

Varón con disnea progresiva e infiltrados pulmonares bilaterales



José López Castro
Servicio de Medicina Interna. CHOU.
17-18 de junio de 2005

Caso clínico:



- Varón, 63 años.
- Zapatero. Residente en Venezuela hasta hace 8 meses.
- Exfumador de 37 paq/ año.
- Micosis cutánea a modo de lesiones pustulosas en antebrazo derecho 6 años antes.
- Disnea progresiva de grado II a III en los últimos dos años.
- Hospitalizado durante 15 días tres meses antes de este ingreso (dic.1998) por enfermedad difusa pulmonar y remitido al alta a consulta de neumología.

1ª hospitalización (dic. 1998):

- Disnea había aumentado en los últimos 10 días. Tos no productiva y sensación febril; tratado con amoxicilina-clavulánico sin mejoría. Inició anorexia y astenia.
- E. F.: C y O. TA:110/60. Tª:37.2. No adenopatías periféricas ni acropaquias. AC: normal. AP: roncus diseminados.
- E.C.:
- Analítica: Hemog: Hb 13.3, Hto 39.7, L 7.200 (75% N, 12% L, 9% M, 1% E), plaquetas 350.000, VSG:65. Bq., sdto. orina y coag. normales. M. tums.: negativos.
- PPD: negativo.
- RX tórax: infiltrados inhomogéneos bilaterales.
- TAC: enfermedad intersticio-alveolar difusa bilateral. Áreas de “vidrio deslustrado”. En LID imagen pseudonodular de bordes espículados que parece corresponder a “fibrosis”.
- FBC: exploración normal con BAS y BAL negativo para hongos y micobacterias y biopsia negativa para malignidad con granulomas epitelioides intraparenquimatosos.

2ª hospitalización (marzo 1999):

- Incremento de la disnea en los últimos tres meses con disnea para subir 6 peldaños. Astenia y tos persistente no productiva. Ha perdido 8 Kg. Refería dolor en ambos hombros irradiado a antebrazos con leve disminución de fuerza. No dolor torácico, hemoptisis ni fiebre.
- **E. F.:** Consciente y orientado. FC:88. FR:16. TA: 120/60. Tª 37. No adenopatías periféricas ni acropaquias. Lesiones puntiformes vesículo-pustulosas en distinta fase evolutiva, algunas de ellas con costra. Limitación dolorosa a la abducción de ambos brazos. AC: normal. AP: crepitantes inspiratorios bibasales.
- **E.C.:**
- Analítica: Hemog.: Hb 10.5, Hto 31.6, L 7.900 (76% N, 12% L, 9% M, 1% E), plaquetas 303.000, VSG:110. Bq.: LDH: 416 resto normal. M. tums.: alfafeto y CEA normales. Fe: 9 (50-150), transferrina 158 (200-400), ferritina: 565, sat. transferrina 4.6 (16-55), FR:22.6 (0-20), PCR: 17.7 (0-0.8), ECA:62(8-55), ANA y ANCA negativos.

- GSA: pH 7,47, pCO₂: 28, pO₂: 51, Bicarbonato:20, Sat O₂: 89%.
- PPD: negativo.
- EKG: ritmo sinusal a 110 lpm con HAIHH.
- Bacteriología de esputo: tinción y cultivos (-) para micobacterias.
- Serologías para VIH, histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis y blastomicosis (-).

- FBC: abundantes secreciones purulentas con BAS y BAL (-) para hongos y micobacterias. Se aísla *C. pseudodiphtheriticum*.
- BAL: predominio neutrófilo (92%) y CD4/CD8 2.06. Cepillado bronquial: >1000.000 UFC/ml. Biopsia transbronquial: granulomas epitelioides intraparenquimatosos con tinciones negativas para hongos y micobacterias.

- IC Reumatología: capsulitis retráctil hombro izquierdo.

- Espirometría: FVC 2.03 (44%), FEV₁ 1.55 (46%), FEV₁/FVC 46%.
Postbroncodilatación: FVC 2.06, FEV₁ 1.60 (48%), FEV₁/FVC 47%.





Resumiendo:

- Varón con disnea progresiva gr. II-III, sd. general y erupción vesiculo-pustulosa en brazos (micosis cutánea 6 años antes).
- Anemia de trastorno crónico y ↑ VSG, PCR y ECA. Serologías (-). Se aísla *C. pseudodifterii* en secreciones bronquiales.
- Insuficiencia respiratoria tipo I.
- Enfermedad intersticio-alveolar difusa bilateral.
- Granulomas epitelioides intraparenquimatosos en biopsia transbronquial.

