

Paciente varón de 71 años con disnea rápidamente progresiva y desenlace fatal

A 71 year old male patient with rapidly progressive dyspnea and fatal outcome

Fernando Di Tullio¹, Mayra Samudio², Gabriela Robaina¹, Joaquín Mendes³, Alejandro Iotti³, Glenda Ernst¹, Martín Bosio¹, Adriana García², James Mojica⁴, Alejandro Salvado¹

RESUMEN

Se presenta un varón de 71 años con antecedentes laborales de exposición a metales, ácidos, solventes y lubricantes, con disnea de dos meses de evolución y registros febriles. Al examen físico se objetivaron rales tipo velcro, patrón sugestivo de restrictivo en la espirometría e hipoxemia. Se realizó criobiopsia como procedimiento diagnóstico.

Palabras clave: disnea, neumonía, biopsia.

ABSTRACT

71 year-old male wire-fence builder, with exposure to metals, acids, solvents, and lubricants, who presents with progressive dyspnea on exertion and fevers. On physical examination, velcro crackles were appreciated. A restrictive ventilatory pattern and hypoxemia present on pulmonary function testing. A diagnostic procedure with cryobiopsy was performed.

Keywords: dyspnea, pneumonia, biopsy.

Fronteras en Medicina 2017;12(3):102-106

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 71 años, antecedentes patológicos de hipertensión arterial, tabaquista activo de 20 paquetes año, hemorragia digestiva secundaria a úlcera gástrica. Medicación habitual, valsartán 80 mg/día para el tratamiento de la hipertensión arterial. Trabajó como trefilador (estiramiento y reducción de diámetro de alambres y varillas) durante cincuenta años, pudiendo haber estado expuesto a metales como el tungsteno, ácidos, lubricantes, solventes y amianto.

El cuadro clínico comenzó con disnea mMRC 2 (modified Medical Research Council) y tos productiva de quince días de evolución por lo que concurrió al servicio de emergencias de nuestro hospital, refirió registros febriles

de 38,5 °C dos días previos a la consulta. Al examen físico se constató taquipnea con frecuencia respiratoria de 22 ciclos por minuto, saturación de oxígeno de 96% al aire ambiente y crepitantes tipo velcro bilaterales hasta campos medios. La radiografía de tórax evidenció aorta elongada, hilios pulmonares prominentes (particularmente el izquierdo) y opacidades retículo alveolar difusas, bilaterales a predominio periférico (**Figura 1**). La tomografía de tórax (TAC) evidenció áreas en vidrio esmerilado difusas con gradiente apicobasal con predominio en las bases, con tendencia a la consolidación en ambos lóbulos inferiores y engrosamientos septales (**Figura 2**).



Figura 1. Opacidades reticulares a predominio de ambas bases.

1. Servicio de Neumonología. Hospital Británico.
2. Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Hospital Británico.
3. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Británico. CABA, Rep. Argentina
4. Pulmonary, Sleep, and Critical Care Medicine. Massachusetts General Hospital. Boston EE.UU.

Correspondencia: Dr. Alejandro Salvado | Jefe del Servicio Neumonología, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, CI 280AEB CABA, Rep. Argentina | OF. +54 11 4309 - 6400 Int. 1170/1171 | drsalvado@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 03/04/2017 | Aceptado: 22/06/2017

