

Correspondencia
Didier Bruno
E-mail: didier.bruno@gmail.com

Caso: Infiltrados pulmonares y fiebre en trasplante de órgano sólido, no siempre la fiebre es infección

Autores: Dider Bruno¹, Sebastián Defranchi², Diego Haberman³, Julia Vasquez⁴, Clara Huerta⁵, Georgina Gómez⁶, Pedro Gonzalez⁷.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Servicio de Cirugía Torácica.

³ Departamento de Imágenes.

⁴ Servicio de Neumonología.

⁵ Servicio de Insuficiencia cardiaca y Trasplante Cardiaco.

⁶ Servicio de Infectología.

⁷ Anatomía patológica.

Hospital Universitario Fundación Favaloro.

Presentación del caso

Dr. Didier Bruno (Medicina Interna): Mujer de 62 años, trasplantada cardiaca en 2001 (inmunosuprimida con Sirolimus 1mg, Meprednisona 8mg y Micofenolato Sódico 1440mg), que comienza 48hs previo a la consulta ocurrida en 2010 con astenia, agregando luego escalofríos y disnea rápidamente progresiva por lo que concurre al Servicio de Emergencias.

Otros antecedentes: Deterioro severo de la función ventricular izquierda (Fracción de eyección estimada en 25%), sin evidencias de rechazo celular ni enfermedad coronaria. Neumonía en Julio 2010. Medicación: Amiodarona, enalapril, furosemida, carvedilol.

Al examen físico se encontraba normotensa (TA 130/80mmHg), taquicárdica (98 lpm) taquipneica (28 rpm), SaO₂ 85%, febril (38.4°C) con escasos rales bibasales y sibilancias generalizadas, sin signos de sobrecarga hídrica.

En el laboratorio Hto 36%, Glóbulos blancos 11.100/mm³, Urea 90mg/dl, Creatinina 1.8mg/dl, Na 132mEq/L, K 4.1mEq/L, Hepatograma y pruebas de coagulación normales. Estado ácido base arterial (FiO₂ 40%): pH 7.50, PaCO₂ 26mmHg, PaO₂ 93mmHg, HCO₃- 20mEq/L, EB -2.6mEq/L, SaO₂ 96.1, PaO₂/FiO₂: 232.5. Lactato 14mg/dl (VN 4.5-19.8) Sirolimus 11.39ng/ml.

En la radiografía de tórax se evidenció infiltrado intersticio alveolar bilateral (Figura 1) por lo que se realizó una tomografía computada (TC) de tórax (Figura 2), se tomaron hemocultivos, muestras respiratorias para examen directo, cultivo y



Figura 1. Radiografía de tórax de frente tomada en el departamento de emergencias.

antígenos virales y se decide su internación para estudio y tratamiento.

Comentario: Se trata de una paciente trasplantada cardiaca, con deterioro severo de la función ventricular, inmunosuprimida, que ingresa por un cuadro de disnea rápidamente progresiva y fiebre, asociada a infiltrados pulmonares intersticio-alveolares, áreas de vidrio esmerilado bilaterales y compromiso de la oxigenación. El estudio de los pacientes trasplantados febriles con compromiso difuso pulmonar impone la toma de muestras para observación directa y cultivo microbiológico de gérmenes comunes y oportunistas mediante fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar (BAL). Esto incluye bacterias, micobacterias, hongos, tinción e IFD para *Pneumocystis jirovecii*, tinción para nocardia, influenza A y B incluido

PCR para H1N1, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus y virus sincicial respiratorio, búsqueda de citomegalovirus (CMV) a través de cultivo rápido para CMV en BAL y CV por PCR sérica. Dados los antecedentes de la paciente deberán considerarse etiologías no infecciosas como la insuficiencia cardíaca, toxicidad por drogas como amiodarona y sirolimus.

Posterior a la realización del BAL debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico.

Dr. Diego Haberman (Departamento de Imágenes): En la tomografía computada se observan opacidades en vidrio esmerilado bilaterales a predominio derecho (Figura 2a). Se asocian algunas áreas parcheadas con tendencia a la consolidación, sobre todo en el lóbulo superior derecho donde hay algunos bronquios dilatados. La distribución es peribroncovascular, predo-

minantemente central pero también con cierto compromiso subpleural (Figuras 2a, b, c y d).

