupresión, y por lo tanto el mayor riesgo de infecciones.

Luego de seis meses posteriores al trasplante, estos pacientes continúan con una predisposición aumentada a infecciones, pero de la comunidad, como neumonías o infección urinaria.

Cuando, durante el tratamiento se requiere un aumento de la inmunosupresión, las infecciones más frecuentes son las del segundo grupo.

Nuestro paciente tiene un último dosaje de Ciclosporinemia en el año 2005 con valores adecuados, y si bien no tenemos un

dosaje actual, podemos inferir que si no se aumentaron las dosis de los fármacos, está dentro del tercer grupo.

Algunas de las infecciones más frecuentes son:

Cytomegalovirus:

En ausencia de profilaxis, la reactivación ocurre en 50-60% de los pacientes, de los cuales 20-30% desarrollan neumonitis, hepatitis o enteritis. Los síntomas más comunes son artralgias, y en el laboratorio el hallazgo más frecuente es leucopenia y trombocitopenia. Son menos frecuentes la neumonía, gastroenteritis, retinitis o hepatitis.

Nuestro paciente presenta un pp65 negativo por lo que descarto este diagnóstico.

Otros virus respiratorios como el *virus sincicial respiratorio*, *parainfluenza*, *influenza* y *adenovirus* son poco comunes.

Tuberculosis:

El riesgo de padecer TBC en los pacientes trasplantados está aumentado, con una incidencia de hasta un 15%. Es más frecuente una reactivación de una infección latente, aunque en zonas endémicas, puede ocurrir una infección nueva.

Pneumocystis jirovecii (P. carinii):

El riesgo es mayor durante los períodos de inmunosupresión intensa y la incidencia de infección es alta asociado a CMV. Existe un mayor riesgo con inmunosupresión que incluya corticoides. La ciclosporina puede contribuir al riesgo de infección y aumentar la mortalidad. La profilaxis debe ser indicada a menos que exista una contraindicación. En los receptores de trasplantes es generalmente una infección aguda o subaguda.

Neumonía de lenta resolución:

Puede presentarse hasta en un 15% de los pacientes internados por consolidaciones pulmonares. La mortalidad es tres veces mayor en una NAC, y cinco veces mayor en NIH de lenta resolución.

Puede definirse como una falta de resolución radiológica luego de un mes de iniciado el cuadro.

Las causas pueden corresponder al un patógeno resistente o no diagnosticado, a la susceptibilidad del huésped (EPOC, alcoholismo, *inmunodepresión*, edad avanzada) o a la citoquinas responsables de modular la relación entre ambos.

La presencia de fiebre, leucocitosis y bacteriemia por más de 6 días pueden ser un factor de riesgo para que una neumonía no tenga una adecuada resolución. También pueden corresponder a otros patógenos como infecciones micóticas o por micobacterias. O por causas no infecciosas como neoplasias, enfermedades inflamatorias, drogas, enfermedades vasculares o TEP.

Las complicaciones como empiemas o abscesos también pueden explicar una neumonía de lenta resolución.

Dentro de las enfermedades difusas del parénquima pulmonar se encuentran las neumonías intersticiales idiopáticas. Son un grupo de enfermedades difusas de etiología desconocida. Existe una expansión del componente intersticial, un infiltrado de células inflamatorias, a veces acompañado por fibrosis. Una de ellas es la neumonía organizada criptogénica, que se puede definir como una forma idiopática de neumonía organizada. Se ha visto asociada a enfermedades del tejido conectivo, drogas, neoplasias y otras neumonías intersticiales.

Se da principalmente en personas de entre 50 y 60 años. Los pacientes presentan síntomas por lo menos durante dos meses. La clínica es similar a la de una neumonía aguda de la comunidad, aunque más frecuente se presenten con tos no productiva, persistente, disnea y pérdida de peso. Al examen físico podemos encontrar rales y/o sibilancias. El laboratorio es inespecífico, con leucocitosis y VES aumentada.

En los estudios por imágenes se pueden observar opacidades alveolares difusas bilaterales, con volúmenes pulmonares

normales, infiltrados lineales irregulares, nodulares o en panel de abejas, derrame pleural, engrosamiento pleural y cavitaciones, que se ubican más frecuentemente en la periferia y zonas basales.

La espirometría muestra un patrón restrictivo medio a moderado. La capacidad de difusión de gases está reducida, siendo reflejado en la hipoxemia durante el ejercicio, que está presente hasta en un 80% de los casos. En el lavado bronquiolo-alveolar se encuentra una proporción mayor de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos y menor porcentaje de macrófagos que una neumonía aguda de la comunidad.

El diagnóstico es por exclusión, y es necesaria la biopsia pulmonar.

Con respecto a **patologías autoinmunes**, creo que estamos frente a un paciente con una enfermedad autoinmune que, aunque se haya reemplazado el órgano de choque, no significa curación de la enfermedad.

La hepatitis autoinmune puede estar asociada con otros desórdenes autoinmunes (ej. Sme poliglandular autoinmune tipo). Algunos reportes aseguran que hasta un 36% de los pacientes con hepatitis autoinmune presentan otra enfermedad autoinmune asociada.