Granulomas epitelioides intraparenquimatosos:

Infeciosos

Metales y polvos
inorgánicos

Etiología
idiopática

Bacterianos

Parasitarios

Fúngicos

Granulomas epitelioides intraparenquimatosos:

- Bacterianos:

- TB (*M. tuberculosis*)
- Lepra (*M. leprae*)
- Sífilis (*T. pallidum*)
- Enf. por arañazo de gato (*B. henselae*)

- Parasitarios:

- Esquistosomiasis (*S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*)
- Histoplasmosis (*H. capsulatum*)

- Fúngicos:
 - Criptococosis (*C. neoformans*)
 - Coccidioidomicosis (*C. immitis*)
 - Blastomicosis (*B. dermatitidis*)
 - Paracoccidioidomicosis (*P. Brasiliensis*)
- Vasculíticos:
 - Granulomatosis de Wegener
 - Granulomatosis alérgica de Churg-Strauss
 - Granulomatosis linfomatoide
- Metales y polvos inorgánicos:
 - Silicosis
 - Beriliosis
- Etiología idiopática:
 - Sarcoidosis

Diagnóstico diferencial (I):

- TB: PPD (-) sin datos de anergia. Bacteriología de esputo: tinción y cultivos (-) para micobacterias. Clínica poco compatible. Granuloma con caseum.
- Lepra: clínica no compatible.
- Sífilis: clínica no compatible.
- Enf. por arañazo de gato: ausencia de h^a y datos clínicos y epidemiológicos compatibles.

Diagnóstico diferencial (II):

- Esquistosomiasis: granulomas formados fundamentalmente por eosinófilos. Asientan en sistema portal, produciendo HTP y VE. Hepato y esplenomegalia.
- Criptococosis: frecuente en inmunodeprimidos. En individuos normales: meningoencefalitis. Granuloma pulmonar solitario.
- Histoplasmosis: los granulomas evolucionan a necrosis por coagulación y coalescen. Más raramente: forman cavidades en vértices pulmonares. Puede simular TB. Fiebre y hepatoesplenomegalia. Serología bastante específica.

Diagnóstico diferencial (III):

- **Coccidioidomicosis:** ocasionalmente eritema nodoso o eritema multiforme. Puede simular TB. Piel: sitio más frecuente de diseminación en forma de lesiones maculopapulosas (también huesos y articulaciones). Prueba serológica (-) NUNCA excluye la infección.
- **Blastomicosis:** respuesta inflamatoria consiste en: grupos de neutrófilos y granulomas no caseificados con células epitelioides y gigantes.
Rx: infiltrados fibronodulares, en ocasiones cavitados. 40-80%: afectación cutánea (lesiones verrucosas, costrosas y a veces pustulosas). Tb. afectación de huesos y articulaciones.
- **Paracoccidioidomicosis:** lesiones cutáneas periorificiales. Serología bastante específica pero poco sensible.

Diagnóstico diferencial (IV):

- Granulomatosis alérgica de Churg-Strauss: granulomas con necrosis. Asma grave con eosinófilos tisulares y en sangre periférica. p-ANCA (+).
- Granulomatosis de Wegener: granulomas con necrosis. Gran afectación de vías aéreas superiores. c-ANCA (+).
- Granulomatosis linfomatoide: granulomas con necrosis. Infiltración angiocéntrica y angiodestructiva del tracto respiratorio.

Diagnóstico diferencial (V):

- Silicosis: se excluye por antecedente epidemiológico. Granulomas fibrosos.
- Beriliosis: se excluye por antecedente epidemiológico.
- Sarcoidosis: granulomas epitelioides sin necrosis ni caseum. Raramente: micronecrosis. Coalescencia de granulomas → fibrosis, quistes aéreos, bronquiectasias y cambios vasculares.

¿Cuál es el diagnóstico?...