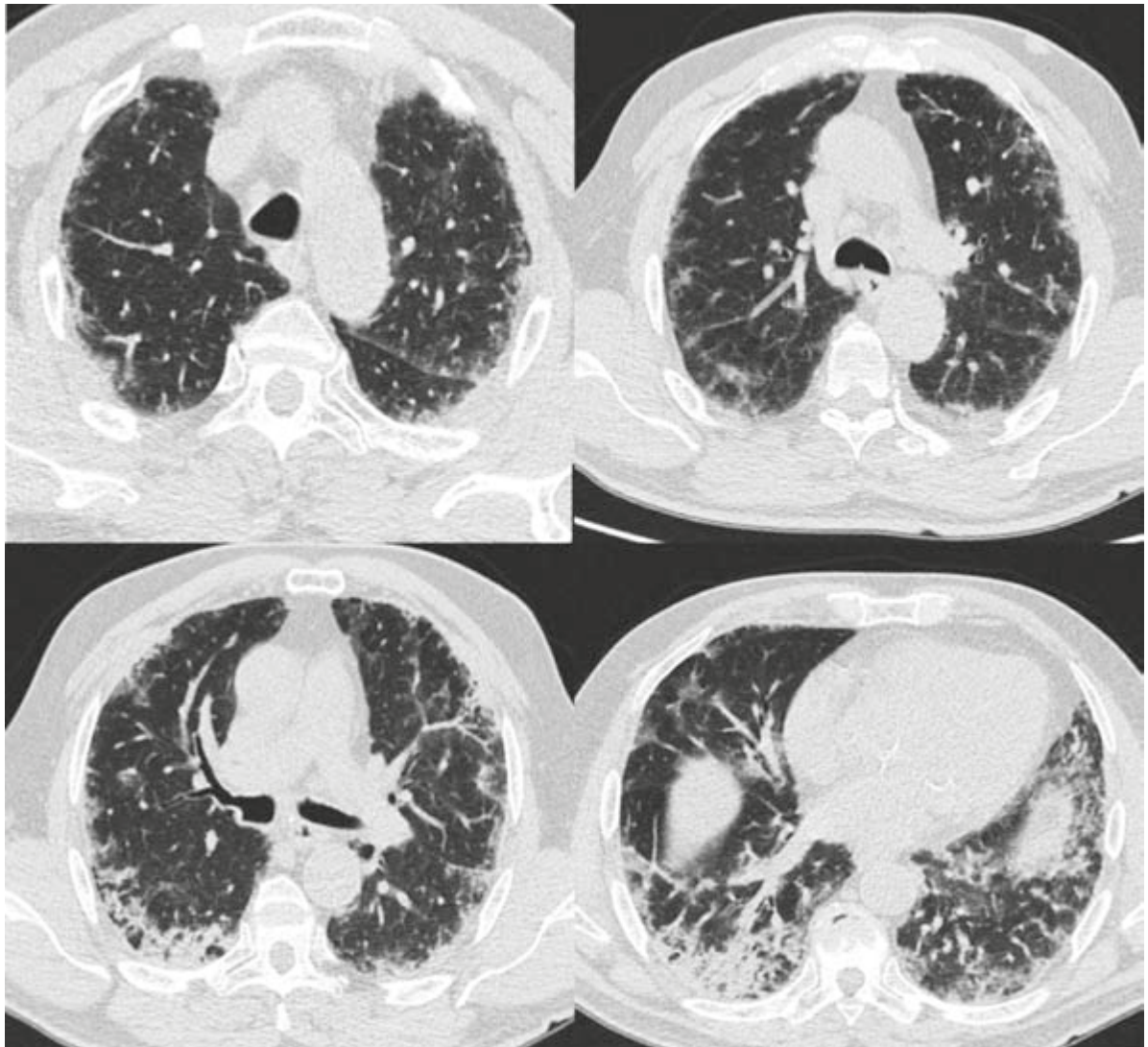


Figura 2. Áreas en vidrio esmerilado difusas (flechas) con gradiente ápico-basal con predominio en las bases, con tendencia a la consolidación en ambos lóbulos inferiores (punta de flecha) y engrosamientos septales subpleurales.