En la situación en la cual se encuentra la paciente pensamos en primera instancia en un proceso infeccioso agudo que por el aspecto de las imágenes consideramos etiología viral (CMV, Influenza). Otra posibilidad es el *P. jirovecii* que puede tener un aspecto tomográfico similar.

De excluir etiología infecciosa y teniendo en cuenta el patrón imagenológico, mencionamos como diagnóstico alternativo a la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP), secundaria a toxicidad medicamentosa.

Dra. Georgina Gómez (Infectología): Frente a un paciente inmunocomprometido, y en este caso particular trasplantado de órgano sólido, con fiebre y compromiso pulmonar lo primero que se debe considerar para orientar la metodología diagnósti-

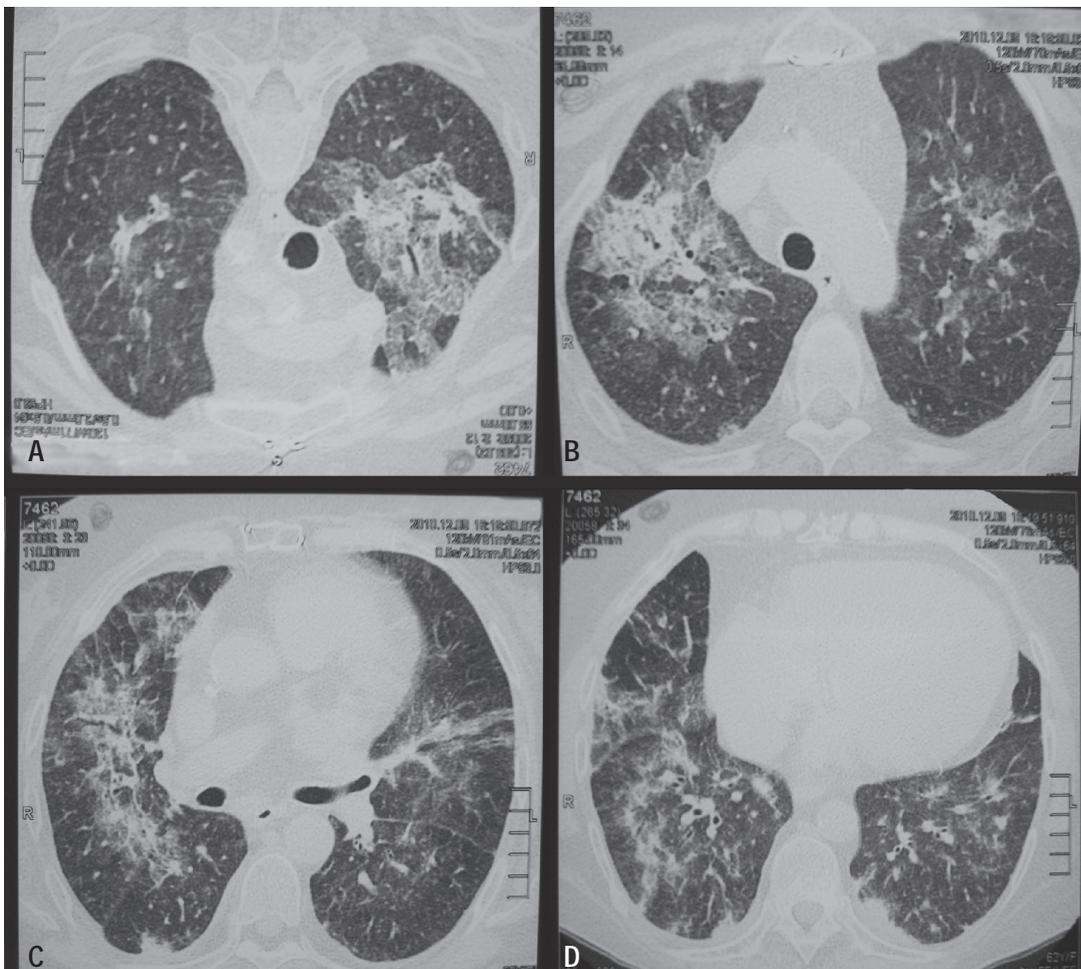


Figura 2. Tomografía de tórax al ingreso.

ca es el tipo de trasplante y el período postrasplante en el cual se presenta la sintomatología.