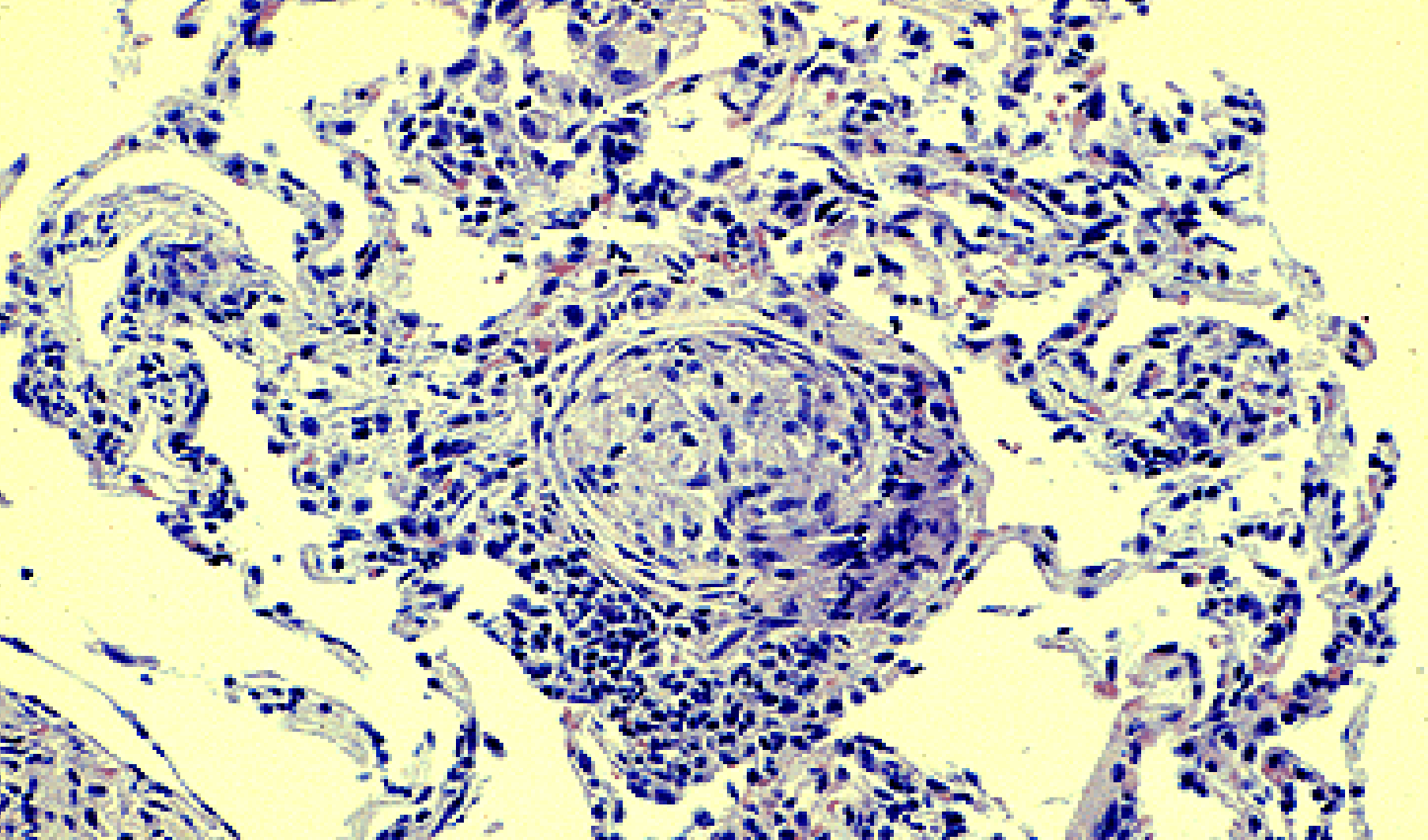
SARCOIDOSIS

Epidemiología e inmunopatogenia:

- Afecta más a mujeres.
- Pico de incidencia: 20-40 años.
- Prevalencia: 10-40/100000 habitantes.
- Respuesta exagerada de LTh en respuesta a Ag propios o externos.

Anatomía patológica:

- Granuloma epitelioides sin caseum ni necrosis.
- Cuerpos concooides o de Schaumann, cuerpos asteroides o cuerpos residuales.
- En estadios finales: los granulomas pueden faltar.