El examen de laboratorio de ingreso mostró aumento de reactantes de fase aguda, eritrosedimentación (107 mm/hora) y proteína C reactiva (3,3 mg/dl), sin otras particularidades. La gasometría arterial reveló hipoxemia: PO_2 74 mmHg, sin hipercapnia. Se interpretó como neumonía bilateral con sospecha de patología intersticial asociada por los hallazgos en la TAC. El paciente se internó en una sala general, recibió tratamiento antibiótico con ceftriaxona y claritromicina y mostró una evolución favorable, por lo que transcurridas 72 horas egresó a su domicilio bajo tratamiento con levofloxacina vía oral. Se solicitó completar estudios de su patología pulmonar intersticial en forma ambulatoria. Una semana posterior al egreso hospitalario fue evaluado por consultorios externos de neumonología presentando progresión de disnea a mMRC 3 sin cambios al examen físico. Se decidió su reinternación en sala general para completar estudios diagnósticos. Se realizó laboratorio con perfil inmunológico sin hallazgos de relevancia, serología para HIV negativa, examen funcional respirato-

rio con restricción moderadamente severa, FVC: 1,8 litros (58%), confirmada por medición de volúmenes pulmonares por pletismografía y disminución moderada de la capacidad de difusión, DLCO: 12,74 ml/min/mmHg (48%). Se solicitó ecocardiograma Doppler, que informó función sistólica de los ventrículos derecho e izquierdo normal, patrón de relajación prolongada del ventrículo izquierdo sin dilatación de cavidades, sin evidencia de valvulopatías y sin signos de hipertensión pulmonar. Se realizó fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar que no tuvo aislamientos microbiológicos y recuento celular diferencial normal (predominio de macrófagos). Durante el mismo procedimiento se realizó criobiopsia tomando dos muestras del lóbulo superior y tres del lóbulo inferior derecho. La radiografía de tórax de control posterior al procedimiento no mostró evidencia de complicaciones y a la espera de resultados de anatomía patológica se decidió el egreso hospitalario.

El paciente evolucionó con disnea rápidamente progresiva mMRC 4 por lo que consultó nuevamente a al ser-