El segundo punto a tener en cuenta son las características del infiltrado pulmonar. Para lo cual la TC de tórax es el método de estudio de elección.

Otro aspecto no menos importante son los antecedentes epidemiológicos: incluyendo lugar de procedencia, viajes recientes, contacto con aves, contactos cercanos enfermos (cuadro febril o de vías aéreas superiores (VAS), y vacunas aplicadas (antineumocócica, antigripal y para *Haemophilus influenzae*).

Dado que se trata de una paciente trasplantada cardiaca que cursa la etapa postrasplante tardía (mayor a 6 meses), las etiologías infecciosas a considerar son patógenos de la comunidad (bacterianos y virales), patógenos oportunistas (hongos, nocardia, micobacterias), y menos probable reactivación de infecciones latentes del receptor (CMV).

No refirió antecedentes epidemiológicos de relevancia.

La TC de tórax evidenció la presencia de infiltrados intersticio-alveolares difusos, bilaterales.

Por tales motivos se sugirió la realización de fibrobroncoscopia (FBC) con BAL y biopsia transbronquial para estudio de gérmenes comunes, hongos, micobacterias, búsqueda de nocardia con tinción de Kinyoun, anticuerpos monoclonales para antígenos virales, reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR) para H1N1sw e IFD para *P. jirovecii*.

Luego del procedimiento se indicó comenzar tratamiento antibiótico y antiviral empírico con cefepime, claritromicina, oseltamivir, a la espera del examen directo de cultivos.

Se indicó aislamiento respiratorio de corto alcance.

Dr. Didier Bruno: Se realizó fibrobroncoscopia con BAL por el servicio de neumonología que en el examen directo informó: células epiteliales planas <1%, leucocitos 8 a 10 por campo, escasa cantidad de hematíes, regular cantidad de macrófagos alveolares, coloraciones de Gram, Giemsa, Ziehl-Neelsen, Kinyoun negativas. Posterior al mismo se inició tratamiento antimicrobiano empírico con cefepime, claritromicina, oseltamivir, en dosis plena dada la mejoría espontánea y persistente de la función renal (urea 64mg/dl, creatinina 1.3mg/dl).

Evolucionó febril, con persistencia de los requerimientos de oxígeno suplementario, episodios de

exacerbación transitoria de la disnea, taquipnea y mayores requerimientos de oxígeno que cedían con broncodilatadores. Al cuarto día de tratamiento antibiótico, sin aislamientos bacterianos en el BAL y con resultados aún pendientes (inmunofluorescencia directa (IFD) para *P. jirovecii*, Shell Vial para CMV), presentó progresión de los infiltrados pulmonares en la radiografía con compromiso de los cuatro cuadrantes (Figura 3) y fiebre, por lo que se decidió su pase a unidad de cuidados intensivos, inicio de tratamiento empírico para CMV con Ganciclovir y Sulfametoxazol Trimetoprima (TMS/SMX) para *P. jirovecii* (el cual fue suspendido luego por resultado de IFD negativo), ventilación no invasiva, y mantener la inmunosupresión solo con hidrocortisona.

Teniendo en cuenta no sólo la persistencia sino también la evolución tórpida de la paciente, luego de 4 días de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, sin aislamientos microbiológicos en los exámenes directos ni en los cultivos de muestras respiratorias, ¿qué otras consideraciones diagnósticas deberían hacerse? ¿Podría corresponder aún a ICC, toxicidad por Amiodarona o Sirolimus?

