



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° 249

2 de junio de 2011

Varón de 57 años que consulta por disnea, pérdida de peso e infiltrados pulmonares bilateralesPresenta: **Dra. María Constanza Vicari**Discute: **Dra. María Virginia Vadalá**Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**Editan: **Dr. Diego Bértola, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi****Presentación del caso clínico**

Enfermedad actual: Comienza 4 meses previos con disnea a moderados esfuerzos que progresa hasta presentarse en reposo, acompañada de tos con expectoración mucosa abundante y sensación febril. De igual tiempo de evolución refiere pérdida de peso de aproximadamente 18kg con apetito conservado, sensación febril y episodios de sudoración profusa nocturna.

Por dicho cuadro es internado en su localidad de origen, donde realiza tratamiento sintomático con corticoides y broncodilatadores. Presenta mejoría parcial, siendo externado 48 hs previas al actual ingreso.

De 12 horas de evolución exacerba su sintomatología, motivo por el cual consulta y se decide su internación.

Antecedentes personales:

- Tabaquista 30 cigarrillos/día por 20 años
- Apendicectomía
- Estudios realizados en internación previa (marzo 2011):
 - Espirometría con patrón obstructivo, VEF1 51.8%, respuesta a B2 12%
 - TC de tórax (17/03/11): Tenue opacidad intersticial bilateral difusa con patrón reticulonodulillar, sin definirse consolidaciones netas. Refuerzo en la vasculatura, engrosamiento del manguito peribronquiovascular. (imagen 1).
 - Broncofibroscopía: Puntillado blanquecino bronquial. Biopsia de mucosa bronquial: negativo para células neoplásicas.
 - Cultivos: Lavado bronquioloalveolar negativo para células neoplásicas, BAAR y gérmenes comunes.

Examen físico:

Paciente vigil, orientado en persona, tiempo y espacio.

Signos vitales: PA: 110/60 mmHg, FC: 126 lpm, FR: 40 rpm, T: 37,6°C.

Cabeza y cuello: Conjuntivas pálidas, escleras blancas. Pupilas isocóricas reactivas. Piezas dentarias en regular estado. Lesiones ulceradas en úvula.

Ap. cardiovascular: Ruidos normofonéticos, sin soplos, R3 ni R4.

Ap. respiratorio: Respiración costo abdominal, tiraje intercostal y supraclavicular. Murmullo vesicular disminuido. Sonoridad conservada. Vibraciones vocales conservadas.

Abdomen: Globuloso. Cicatriz en fosa ilíaca derecha. Ruidos hidroaéreos conservados, no se palpan visceromegalias. Timpanismo conservado. Examen proctológico sin alteraciones. Puño percusión negativa bilateral.

Miembros: Tono, trefismo, fuerza, temperatura y pulsos conservados. Acropaquias bilaterales (imagen 2)

Neurológico: Funciones superiores conservadas. Pares craneales, sensibilidad y motilidad activa conservados. Signos meníngeos negativos. Reflejos osteotendinosos simétricos. Respuesta plantar indiferente

Genital: Pene con lesiones hiperpigmentadas en glante, maculares. Escroto sin lesiones, testículos en bolsas.

Exámenes complementarios:

	Ingreso	Día 4	Día 9
Hemoglobina (g/dL)	11,4	10,9	12
Hematocrito (%)	37	36	36
Leucocitos (cel/mm ³)	8240	9350	10000
Plaquetas (cel/mm ³)	732.000	740.000	750.000
Glicemia (mg/dL)	110	111	
Uremia (mg/dL)	33	31	68
Creatininemia (mg/dL)	0,73	0,56	1,33
Natremia (mEq/L)	137	142	144
Kalemia (mEq/L)	3,9	3,5	3,3
Bilirrubinemia total (mg/dL)		0,48	0,24
ASAT (UI/L)		19	19
ALAT (UI/L)		10	9
FAL (UI/L)		317	261
GGT (UI/L)		47	49
Colinesterasa (UI/L)			3900
VES (mm/1 ^o h)	80		
LDH (UI/L)			1059
Albuminemia (mg/dL)			2,1
Proteinemia total (mg/dL)			5,4

Estado ácido-base:

	Ingreso	Día 4	Día 9
pH	7,42	7,43	7,39
pCO ₂ (mmHg)	37	39	35
pO ₂ (mmHg)	49	51,6	62
EB	-0,5	1,7	0
HCO ₃ real (mEq/L)	24	26	21
Saturación Hb (%)	85	88	91
FiO ₂	21%	21%	21%

Líquido pleural:

Aspecto	Límpido
pH	7,44
Glucosa (mg/dL)	1,27
Proteínas totales (g/dL)	33
Albumina (g/dL)	16
LDH (UI/L)	234
Recuento celular (elementos/mm ³)	1155 (70% PMN, 20% células, 10% MN)
Cociente prot.liq/suero	0,76
Cociente LDH liq/suero	0,22

Orina completa: pH: 5,5, densidad: 1030, proteínas +, hemoglobina: indicios. Sedimento: aislados hematíes, escasos leucocitos, sin pirocitos.