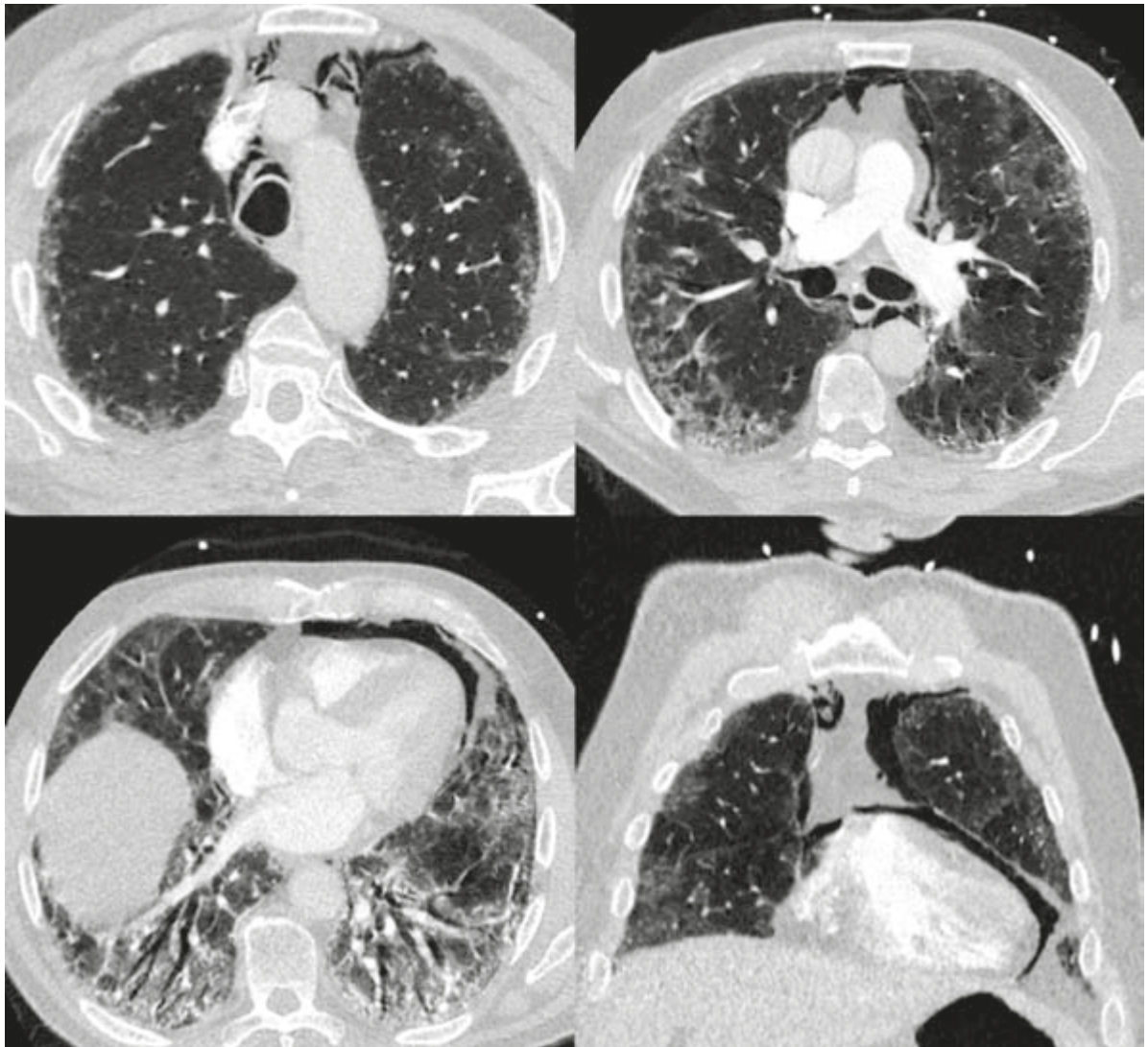


Figura 3. Progresión radiológica de las lesiones en vidrio esmerilado en forma difusa, mejoría de las imágenes de consolidación, engrosamiento septal a predominio ambas bases, neumomediastino, neumopericardio (flechas) y sin evidencia de embolia pulmonar.

vicio de emergencias de este hospital siete días posteriores a la biopsia pulmonar. Se constató frecuencia cardíaca 100 latidos/min, frecuencia respiratoria de 26 ciclos/min, saturación de oxígeno 79% (FiO_2 0,21) y sin signos clínicos de falla cardíaca. Los hallazgos del laboratorio al ingreso mostraron leucocitosis 14.000/ mm^3 y gasometría arterial con mayor hipoxemia: PO_2 62 mmHg con cánula nasal con flujo a 3 l/min. La angiografía de tórax evidenció la progresión radiológica de las lesiones en vidrio esmerilado en forma difusa, disminución del tamaño de las imágenes de consolidación, engrosamiento septal a predominio ambas bases, neumomediastino y neumopericardio, y se descartó embolia pulmonar (**Figura 3**). Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 1 g/día por 3 días continuando luego con prednisona 1 mg/kg de peso y tratamiento antibiótico de amplio espectro con vancomicina e imipenem. El paciente evolucionó con mala mecánica ventilatoria por lo que se inició soporte ventilatorio no invasivo, a pesar de lo cual evolucionó con in-

suficiencia respiratorio tipo I por lo que inició ARM 48 horas después del ingreso. Al séptimo día el paciente falleció.

Posteriormente, el resultado de la anatomía patológica informó: muestra de lóbulo superior de 1x0,6 cm de tamaño, engrosamiento fibroso intersticial, infiltrado inflamatorio mononuclear leve, hiperplasia y cambios reactivos en neumocitos y algunos macrófagos descamados, numerosos focos de fibroblastos jóvenes (cuerpos de Masson), hallazgos sugestivos de neumonía en organización. Muestra de lóbulo inferior de 1,2x0,6 cm de tamaño, engrosamiento fibroso intersticial, hiperplasia y cambios reactivos, en neumocitos tipo II, se reconocen también vasos de paredes engrosadas (**Figura 4**).