Dra. Clara Huerta (Servicio de insuficiencia cardiaca y trasplante cardiaco): Se trata de una paciente trasplantada cardiaca hace 10 años en otro centro, en seguimiento por el equipo desde hace un año. Inmunosuprimida con meprednisona, micofenolato sódico y sirolimus, presenta disfunción ventricular izquierda desde el post trasplante, (asociada a infarto post operatorio, descartándose



Figura 3. Radiografía de tórax luego de 4 días de tratamiento antibiótico.

rechazo celular y enfermedad vascular del injerto en control reciente). Ingresó por cuadro de insuficiencia respiratoria con fiebre e infiltrados intersticio alveolares bilaterales, en los cultivos y BAL no se obtuvo aislamiento bacteriológico y se descartaron infecciones oportunistas por CMV y *P. Jirovecii* por inmunohistoquímica, se inició tratamiento empírico de amplio espectro, sin respuesta al mismo, con evolución tórpida y progresiva de los infiltrados y de la insuficiencia respiratoria. Para descartar otras infecciones oportunistas como infecciones micóticas, tuberculosis (TBC), patología tumoral o efecto tóxico pulmonar asociado a sirolimus se consideró la realización de biopsia pulmonar por videotoracoscopía.

Los pacientes con insuficiencia renal frecuentemente son rotados a esquemas inmunosupresores con inhibidores del target of rapamycin (TOR) (sirolimus). La toxicidad pulmonar asociada a sirolimus representa un espectro de síndromes clínico-patológicos que se caracterizan por disnea, tos, fiebre, astenia e histológicamente por la presencia de BOOP, neumonitis intersticial, fibrosis focal o hemorragia alveolar. No se conoce con exactitud cuál es la frecuencia de su presentación. El diagnóstico diferencial debe realizarse con infecciones oportunistas, especialmente CMV, PCP, legionella, *Mycoplasma pneumoniae*, nocardia, cryptococo, TBC y adenovirus.

El mecanismo patogénico de la toxicidad pulmonar inducida por sirolimus no se conoce. Se especula que está mediada por células T y la hipersensibilidad retardada puede ser un mecanismo patogénico alternativo. La exposición repetida de sirolimus en el pulmón conduce a la activación de las células Th1, liberación de citoquinas, reclutamiento y activación de macrófagos y de otras células inflamatorias.

En estos casos el tratamiento es la discontinuación de la droga y terapia con corticoides.

Dra. Georgina Gómez: La falta de respuesta inicial a la terapéutica instaurada sin rescate microbiológico inicial abre un abanico de posibilidades diagnósticas incluyendo las causas no infecciosas. En este caso la paciente tenía el antecedente de tratamiento inmunosupresor con rapamicina y además FSVI severa.

No obstante la patología infectológica siempre debe ser estudiada. Se sugirió agregar Ganciclovir y TMS/SMX al esquema empírico inicial. El resul-

tado de IFD para *P. jirovecii* fue negativo por lo que se suspendió TMS/SMX.

En los pacientes inmunocomprometidos el diagnóstico etiológico temprano es esencial para guiar el tratamiento y en consecuencia minimizar la morbimortalidad asociada. Para lograrlo, con frecuencia se debe recurrir a procedimientos invasivos en el momento adecuado.

Por tal motivo se acordó con los servicios tratantes, previa evaluación por cirugía de tórax, la realización de biopsia pulmonar con envío de muestra a cultivo, estudio virológico y anatomía patológica.

Dr. Dider Bruno: Se realizó un procedimiento diagnóstico.

Dr. Sebastián Defranchi (Cirugía torácica): Sin haber podido confirmar con un método diagnóstico mínimamente invasivo la causa del deterioro de la función respiratoria y el empeoramiento radiológico, se debe pensar en realizar un método de diagnóstico más invasivo que provea mayor cantidad de tejido para ser estudiado. Este método lo constituye la biopsia pulmonar, idealmente por videotoracoscopía o si esto no es posible, realizada por toracotomía. Debemos tener en cuenta que en nuestra experiencia en biopsias pulmonares por enfermedad pulmonar difusa, sólo alteramos el tratamiento de los pacientes en un tercio de los casos, independientemente de que el paciente esté o no trasplantado¹. Además, en pacientes en insuficiencia respiratoria y más aún si están ventilados, la morbilidad y mortalidad de la biopsia pulmonar es significativa. Estas variables deben tenerse muy en cuenta al momento de discutir un caso como éste, especialmente para no crear falsas expectativas para el paciente o su familia.

