

Paciente con vasculitis y lesiones cavitadas pulmonares

Autores: Alvarez Sabrina¹, Zirulnik Esteban², Rivero Gloria³, Wiederhold Carlos⁴, Abdala Javier¹, Barimboim Enrique¹

Correspondencia:
Enrique Barimboim
e-mail: enriquebarim@gmail.com

¹Neumonología, Hospital Central de Mendoza – Argentina.

²Servicio de diagnóstico por imágenes – FUESMEN

³Servicios de Inmunología, Hospital Central de Mendoza

⁴Terapia Intensiva, Hospital Central de Mendoza

Presentación del caso

Dra. Alvarez: Presentamos un paciente masculino de 57 años con antecedentes de tabaquismo, HTA y Granulomatosis con poliangeitis (GPA) (Enfermedad de Wegener) diagnosticada en 2010 por artralgias, nódulos pulmonares, hemorragia alveolar, vasculitis cutánea, vasculitis de mucosa nasal y glomerulonefritis con ANCA-C y anti PR3 positivos. Recibió tratamiento de inducción con meprednisona y ciclofosfamida y luego terapia de mantenimiento con azatioprina 125 mg/día. Dos años después bajó a 50 mg/día y se suspendieron los esteroides. Recibía además trimetoprima-sulfametoxazol 160/800 mg. en forma trisemanal. En los últimos controles de seguimiento, presentaba insuficiencia renal con una depuración de creatinina de 45 ml/min, sin evidencias de proteinuria ni actividad en el sedimento urinario.

En diciembre de 2015 fue internado por fiebre, tos y sudoración nocturna profusa, con una imagen radiológica de una opacidad seudonodular para-mediastinal izquierda. (Figura1). Presentó leucocitosis con neutrofilia. Sin cambios en la función renal ni proteinuria. Inició tratamiento con piperacilina-tazobactam e hidrocortisona por criterios de sepsis. La respuesta clínica fue buena. Una broncofibroscopía (FBC) realizada bajo antibióticos, no logró obtener rescate bacteriológico. La citología neoplásica fue negativa y se detectaron 30% de macrófagos cargados con hemosiderina. Posteriormente, se rotó el corticoide a meprednisona (1 mg/kg/día) y al finalizar el tratamiento antibiótico, retomó la azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día.

En febrero de 2016 reingresó por lesiones cutáneas tipo máculas y pústulas en manos y región perianal, hipoestesia en pies y púrpura palpable

en miembros inferiores. Se rescató dentro de los resultados del lavado bronco-alveolar (BAL) de la internación previa, una PCR (+) para TBC. Se solicitó una Rx. y TC de tórax, donde se describieron 2 lesiones cavitadas de paredes gruesas en LSI (Figuras 2 y 3). Se solicitó un esputo seriado que no informó la presencia de gérmenes y una nueva PCR para TBC, la cual fue negativa. La PPD fue de 0mm. Se realizó consulta a dermatología. La biopsia de piel, informó inflamación crónica inespecífica, con tinción para micobacterias negativa. Por dificultades técnicas no se pudo realizar nuevo BAL. Recibió 6 días de tratamiento con piperacilina-tazobactam por haberse detectado una infección urinaria y el paciente mejoró.

Ante la indicación de profundizar el tratamiento inmunosupresor por considerar la enfermedad de base activa, se inició tratamiento para TBC, con esquema de 4 drogas (HRZE) con mala tolerancia. Continuó con meprednisona (1mg/kg/día) y se planificó comenzar rituximab. El laboratorio inmunológico volvió a mostrar ANCA-C y anti PR3(+).