Sarcoidosis Transbronchial biopsy findings are consistent with the clinical diagnosis of sarcoidosis. The histopathologic specimen shows granulomatous

Clínica (I):

- Enfermedad sistémica.
- 1/3 presentación aguda: sd. Löfgren y sd. Heerfordt.
- Pulmón: Disnea de esfuerzo y tos seca. 90%: anomalías en Rx.
- Vías respiratorias superiores: congestión nasal y pólipos. Ocasionalmente: granulomas laríngeos.
- Ganglios linfáticos: frecuentemente adenopatías hiliares bilaterales, que pueden desaparecer en fases avanzadas.
- Piel: lupus pernio y eritema nodoso. También nódulos subcutáneos y erupciones maculopapulosas.
- Ojos: uveítis anterior y coroiditis.
- Hígado: hepatomegalia y/o alteraciones enzimáticas en 1/3 de los casos.

Clínica (II):

- MO: leve anemia, neutropenia y/o trombopenia y a veces eosinofilia.
- Bazo: esplenomegalia (10%).
- SN (5%): parálisis de pares craneales (sobre todo VII par).
- Corazón: arritmias, fallo cardiaco o angina.
- Sistema musculoesquelético: artralgias o artritis (25-50%).
- Endocrino-metabólico: diabetes insípida, hipercalciuria/hipercalcemia.
- Aparato reproductor: agrandamiento testicular asintomático y epididimitis.
- Glándulas exocrinas: xerostomía y ↑ bilat. de parótidas.
- Riñón: fallo renal ocasionado por la hipercalciuria.

Diagnóstico:

- Clínica y radiología.
- Función pulmonar: patrón restrictivo: disminución de CV y CPT. Descenso de DLCO.
*En fases avanzadas: limitación al flujo aéreo.
- Laboratorio: hipergammaglobulinemia y \uparrow VSG.
 \uparrow ECA.
- Gammagrafía con Ga⁶⁷: en desuso.
- LBA: \uparrow LTh CD4 (\uparrow CD4/CD8) y macrófagos.
- Test de Kveim-Sitzbach: en desuso.

Tratamiento:

- Sólo si infiltrados Rx (estadio II o mayor) acompañados de afectación funcional o clínica.
- Corticoterapia sistémica (ningún otro F ha probado su eficacia): puede no ser curativa.

C. pseudodiphtheriticum:

- Coloniza piel y mucosas del ser humano.
- Produce infección en pacientes con importantes enfermedades de base o sometidos a exploraciones invasivas.
- Implicado en endocarditis. Tb. se han descrito: neumonías, abscesos de pulmón en pacientes con SIDA, traqueítis necrosante e infecciones de tejidos blandos y urinarias.
- Sensible a β -lactámicos, AG, ciprofloxacino, rifampicina y tetraciclinas (sensibilidad variable a clindamicina y eritromicina).
- Prevención: medidas higiénicas generales y manejo cuidadoso de inmunodeprimidos y pacientes sometidos a exploraciones o procedimientos con riesgo de provocar infecciones yatrógenas.

Diagnóstico de presunción:

- Infección respiratoria (¿y de tejidos blandos?) por *C. pseudodiphtheriticum* en paciente con sarcoidosis en estadio III-IV.
- Micosis Americana
- TBP
 - Dermatología: impresión de tubercúlides. Se realiza biopsia de piel.
- EPI
- Vasculitis

Alta 26/3

IRA secundaria a EPI tipo sarcoidosis sobreinfección por *C. Pseudodiftericum*. Pte. biopsia de piel.

Tratamiento antibiótico y esteroides 40 mg metilprednisolona

PH 7.43, pCO2 36, pO2 69, CO3H- 23.4, SO2 94.4%

Presencia de cuadro clínico-radiológico compatible

Demostración de granulomas no caseificantes en uno o más órganos con tinciones y cultivos para micobacterias y hongos negativos