En este caso en particular, ante la falta de diagnóstico y el agravamiento de los síntomas a pesar de todos los tratamientos iniciados, pensamos que era razonable realizar una biopsia pulmonar antes de que el estado respiratorio del paciente siguiese deteriorándose y aumente de manera significativa la morbi-mortalidad asociada a la biopsia. Una vez conversadas con el paciente y su familia las opciones, riesgos y beneficios que tenía este procedimiento y habiendo obtenido su consentimiento, decidimos realizar la biopsia pulmonar.

Debido a la pobre función respiratoria de la paciente al momento de la biopsia pulmonar, pensamos que íbamos a tener dificultades en lograr un ade-

cuado colapso pulmonar para realizar una biopsia pulmonar por videotoracoscopia, por lo que decidimos realizarla sin intubación selectiva y a través de un mini-toracotomía lateral derecha. Encontramos un pulmón derecho consolidado con adherencias múltiples del mismo a la pleura parietal. Liberamos las adherencias y realizamos dos tomas de biopsias, una del segmento lateral del lóbulo medio y otra del segmento apical del lóbulo inferior derecho. Dejamos un tubo de drenaje pleural que se retiró al 2° día postoperatorio. Si bien la paciente salió intubada del quirófano, a las 24 horas fue extubada y manejada con ventilación no invasiva a partir de ese momento. No se registraron complicaciones relacionadas al procedimiento quirúrgico.

Dr. González (Anatomía Patológica): Informe: Se observa pulmón con pleura visceral con engrosamiento fibroso denso. Parénquima pulmonar subyacente de aspecto consolidado, en áreas con exudado fibrinoleucocitario en organización, en localización intra-bronquial e intraalveolar; presencia de macrófagos intraalveolares, material fibromixóide (cuerpos de Masson) y cristales de tipo colesterol; hiperplasia de neumonocitos; se observan bronquiolos con obliteración parcial de la luz por tejido fibroso laxo y denso. Estudio Inmunohistoquímico: la determinación de anticuerpos monoclonales anti herpes virus; CMV y adenovirus fue negativa. Diagnóstico: hallazgos histológicos compatibles con broquiolitis obliterante-neumonía organizativa (BOOP). (Figura.4)