DISCUSIÓN

La neumonía en organización (OP) es una entidad clínico-patológica que presenta expresión de reacciones reparativas a injurias pulmonares agudas, resultando en

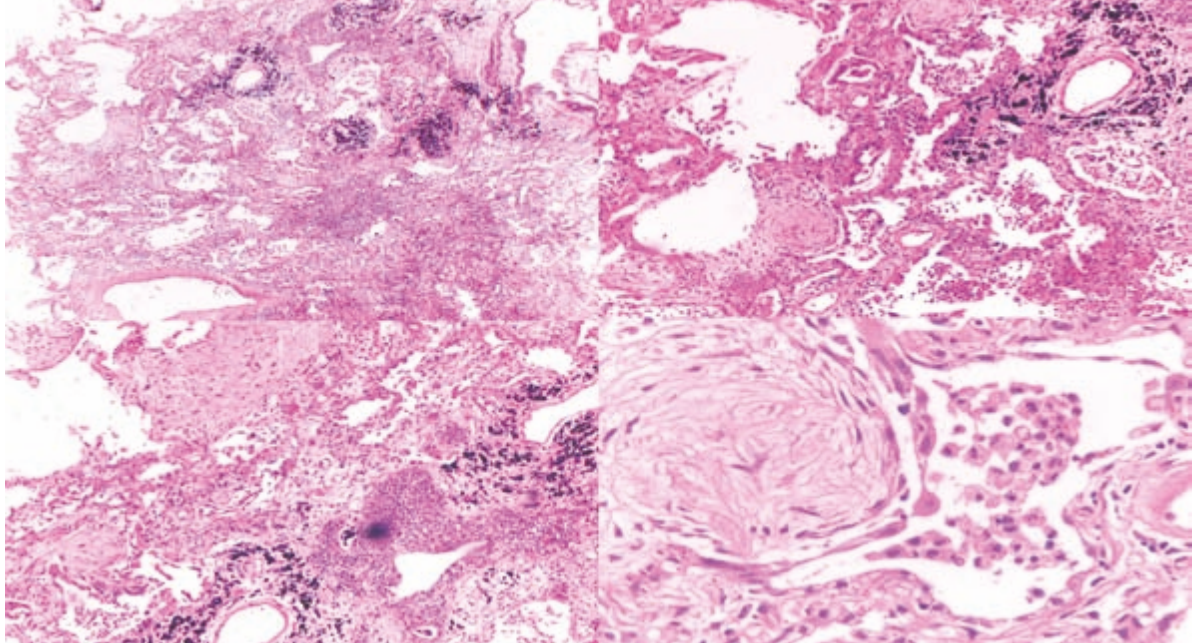


Figura 4. Parénquima con afectación parcheada por una alteración uniforme consistente en engrosamiento fibroso mínimo intersticial, moderado infiltrado inflamatorio mononuclear, hiperplasia y cambios reactivos en neumocitos de tipo II, algunos macrófagos descamados y numerosos focos de fibroblásticos laxos que protruyen hacia la luz alveolar (cuerpos de Masson). Coexisten focos de antracosis.

la inflamación de los alvéolos y bronquiolos distales¹². Cuando no se encuentra una causa específica responsable de esta entidad, se la denomina criptogénica, la cual se clasifica dentro las enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas agudas o subagudas por la Sociedad Europea Respiratoria y la Sociedad Americana de Tórax³. La OP es secundaria cuando se la asocia a otra entidad, entre las cuales se encuentran infecciones, toxicidad por drogas, inhalación de sustancias patógenas como pueden ser gases tóxicos, cocaína, reflujo gastroesofágico, enfermedades del tejido conectivo, trasplante de órganos. Histológicamente podría estar asociada a otras lesiones pulmonares como vasculitis, linfoma, cáncer de pulmón, neumonitis por hipersensibilidad, neumonitis eosinofílica, neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica y neumonía intersticial usual⁴⁻⁶.