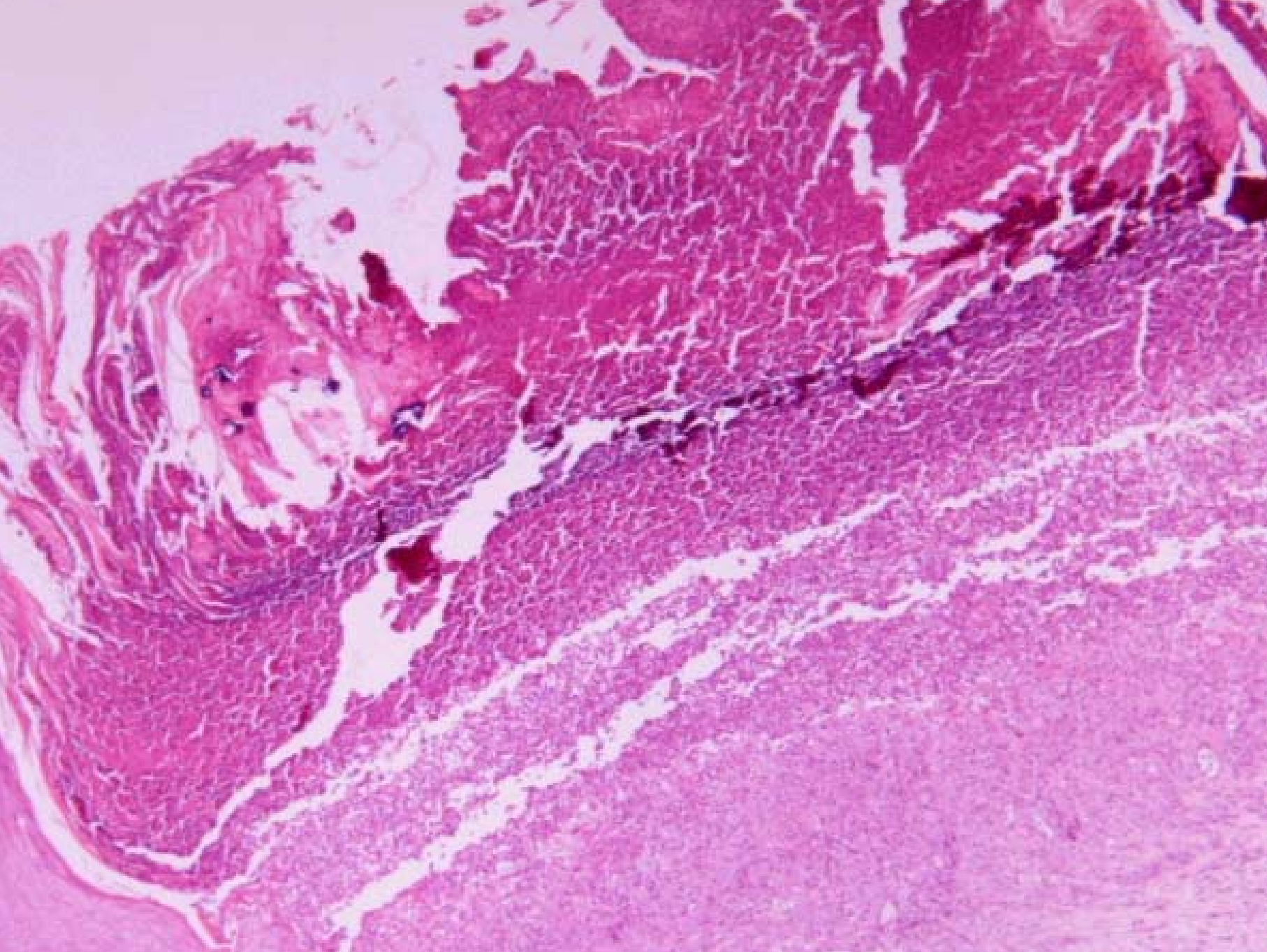
Exclusión de otras enfermedades granulomatosas o de reacciones granulomatosas locales