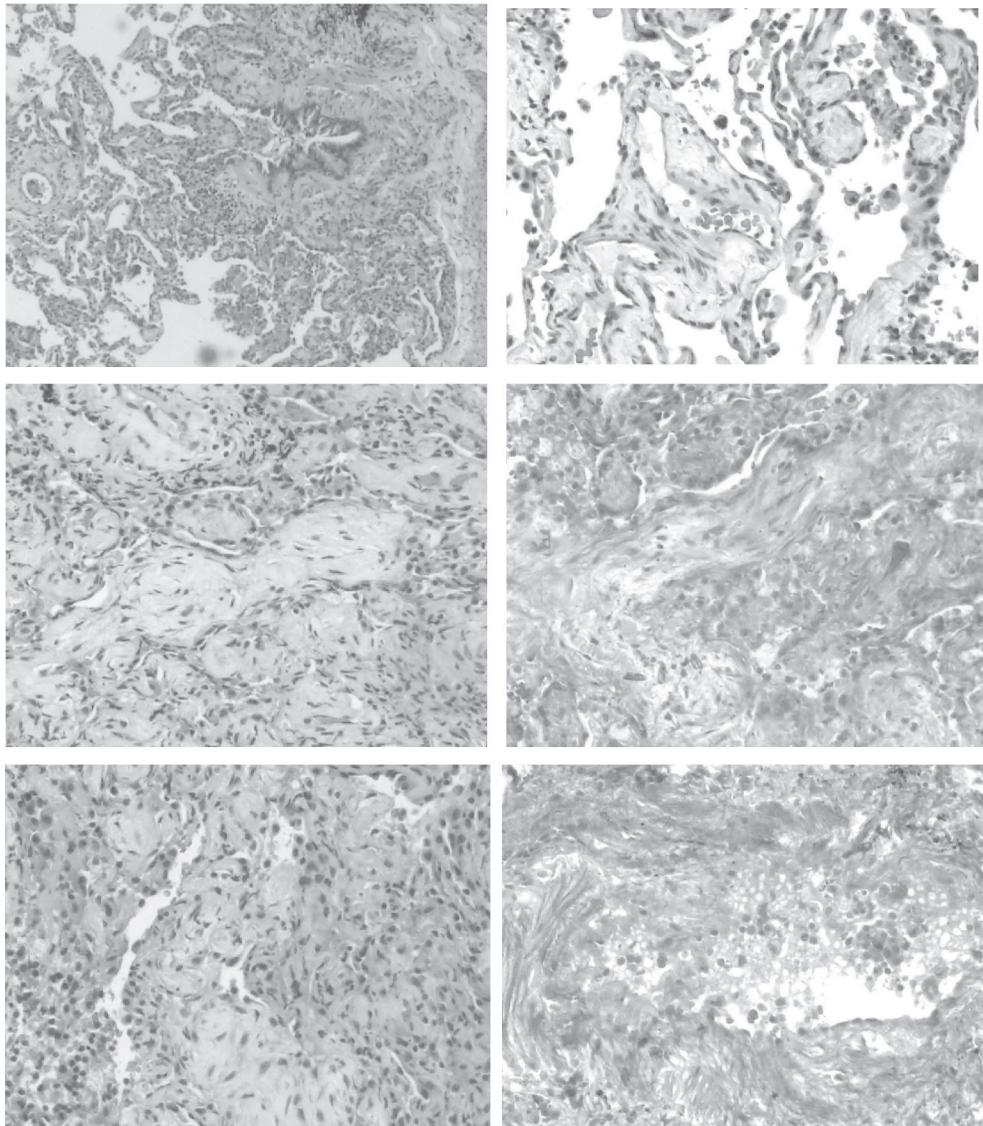


Figura 4. Imágenes de anatomía patológica.

Dra. Julia Vásquez (Neumonología): La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP) es una entidad clínico patológica caracterizada por presentarse en forma similar a una neumonía, con una historia de disnea rápidamente progresiva, patrón de infiltrados “parcheados” en las radiografías y/o tomografías de tórax y evidencia histopatológica de organización intraluminar, especialmente en los conductos alveolares. En la mayoría de los casos, la etiología permanece desconocida, si bien el BOOP puede estar asociado a enfermedades específicas y causas bien determinadas entre las que se incluyen infecciones bacterianas y virales, enfermedades del tejido conectivo, radioterapia torácica, síndromes mielodisplásicos, uso de cocaína, infección por el virus de inmunodeficiencia humana, enfermedades inflamatorias del intestino y fármacos, entre ellos la amiodarona. Cuando no existe ninguna enfermedad asociada el término clínico que se utiliza es el de neumonía organizada criptogenética. En cuanto a las pruebas funcionales pulmonares, los pacientes con BOOP usualmente presentan un patrón restrictivo moderado en la espirometría forzada, pudiendo coexistir componente obstructivo en fumadores. La difusión de monóxido de carbono se reduce. La gasometría arterial muestra hipoxemia, ya sea en reposo o bien, se pone de manifiesto tras el ejercicio. El lavado bronquioalveolar puede ayudar para el diagnóstico diferencial, principalmente para identificar posibles etiologías, particularmente las infecciosas. Para su diagnóstico es necesaria la realización de la biopsia pulmonar. La biopsia pulmonar por toracoscopia videoasistida es actualmente la mejor técnica para obtener material suficiente y lograr una especificidad confiable, mientras que si se realiza una biopsia transbronquial el hallazgo de neumonía organizada no puede excluir desordenes asociados.

Dra. Georgina Gómez: Si bien el resultado de anatomía patológica de biopsia pulmonar reveló el diagnóstico de una patología inflamatoria no infecciosa, la asociación de patologías es muy frecuente en estos pacientes. Los cultivos realizados para gérmenes comunes, hongos y micobacterias resultaron negativos, al igual que el estudio mediante tinción de Kinyoun para nocardia, y tinción de azul de toluidina para *P. jirovecii*. La IFD para éste último microorganismo fue negativa. Los exámenes para detección de CMV fueron negativos:

CV en sangre, Shell vial en BAL y anticuerpos monoclonales en biopsia de pulmón.