ECG: Ritmo sinusal, FC: 80 lpm, AQRS: +160°, onda P 0,08 seg, intervalo PR: 0,12 seg, QRS: 0,10 seg, QT: 0,40 seg, segmento ST: isonivelado. Imagen de bloqueo focal a nivel de AVL.

Radiografía de tórax de frente: Índice cardiotorácico conservado, infiltrado bilateral reticulonodulillar de vértices a bases, simétrico. Fondos de saco libres. Sin alteraciones del marco óseo (imagen 3).

TC de tórax de alta resolución:

- Engrosamiento pleural a nivel de vértice izquierdo y campo medio derecho (imagen 4).
- Infiltrado reticulonodulillar bilateral (imagen 5).
- Patrón de árbol en gemación (imagen 5).
- Áreas de vidrio esmerilado (imagen 5).
- Derrame pleural izquierdo (imagen 6).

TC de abdomen sin contraste: Adenomegalias retroperitoneales (imagen 7).

Espustos para BAAR y gérmenes comunes: Negativos (3 muestras).

Espustos para micología: Crecimiento de levaduras (en tipificación).

Hemocultivos: 1 de 2 positivo para *E. Coli* sensible a cefepime, amikacina, colistin, gentamicina, carbapenem.

Test rápido para HIV: Negativo

Evolución: Presentó deterioro progresivo de la función respiratoria. Se realiza nueva radiografía de tórax observándose progresión de los infiltrados y derrame pleural izquierdo (imagen 8). Se decide iniciar tratamiento empírico con antibióticos y anfotericina. Presenta sibilancias bilaterales, por lo que se indica tratamiento con hidrocortisona, presentando leve mejoría. Se constata en uno de dos hemocultivos crecimiento de *E. Coli*, por lo que inicia tratamiento con cefepime. Se realiza biopsia pleural y toracocentesis evacuando 1000 ml de líquido serofibrinoso. Persiste con disnea a mínimos esfuerzos.

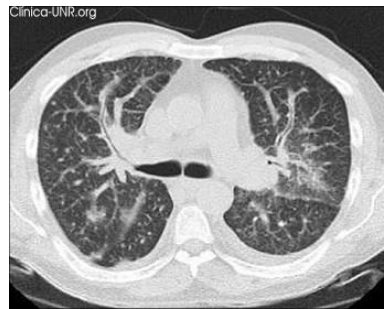
Estudios pendientes:

- TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste.
- Citología de líquido pleural.
- Anatomía patológica de biopsia pleural.
- Cultivo de líquido pleural para BAAR, gérmenes comunes y micología.
- Punción biopsia de adenopatía retroperitoneal.
- Biopsia pulmonar por toracoscopia.
- Serología HIV.
- Laboratorio inmunológico.

Imágenes del caso clínico



TAC de tórax (corte axial, ventana pulmonar): Tenue opacidad intersticial bilateral difusa con patrón reticulonodular, sin definirse consolidaciones netas. Refuerzo en la vasculatura, engrosamiento del manguito peribronquiovascular.



TAC de tórax (corte axial, ventana pulmonar): infiltrado reticulonodular bilateral, patrón de árbol en gemación, áreas de vidrio esmerilado



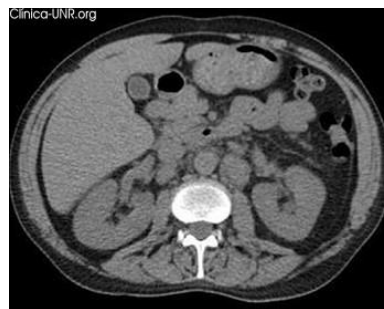
Examen físico miembro superior: acropaquias bilaterales



TAC de tórax (corte axial, ventana pulmonar): consolidación pulmonar basal izquierda y derrame pleural izquierdo



Radiografía de tórax de frente: Índice cardiotorácico conservado, infiltrado bilateral reticulonodular de vértice a base, simétrico. Fondos de saco libres. Sin alteraciones del marco óseo.