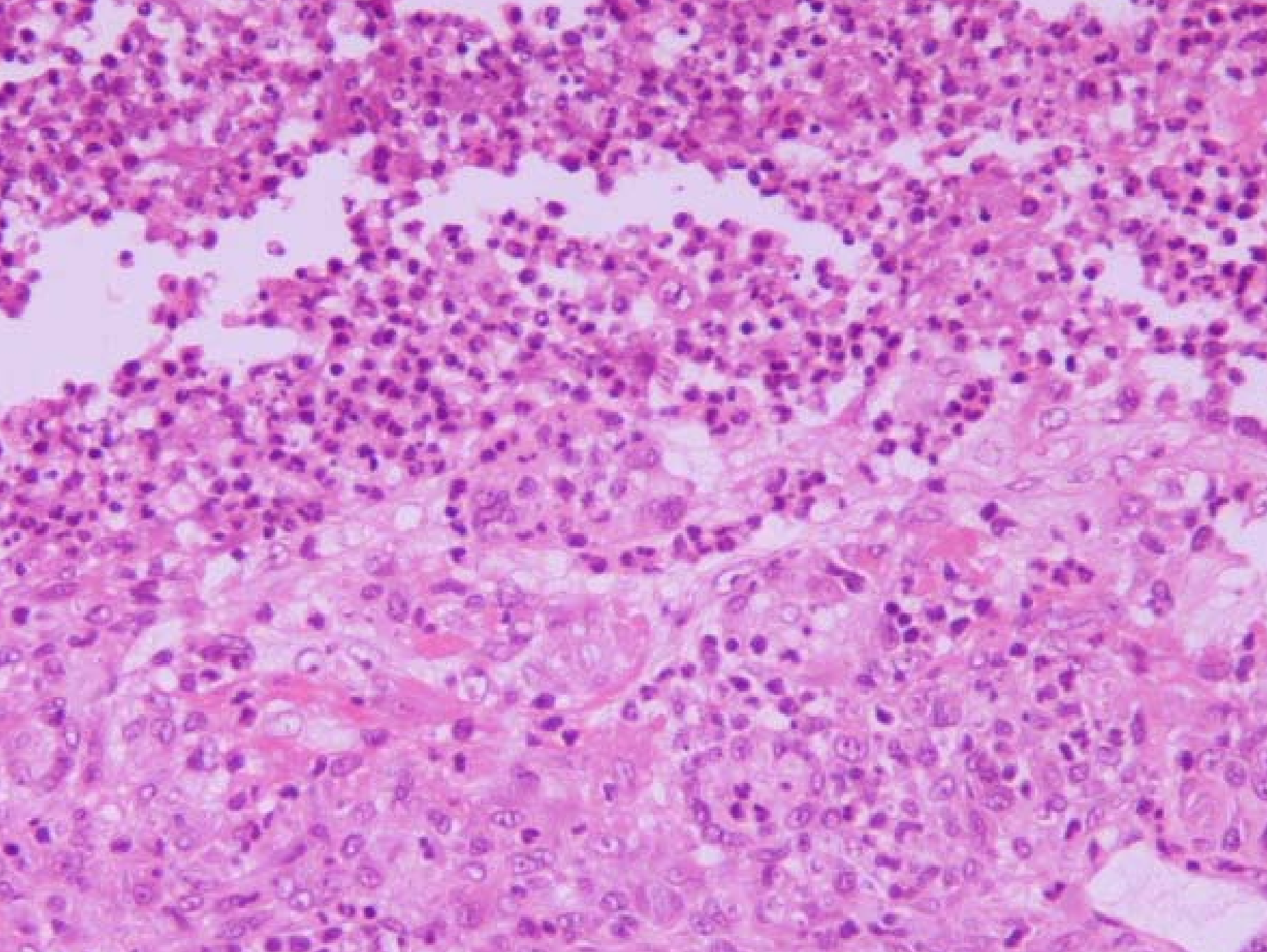
Evolución clínica compatible

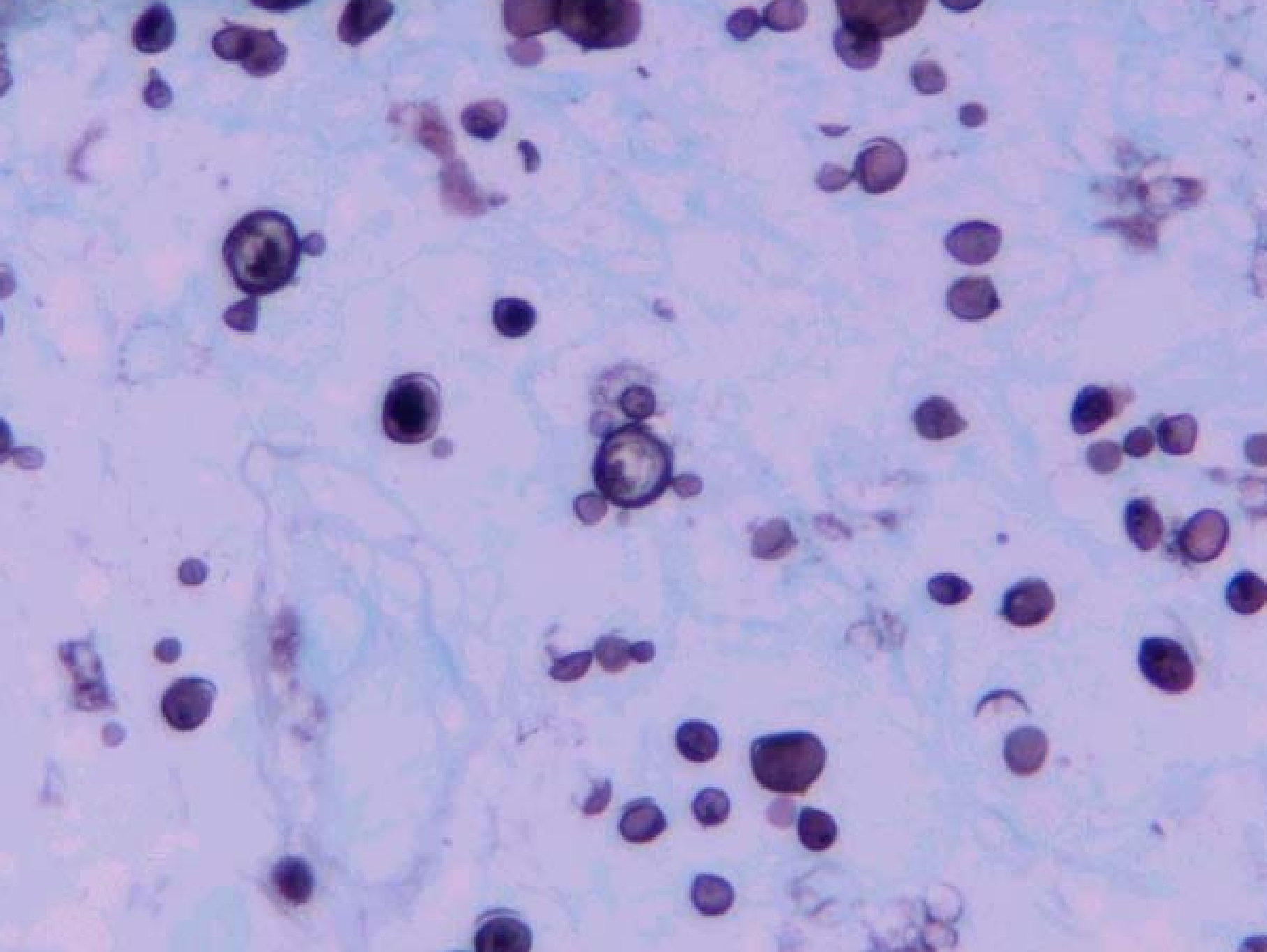
... pero el paciente se deterioraba
progresivamente...

- Resultado biopsia de piel: ...

Paracoccidioides brasiliensis







**Desde el 26/4 importante deterioro con datos de sepsis
Pancitopenia: Leucos:2.200 (83%N, 14% N, 1% E, 0.5% E), Hb
11.2, plaquetas:110.000
PDF >5**