La incidencia anual de OP se desconoce, ya que los datos de incidencia y prevalencia provienen de series de casos⁷; sin embargo, se estima que esta se encontraría alrededor 2/100.000 y que tendría una distribución por igual entre ambos sexos⁸.

Los hallazgos clínicos de esta entidad son inespecíficos; la disnea y la tos no productiva son los síntomas respiratorios más frecuentes. Por otra parte, la fiebre, astenia, artralgias y pérdida de peso constituyen los hallazgos sistémicos más comúnmente reportados¹⁷. Esta escasa especificidad de los síntomas podría contribuir al retraso en el diagnóstico. Se ha reportado que el tiempo medio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico es de 2 a 3 meses¹⁹.

Entre los hallazgos tomográficos, los más frecuentes son las consolidaciones focales, subpleurales, bilaterales y asimétricas, que pueden estar asociadas a áreas en vidrio esmerilado y bronquiectasias por tracción; en tan-

to, las opacidades migratorias consideradas hallazgos clásicos en esta enfermedad fueron halladas en el 11,5% de los pacientes en la serie de casos más grande publicada hasta el momento^{15,10}. Los signos tomográficos más específicos son el signo del halo invertido (signo de Atoll), alteraciones perilobulares (bandas de consolidación arqueadas que rodean los lóbulos pulmonares secundarios) y las bandas radiales que contienen broncograma aéreo (bandas de consolidación >8 mm que se extienden hasta la pleura); no obstante, no se los encuentra con frecuencia^{5,10,11}.

El estándar de oro diagnóstico es la biopsia pulmonar quirúrgica. Sin embargo, con un cuadro clínico compatible, los hallazgos tomográficos previamente descritos, los resultados obtenidos en el recuento celular a partir del lavado bronquioalveolar y/o la descripción anatomopatológica de la biopsia transbronquial (BTB) suelen ser suficientes para diagnosticar esta entidad. En dos tercios de los pacientes con OP el diagnóstico se realiza a partir de la BTB dejando la biopsia quirúrgica para los casos de rápida progresión, falta de respuesta al tratamiento o presentaciones atípicas de la enfermedad¹. Estudios han demostrado que la criobiopsia permite tomar muestras de mayor tamaño respecto de la biopsia transbronquial con fórceps, lo que contribuiría a mejorar el diagnóstico¹²; en el caso descrito, ante la ausencia de un diagnóstico definido y la rápida progresión de los síntomas se decidió realizar criobiopsia especulando que con una muestra de mayor tamaño mejoraría el rédito diagnóstico. La tasa de neumotórax luego de la criobiopsia es elevada, de alrededor del 20%; no están descritos el neumomediastino ni el neumopericardio como complicaciones del procedimiento, pero sí como complicación de la OP en algunas series de casos^{13,14}. En el paciente descrito no he-

mos podidos concluir si fue una complicación del procedimiento o de la propia enfermedad, nosotros creemos que por la asociación temporal fue una complicación del primero. Usualmente, la BTB no es un método diagnóstico recomendable para las enfermedades intersticiales, pero el rédito diagnóstico en la OP es alto; en nuestro caso, no se pensó en primera instancia el diagnóstico de OP, por eso se decidió realizar criobiopsia¹⁷.

Si bien la mayoría de los pacientes con OP responden al tratamiento con esteroides, se ha observado que en algunos casos existe una rápida progresión de la enfermedad refractaria al tratamiento con esteroides y con mal pronóstico^{15,16}. En el caso que se expone, el paciente presentó una rápida progresión de los síntomas y evolucionó con falla respiratoria sin respuesta a esteroides sistémicos a altas dosis, sumado al neumotórax y neumomediastino. Una posibilidad planteada, que contribuyó a este desenlace, es la de una exacerbación de la enfermedad intersticial luego del procedimiento diagnóstico, sustentada por el aumento de áreas en vidrio esmerilado encontradas en los estudios de imágenes.