En la hepatitis autoinmune los anticuerpos anti Músculo liso y Factor Anti Núcleo (FAN), comúnmente desaparecen y reaparecen. Los títulos de auto-anticuerpos al diagnóstico, y el comportamiento de los mismos durante el tratamiento no son índices de la severidad ni del pronóstico de la enfermedad.

Los autoanticuerpos persisten elevados a títulos bajos en el 77% de los pacientes luego del trasplante y hasta un 20% de los pacientes puede desarrollar hepatitis crónica autoinmune.

Existe una larga lista de trastornos autoinmunes relacionados con la hepatitis autoinmune, entre ellos: Tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves, diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico (LES), fibrosis pulmonar, y pericarditis, entre otros.

Recordemos que nuestro paciente presenta internaciones previas por poliserositis y anemia hemolítica.

Al pensar en estos antecedentes y el actual título de FAN de 1/640, me pregunto si es posible la asociación entre hepatitis autoinmune y LES.

La superposición de Hepatitis Autoinmune (HAI) y LES es una condición rara (1.3-1.7%). Se han reportados algunos casos de HAI que desarrollaron LES años posteriores. Algunos autores recomiendan investigar LES en todo paciente con HAI.

Por otro lado la afectación hepática en el LES es poco frecuente. Existen reportes de casos de pacientes sin antecedentes, con hepatitis como primera manifestación de LES.

Por último, debo descartar la recurrencia de la hepatitis autoinmune. Esto se presenta del 17-35% de los pacientes en un tiempo de 5+/- 1 año aproximadamente, aunque puede darse hasta luego de 15 años postrasplante. En una serie de casos, la recurrencia fue asintomática en 4 de 7 pacientes. Los cambios histológicos pueden preceder a los bioquímicos hasta en un 23% de los casos.

Una inadecuada inmunosupresión es un factor de riesgo para la recurrencia, ya que aunque responden al aumento de la dosis de inmunosupresión, suelen ser más agresivas. Existen casos reportados de HAI recurrentes en hígados trasplantados, sin elevación de las transaminasas, como es el caso de nuestro paciente.

Como **conclusión** creo que la cronología en la solicitud de los diferentes estudios complementarios no ayudó a un

razonamiento clínico lógico y ordenado ya que tenemos unas imágenes de TC que no se correlacionan con lo hallado en la espirometría. Y por otro lado, los títulos altos de FAN no juegan un rol claro en la enfermedad actual del paciente.

Entre las imágenes objetivas de una tomografía y la subjetividad de un estudio como la espirometría, tomaría a la primera como guía para continuar estudiando al paciente.

Creo que estamos frente a un paciente con una enfermedad autoinmune, y que la elevación de los anticuerpos puede corresponder a una reactivación de su hepatitis autoinmune, a otra enfermedad asociada como un LES o sólo una elevación asintomática e irrelevante de los mismos. Sólo podremos descifrar este interrogatorio a través de una biopsia hepática.

Lo que creo infrecuente es que esta autoinmunidad esté jugando un rol crucial en su disnea.

Mis diagnósticos presuntivos son: neumonía de lenta resolución o neumonía organizada criptogenética.

Propongo como conductas: continuar tratamiento antibiótico, indicar corticoides a dosis inmunosupresoras previa biopsia hepática y repetir la espirometría en un tiempo prudencial. Si aún continúan los interrogantes, realizar una tomografía de alta resolución.

El dosaje de AC anti-músculo liso y anti-LKM, junto con un proteinograma por electroforesis, nos ayudarían a estudiar su inmunidad.

Finalmente, si las dudas no se aclaran, realizar una biopsia pulmonar.

Bibliografía:

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: 277.
2. Vera P, Klein R. Autoimmune hepatitis and overlap syndrome: diagnosis. *Praxis (Bern 1994)*. 2002 Aug 21;91(34):1339-46
3. Strassburg CP. Autoimmune liver diseases and their overlap syndromes. *Praxis (Bern 1994)*. 2006 Sep 6;95(36):1363-81
4. Seo S, Toutounjian R. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Sep;23(9):1410-4. Epub 2008 Mar 27
5. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999 Mar;30(3):394-401.
6. Ratziu V, Samuel D, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol*. 1999 Jan;30(1):131-41
7. Mehendiratta V, Mitroo P, et al. Serologic markers do not predict histologic severity or response to treatment in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan;7(1):98-103- Epub 2008 Sep 12
8. Choi DH, Kim HK, et al. A case of anti-LKM 1 positive autoimmune hepatitis accompanied by systemic lupus erythematosus. *Korean J Gastroenterol*. 2008 Mar;51(3):190-3
9. Rodriguez VE, Costas P. Systemic lupus erythematosus presenting as acute icteric hepatitis: a case report. *Bol Asoc Med PR*. 2008 Jul-Sep;100(3):54-7
10. Gonzalez Koch A, Czaja AJ. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001 Apr;7(4):302-10
11. Duclos-Vallée JC, Sebagh M. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut*. 2003 Jun;52(6):893-7.
12. Hubscher SG. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: diagnostic criteria, risk factors, and outcome. *Liver Transpl*. 2001 Apr;7(4):285-91
13. Yao H, Michitaka K, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation without elevation of alanine aminotransferase. *World Gastroenterol*. 2007 Mar 14;13(10):1618-21