Teniendo en cuenta además la baja sensibilidad de los métodos virológicos en BAL, se solicitó examen virológico por PCR e inmunofluorescencia en biopsia de pulmón en un laboratorio de referencia.

Resultado del estudio virológico en biopsia de pulmón realizada en el Instituto Malbran:

Detección de antígeno de virus respiratorios por inmunofluorescencia: virus sincicial respiratorio; adenovirus, virus parainfluenza 1,2,3; virus influenza A; virus influenza B, metapneumovirus: negativos.

RT PCR en tiempo real para influenza A y B en biopsia pulmonar: no se detecta Genoma Viral.

Con los resultados obtenidos se decidió suspender el esquema antibiótico empírico y antiviral (ganciclovir y oseltamivir).

Se concluyó que la causa de la enfermedad respiratoria en este paciente fue de origen inflamatorio no infeccioso, por lo que continuó en seguimiento durante la internación por los servicios de trasplante cardíaco, neumonología y clínica médica.

Dra. Julia Vásquez: Los corticoides constituyen el tratamiento estándar. Las manifestaciones clínicas mejoran dentro de las 48 horas, y los infiltrados pulmonares usualmente desaparecen en algunas semanas. Se comienza con dosis de 0,75 mg/kg/día de prednisona y luego de 2 a 4 semanas se descende progresivamente la dosis. El tratamiento se mantiene durante 6 a 12 meses. Algunas drogas citotóxicas (ciclofosfamida, azatioprina) son usadas en el tratamiento, pero aún no han sido adecuadamente estudiadas.

Se indicó tratamiento con corticosteroides (prednisona 40 mg/ día). La paciente evolucionó favorablemente desde el punto de vista clínico, radiológico y funcional respiratorio, no refiere disnea, la TAC de control evidenció sutiles opacidades en vidrio esmerilado en lóbulos superiores (Figura 5) y la hipoxemia resolvió con normalización espirométrica y de volúmenes pulmonares.

La BOOP debe plantearse en pacientes con una enfermedad febril e infiltrados irregulares que no han respondido a tratamiento antibiótico. El pronóstico es excelente en la mayoría de los pacientes tratados, con una tasa de curación entre 65% a 80% con corticoterapia. (Tabla 1)

Dr. Didier Bruno: El diagnóstico de neumonía organizativa ha sido reportado como asociado a

Tabla 1. Evaluación funcional respiratoria de la paciente al momento del inicio del tratamiento esteroide y luego de 21 días de tratamiento. * Prueba suspendida por BORG 10.

	Inicio (%)	21 días (%)
FVC	1.89 (67)	2.30 (87)
FEV1	1.68 (75)	1.99 (89)
FEV1/FVC	89%	86%
TLC	3.76 (79)	4.31 (95)
RV	1.92 (99)	1.97 (106)
RV/TLC	51	46
DLCO	6 (26)	---
DLCO Adj.	7.3 (32)	---
PaO2/ SaO2	64/ 93%	93/ 99%
6MWT		
SaO2 menor	86%	95%
Distancia	120mts	312mts
BORG máx.	10*	4

otros trasplantes de órgano sólido como riñón, hígado y pulmón². Particularmente en trasplantados cardíacos parecería haber una asociación entre la neumonía organizativa y el reemplazo de los inhibidores de la calcineurina por sirolimus, aunque los reportes son contradictorios. Lindenfeld et al.

reportaron una incidencia del 24% de BOOP en 29 pacientes trasplantados cardíacos que debieron ser sometidos a este cambio en el esquema inmunosupresor, ya sea por enfermedad renal crónica como por enfermedad vascular del injerto³⁻⁵.

Si bien el espectro de daño de la amiodarona es amplio, los hallazgos anatomopatológicos no permitieron arribar al diagnóstico de toxicidad pulmonar por amiodarona habida cuenta de la ausencia de células espumosas, como expresión de la acumulación de fosfolípidos a nivel de los lisosomas pulmonares por inhibición de la enzima fosfolipasa A₂, características de esta entidad⁶. De todas maneras, la amiodarona no fue suspendida y la evolución clínica de la paciente con el tratamiento esteroide fue favorable, con restitución de función pulmonar, franca mejoría radiológica y retorno a la actividad diaria habitual similar a la que realizaba previo a la internación.