En algunos reportes de casos se han descripto respuestas favorables, en las formas refractarias de OP, al trata-

miento con macrólidos por sus efectos inmunomoduladores^{13,14,17}. Al ser reportes de casos, no está establecida la dosis de estas drogas ni tiempo de tratamiento.

Otro interrogante que se plantea en este caso es si se trata de una neumonía en organización criptogénica o secundaria. Por sus antecedentes laborales, el paciente se encontraba expuesto a sustancias potencialmente injuriantes para el pulmón, pero esa actividad laboral era desarrollada desde hacía ya muchos años, por lo que no parecería haber relación temporal con este cuadro de rápida evolución. Otra posibilidad que se plantea es si fue secundaria a infección respiratoria, por la respuesta parcial que presentó al tratamiento antibiótico.

Como conclusión, se presentó un caso de OP refractaria al tratamiento con esteroides sistémicos, de rápida evolución y desenlace fatal. En la evolución del paciente creemos que pudieron haber contribuido varios factores: falta de respuesta de la enfermedad a los esteroides sistémicos, la posibilidad de una exacerbación de esta (aumento de áreas en vidrio esmerilado hallado en las tomografías de tórax) y la presencia de neumomediastino y neumopericardio, complicación de la propia enfermedad o de la criobiopsia hasta el momento nunca descripta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest* 2011; 139: 893-900.
2. Rea G, Pignatiello M, Longobardi L, et al. Diagnostic clues of organizing pneumonia: a case presentation. *Quant Imaging Med Surg* 2017; 7: 144-8.
3. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
4. Eguchi T, Takasuna K, Fujiwara M, et al. Coexistence of a pulmonary adenocarcinoma with a focal organizing pneumonia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13: 444-6.
5. Baque-Justona M, Pellegrin A, Leroyb S, et al. Organizing pneumonia: What is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2014; 95: 771-7.
6. Romero S, Barroso E, Rodriguez-Paniagua M, et al. Organizing pneumonia adjacent to lung cancer frequency and clinico-pathologic features. *Lung Cancer* 2002; 35: 195-201.
7. Hunter M, Ludueña A, Telias I, Aruj P, Rausch S, Suárez JP. Manifestaciones clínicas de la neumonía en organización. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 338-42.
8. Gudmundsson G, Sveinsson O, Isaksson H, et al. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. *Thorax* 2006; 61: 805-8.
9. King T, Mortenson R. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest*. 1992; 102 (1): 85 - 135.
10. Robertson B, Hansell D. Organizing pneumonia: a kaleidoscope of concepts and morphologies. *Eur Radiol* 2011; 21: 2244-54.
11. Hansell D, Bankier A, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697-722.
12. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells A, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration* 2016; 91: 215-27.
13. Lee J, Ick Cha S, Park T, et al. Adjunctive Effects of Cyclosporine and Macrolide in Rapidly Progressive Cryptogenic Organizing Pneumonia with no Prompt Response to Steroid. *Intern Med* 2011; 50: 475-9.
14. Chang W, Lee E, Lee S, et al. Successful salvage treatment of steroid-refractory bronchiolar COP with low-dose macrolides. *Pathology International* 2012; 62: 144-8.
15. Yousem S, Lohr R, Colby T. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/cryptogenic organizing pneumonia with unfavorable outcome: pathologic predictors. *Mod Pathol* 1997; 10: 864-71.
16. Cohen AJ, King TE Jr, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1670-5.
17. Pathak V, Kuhn J, Durham C, et al. Macrolide Use Leads to Clinical and Radiological Improvement in Patients with Cryptogenic Organizing Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 87-91.