TAC de abdomen sin contraste: adenomegalias retroperitoneales



TAC de tórax (corte axial, ventana pulmonar): engrosamiento pleural a nivel de vértice izquierdo



Radiografía de tórax de frente: progresión de infiltrado bilateral reticulonodular y derrame pleural izquierdo

Discusión del caso clínico

Se presenta el caso de un paciente varón de 57 años, tabaquista, que consulta por un cuadro de 4 meses de evolución de disnea progresiva, tos productiva, pérdida de peso, astenia, sensación febril y sudoración nocturna. Como hallazgos de laboratorio presenta trombocitosis, aumento de la velocidad de eritrosedimentación y LDH, e hipoxemia. Dentro de los estudios solicitados presenta en la espirometría un patrón obstructivo reversible; infiltrado reticulonodulillar en parénquima pulmonar y adenopatías retroperitoneales en la tomografía axial computada; cultivos negativos para BAAR y gérmenes comunes en muestras de esputo y lavado bronquioloalveolar, y biopsia de mucosa bronquial negativa para células neoplásicas.

La sintomatología y los datos de laboratorio son inespecíficos, por lo que considero a los hallazgos radiológicos como la clave para arribar al diagnóstico. Tanto patologías agudas como crónicas pueden cursar con un patrón reticulonodulillar (1). Dado el tiempo de evolución del cuadro clínico del paciente, consideraré estas últimas.

Las neumonías intersticiales crónicas son un grupo heterogéneo de procesos caracterizados por un infiltrado inflamatorio intersticial y depósito anómalo de fibras de tejido conectivo que conducen a la fibrosis pulmonar (2). Dado que nuestro paciente presenta adenopatías retroperitoneales significativas, las cuales no suelen asociarse a esta patología, considero la posibilidad de esta entidad como un diagnóstico alejado.

Algunas colagenopatías, como artritis reumatoide o esclerodermia tienen afectación pulmonar de tipo intersticial. La ausencia de síntomas característicos de compromiso de otros órganos como piel y articulaciones, alejan también a este grupo de enfermedades como diagnóstico a considerar.

Teniendo en cuenta la presencia de adenopatías retroperitoneales asociadas al compromiso pulmonar de nuestro paciente, debemos considerar las siguientes patologías: sarcoidosis, linfoma, linfangitis carcinomatosa, carcinoma bronquioloalveolar, tuberculosis miliar y micosis profundas.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa idiopática multiorgánica que afecta principalmente al pulmón (90%), ganglios (70 - 90%), ojos y piel. La clínica es variable, pudiendo cursar de manera asintomática, presentarse de forma aguda o subaguda con síntomas respiratorios (tos, disnea) y generales (anorexia, pérdida de peso, astenia, sudoración), o cuadros crónicos insidiosos con predominio de síntomas respiratorios. Radiológicamente se presenta en 4 estadios evolutivos relacionados con el pronóstico de la enfermedad, de acuerdo al grado de afectación de ganglios hiliares y la extensión del infiltrado reticulonodulillar (predominantemente en zonas superiores), con fase final de fibrosis pulmonar. La tomografía caracteriza mejor la afectación pulmonar con múltiples hallazgos: linfadenopatías hiliares y mediastinales, engrosamiento irregular del paquete

broncovascular, engrosamiento de pared bronquial, vidrio esmerilado, nódulos subpleurales, peribronquiales y perivasculares, bronquiectasias por tracción, quistes y fibrosis (3). La clínica y los hallazgos imagenológicos de nuestro paciente son compatibles con esta enfermedad, pero la ausencia de compromiso de otros órganos y de adenopatías hiliares sumado a la presencia de diagnósticos alternativos más probables, ubican a esta patología última en la lista de posibilidades etiológicas.

El carcinoma bronquioloalveolar representa el 2 - 6% de los tumores pulmonares primarios. Se lo considera un subtipo de adenocarcinoma pulmonar. Característicamente se ubica en la periferia y crece a lo largo de septos alveolares intactos, con propagación linfática y bronquial, con el consecuente desarrollo multicéntrico y arquitectura pulmonar conservada. El tabaquismo y la presencia de cicatrices se consideran factores de riesgo. Se presenta con tos, disnea, pérdida de peso, hemoptisis, fiebre y más raramente broncorrea. Metastatiza fundamentalmente al pulmón contralateral, hueso y glándula suprarrenal. La presentación radiológica es variable: nódulo solitario periférico, consolidación lobar, nódulos multifocales e imágenes intersticiales. El 5 - 20% desarrolla derrame pleural y el 15 - 30% cursa con adenopatías hiliares o mediastínicas. La edad, el antecedente de tabaquismo, la clínica y la radiología compatible hacen probable este diagnóstico.