Si bien la neumonía organizativa puede ser secundaria a múltiples causas que presenta la paciente como el tratamiento con amiodarona y sirolimus, no puede desestimarse la probabilidad de que haya sido secundaria al trasplante cardíaco.

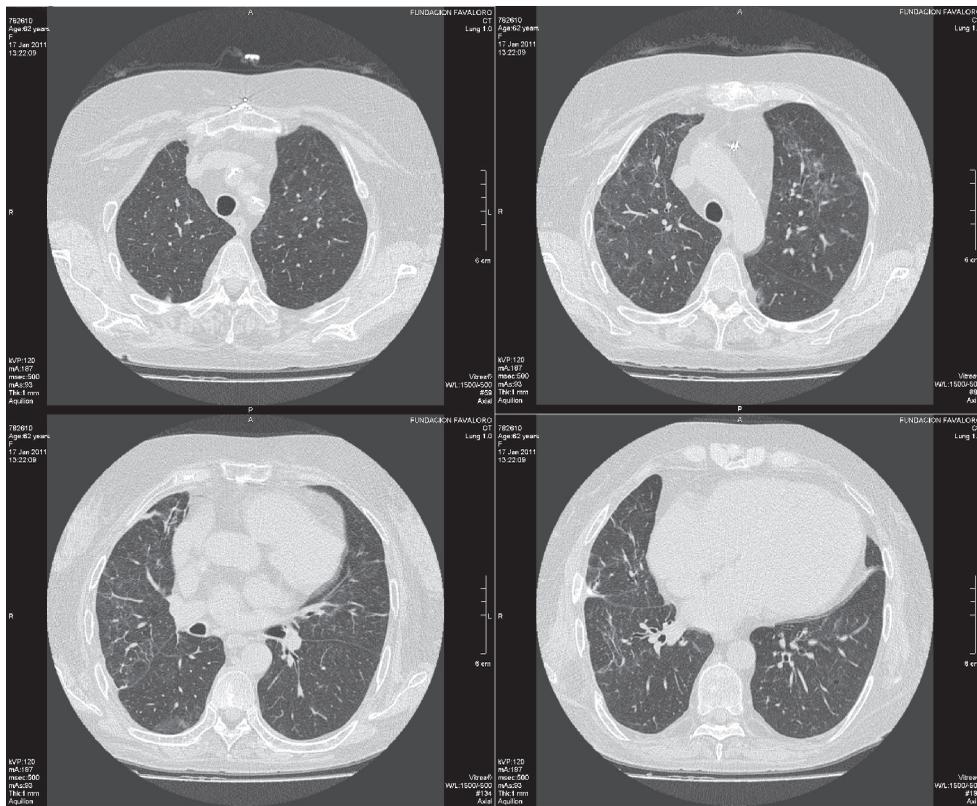


Figura 5. Imágenes de anatomía patológica.

Agradecimientos: Dra. María Pilar Cean por las fotografías de las imágenes radiológicas y a la Dra. Milagros Lezcano por las imágenes de anatomía patológica.

Referencias

1. Defranchi S, Bertolotti AM, Vigliano CA, et al. Open Lung Biopsy for Diffuse Disease in Patients With and Without Previously Transplanted Solid Organs. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2010. 90: 965-72.
2. Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing Pneumonia. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2008. 335: 34-9 10.1097/MAJ.0b013e31815d829d.
3. Lindenfeld JA, Simon SF, Zamora MR, et al. BOOP is Common in Cardiac Transplant Recipients Switched from a Calcineurin Inhibitor to Sirolimus. *American Journal of Transplantation*, 2005. 5: 1392-6.
4. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, et al. Use of Rapamycin Slows Progression of Cardiac Transplantation Vasculopathy. *Circulation*, 2003. 108:48-53.
5. Snell GI, Levvey BJ, Chin W, et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2002; 21: 540-6.
6. Oates JA, Wood AJJ, Mason JW. Amiodarone. *New England Journal of Medicine* 1987; 316: 455-66.