Se mantienen esteroides en pauta descendente

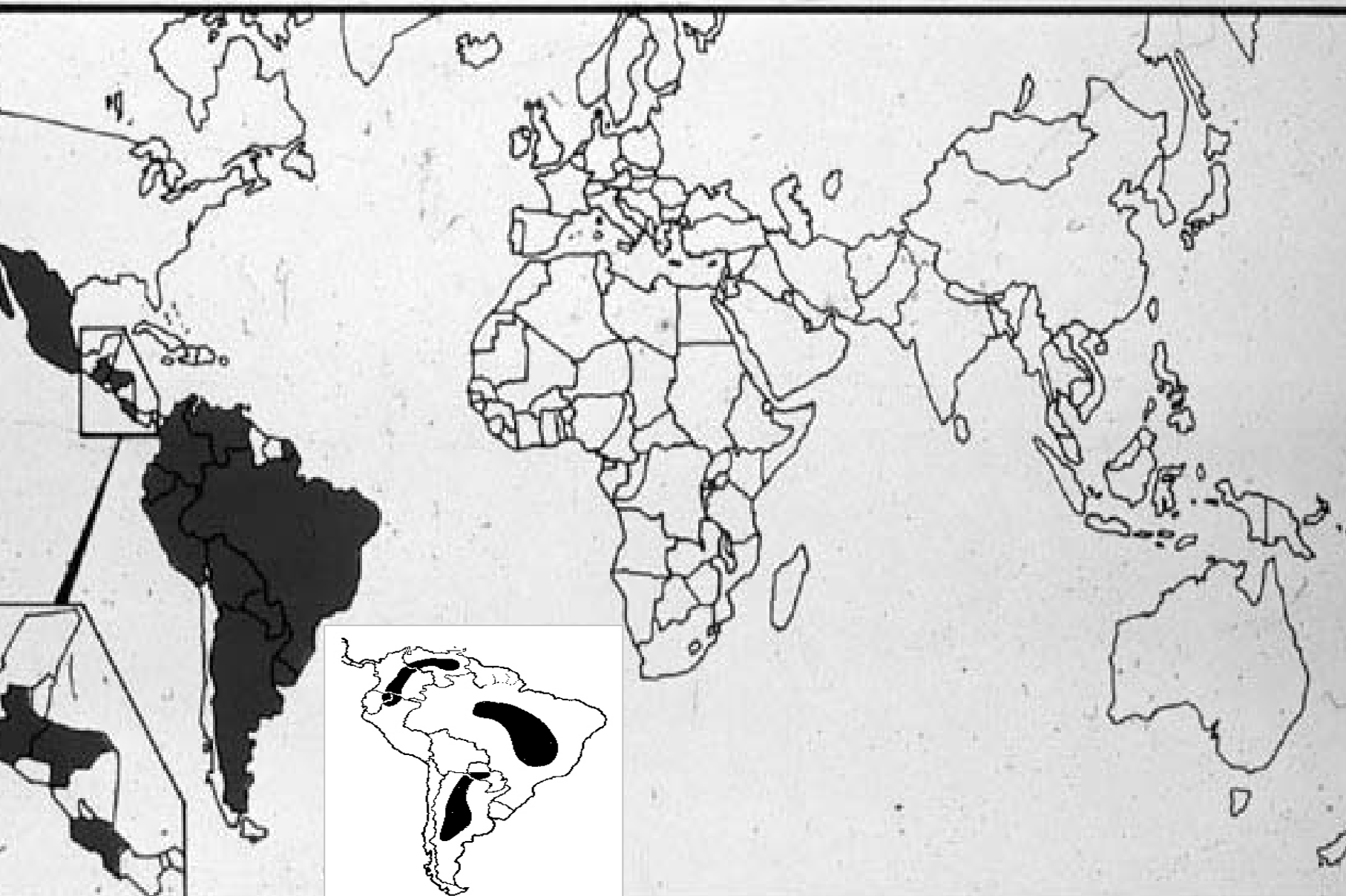
22/4	23/4	24/4	26/4	27/4
Amoxi-clavul	Cefuroxima	Cefuroxima	Cipro	Cipro
		Cipro	Itraconazol	Anfotericina

Exitus 7/5

**Micosis Americana
Shock séptico de origen intestinal**

- *P. Brasiliensis* es un hongo dimorfo, levadura con la característica de “timón”, a 37°, o como un moho cuando crece a 19°-28°
- Examen directo de esputo, BAS, BAL
 - KOH, calcofluor e inmunofluorescencia
- Examen histopatológico
 - HE, metenamina, PAS, inmunofluorescencia
- Cultivo

Global Distribution of Paracoccidioides brasiliensis



Estudio clínico y epidemiológico de 422 casos observados en el Estado de Mato Grosso do Sul:

Exámen microscópico directo

Muestra

Esputo	200	87 (43%)
Raspado de lesión	73	73 (52%)
Aspirado adenopatía	36	35 (97%)
BAS	14	3 (21%)
Biopsia	11	5 (45%)

Examen histopatológico, realizado en 302 casos, permitió detectar el hongo en 97,4%

Serología: 75%



Acerca de la decisión de comenzar tratamiento con esteroides en un paciente con enfermedad granulomatosa:

- Ausencia de las características altamente sugestivas de sarcoidosis.
- No había indicación para **tratamiento inmediato** con esteroides
 - Afectación progresiva pulmonar
 - Sarcoidosis ocular, cardíaca y neurológica
 - Hipercalcemia
- El tratamiento **sólo** con esteroides no estaba justificado → Itraconazol
- Lesiones pulmonares y cutáneas → Biopsia cutánea
- Consultar a un compañero experto
- Moraleja: En Medicina, algunas cosas no son lo que parecen y otras... no parecen lo que son.



Gracias por vuestra atención!