El linfoma afecta al pulmón en forma primaria o secundaria. El *linfoma pulmonar primario* se caracteriza por afectación pulmonar sin evidencia de afectación extratorácica, masa mediastínica, ni de afectación de médula ósea, al menos 3 meses desde el diagnóstico. Representa menos del 1% de los linfomas pulmonares. Son de tipo no Hodgkin. Se clasifica en linfoma de bajo grado de células B (derivan del tejido linfoide asociado a mucosa del árbol bronquial), linfomas de alto grado (linfoma difuso de células grandes B) y granulomatosis linfomatoide (en inmunodeprimidos). No es habitual que se presenten con un patrón radiológico de tipo reticulonodulillar, ni tampoco explicaría la presencia de las adenopatías retroperitoneales, lo cual lo excluye como diagnóstico posible. El *linfoma pulmonar secundario*, es la forma más frecuente de afectación pulmonar por esta patología. Se presenta en el 10% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin y en el 30% de los pacientes con linfoma no Hodgkin. En ambas entidades, la afectación del parénquima pulmonar es secundaria a la afectación ganglionar mediastínica por contigüidad. La presentación radiológica es proteiforme: nódulos únicos o múltiples, masas, consolidaciones, enfermedad intersticial peribronquial y perivascular (5). Nuestro paciente presenta síntomas y hallazgos radiológicos compatibles a nivel de parénquima pulmonar. Si bien el linfoma secundario podría explicar las adenopatías retroperitoneales y la LDH elevada, la infrecuencia de esta forma de presentación y la ausencia de adenomegalias

mediastinales alejarían este diagnóstico, aunque no lo descarta.

La linfangitis carcinomatosa es la diseminación intrapulmonar de una neoplasia metastásica a través de vasos linfáticos y tejido conectivo contiguo. Representa el 6 - 8% de las metástasis pulmonares. Se origina a partir de adenocarcinomas, principalmente de mama, pulmón y estómago, seguidos en frecuencia por las neoplasias de colon, páncreas y próstata. Clínicamente presenta disnea rápidamente progresiva, tos no productiva, dolor torácico y síndrome constitucional. Predomina el patrón reticulonodulillar en la radiología y es notorio el engrosamiento peribroncovascular en la tomografía (6). Estas características lo convierten en un diagnóstico probable en nuestro paciente. En este caso, cuál sería la neoplasia primaria responsable?

Por un lado, el antecedente de tabaquismo y los síntomas respiratorios podrían sugerir cáncer de pulmón, sumado al hecho de la aparición de una opacidad basal izquierda en la última tomografía realizada.

Por otro lado, las adenopatías retroperitoneales sugieren una neoplasia abdominal o pelviana, aunque el paciente no presenta síntomas ni alteraciones de laboratorio sugestivos de dicha afectación, además de contar con cortes tomográficos de abdomen y pelvis sin evidencia de masas ni otras alteraciones sugestivas de neoplasia.

Por otra parte, dada la alta incidencia en nuestro medio, ante un paciente con infiltrados pulmonares no habituales y con mala respuesta al tratamiento antibiótico, debemos considerar a la tuberculosis. La tuberculosis miliar, forma más compatible con las imágenes del caso, es la resultante de la diseminación hematogena del *Mycobacterium tuberculosis* y puede dar un amplio rango de manifestaciones clínicas, desde una enfermedad fulminante a un cuadro de fiebre de origen desconocido. El compromiso pulmonar es evidente en el 50%. Suele cursar con anemia de enfermedades crónicas y velocidad de eritrosedimentación muy elevada. En la radiografía suele observarse infiltrado reticulonodular (de 2 a 3 mm de diámetro) uniforme de distribución aleatoria, y en ocasiones nódulos acinares de 5 a 10 mm de diámetro. La TAC resulta más sensible para el diagnóstico, observándose los nódulos y el engrosamiento septal (7).

En nuestro paciente el foco epidemiológico está ausente, no presenta factores evidentes de inmunodepresión y se mantuvo afebril, sin síntomas y signos de afectación de otros órganos durante la internación. Sin embargo, la alta incidencia de esta enfermedad la hacen un diagnóstico posible. Si bien la búsqueda de *M. tuberculosis* en esputo y lavado bronquioloalveolar no arrojó resultados positivos, estos métodos son generalmente negativos en las formas miliares, que suelen cursar a bronquio cerrado.

Por último, voy a considerar las micosis profundas. Estas se dividen en endémicas y oportunistas. Las primeras son causadas por hongos que se hallan en el entorno, no siendo parte de la flora habitual, causando coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis y criptococosis. La vía de contagio es inhalatoria diseminándose luego hacia pulmón, cerebro, ganglios y hueso más frecuentemente. Las micosis oportunistas como aspergilosis y candidiasis son causadas por hongos que forman parte de la flora habitual del paciente, tornándose invasivas y causando infección sistémica en el contexto de inmunodepresión por distintas patologías como diabetes, neoplasias malignas, tratamiento inmunodepresor, desnutrición, HIV, neutropenia y trasplante.

Las micosis profundas son de curso crónico e insidioso, excepto en inmunodeprimidos (8). El pulmón es el órgano más frecuentemente implicado y el punto de partida de la infección sistémica. Entre los síntomas es casi constante la fiebre, además de tos, expectoración purulenta, disnea y dolor torácico. Los hallazgos radiológicos son poco específicos, desde nódulos hasta infiltrados reticulonodulillares. Característicamente no suelen desarrollar derrame pleural.

A favor de este diagnóstico se encuentra la zona endémica para algunas de estas micosis, los síntomas y hallazgos radiográficos compatibles, y el aislamiento de levaduras en el esputo del paciente. En contra del mismo, destaco la ausencia de factores evidentes de inmunodepresión, el desarrollo de derrame pleural, la ausencia de fiebre, y la falta de afección ganglionar mediastínica. Además hay que tener en cuenta la falta de respuesta al tratamiento antimicótico instaurado. De todas formas, este diagnóstico no puede ser descartado.

Como conclusión, estamos ante una enfermedad agresiva, con rápida progresión a la insuficiencia respiratoria y con compromiso sistémico evidenciado por la presencia de adenopatías extratorácicas, cuyas manifestaciones clínicas inespecíficas hacen difícil la distinción entre una patología infecciosa y una de origen neoplásico. La falta de respuesta al tratamiento empírico antibacilar y antimicótico, es por el momento el único dato objetivo que puede inclinar la balanza hacia una etiología neoplásica.

Debido a la rápida y posiblemente fatal progresión del cuadro, sugiero insistir en medidas que permitan arribar al diagnóstico etiológico rápidamente, aunque esto implique métodos invasivos. Dentro de las alternativas, planteo la realización de una biopsia pulmonar. De no ser posible la misma, considerar la biopsia de ganglios retroperitoneales, según el estado clínico del paciente. Mientras tanto, esperar resultados definitivos de los cultivos solicitados y mantener adecuadas medidas de soporte intensivo.

Referencias bibliográficas:

1. Felson B. A new look at pattern recognition of diffuse pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol* 1979; 133:183.
2. Liebow, A. Definición y clasificación de las neumonías intersticiales en patología humana. *Prog. Respir Res* 1975; 8:1.
3. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *NEJM* 1997;336:1224-34
4. SH Barsky, R Cameron, KE Osann, et al. El aumento de incidencia de cáncer de pulmón bronquioloalveolar y sus características clínico-patológicas. *Cáncer* 1994; 73:1163.
5. Harris NL, ES Jaffe, Stein H, et al. Una clasificación revisada europeo-americana de las neoplasias linfoides: una propuesta de la International Lymphoma Study Group. 1994; 84:1361.
6. Anand Raja & Ramakrishnan Ayloor Seshadri & Shirley Sundersingh Lymphangitis Carcinomatosa: Report of a Case and Review of Literature. *Indian J Surg Oncol* (July-September 2010) 1(3):274-276. DOI 10.1007/s13193-011-0047-9
7. SK Sharma, Mohan DK A, Santiago A. Tuberculosis miliar: nuevas perspectivas sobre una vieja enfermedad. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:415.
8. Dr. Carlos Gassiot Nuño, 1 Dr. Pedro Pablo Pino Alfonso, 1 Dr. Juan Carlos Rodríguez Vázquez. A propósito de las micosis pulmonares. *ACTA MÉDICA* 2000;9(1-2):59-66