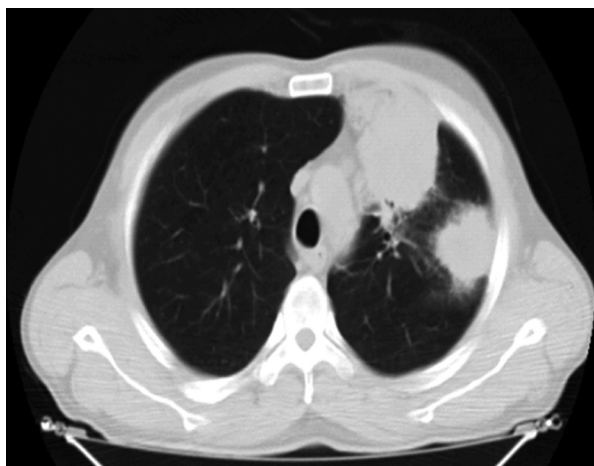


Figura 1. TC tórax 1ª internación

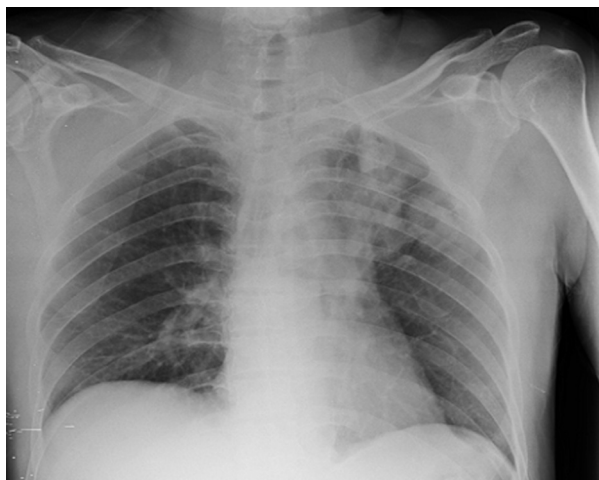


Figura 2. Rx tórax. 2ª internación

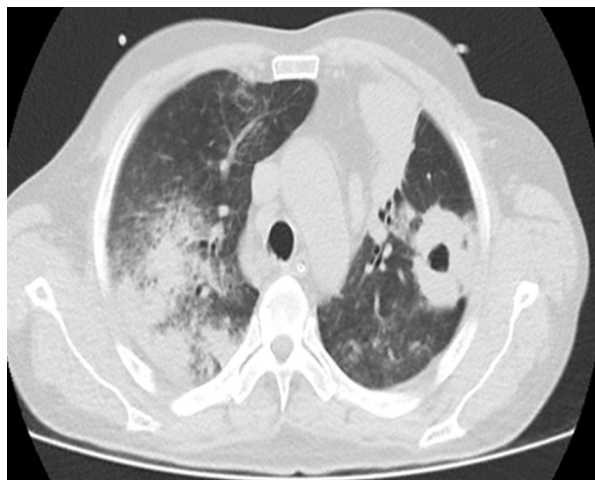


Figura 4. TC tórax 2ª internación - final



Figura 3. TC tórax 2ª internación - inicial

El paciente comenzó con dolor testicular que ecográficamente correspondió a una epididimitis. Posteriormente presentó disartria y disglucia con lesiones isquémicas en la RMN de encéfalo, informadas como no compatibles con lesiones de vasculitis. El LCR fue normal.

A la semana, presentó fiebre y disnea severa. Una nueva TC de tórax mostró opacidad alveolar en lóbulo superior derecho (Figura 4) El BAL evidenció reacción inflamatoria, se aisló pseudomona aeruginosa mayor a 10.4 UFC/ml, la baciloscopia y la PCR para micobacterias fueron negativas y no se hallaron macrófagos cargados con hemosiderina. Posteriormente a dicho estudio presentó insuficiencia respiratoria con requerimiento de ARM, caída del hematocrito y falleció a las 48 hs.

Dr. Barimboim: antes de comenzar la discusión del caso, me parece conveniente que el Dr. Zirulnik realice una interpretación de imágenes

Dr. Zirulnik: en la primera TC de tórax (12/2015): se aprecian dos imágenes solidas en lóbulo superior izquierdo de 60 y 55 mm de diámetro, localizadas más precisamente en segmento anterior y ápico-posterior del mencionado lóbulo que contactan con la pleura, contornos ligeramente lobulados y que presentan un mínimo infiltrado peri-lesional, consistente en imágenes lineales y de “vidrio esmerilado”. En la segunda TC de tórax realizada (03/2016), se observa una ligera disminución del tamaño de las dos lesiones preexistentes, aunque ambas presentan cavitación en su interior. Aparecen algunas pequeñas imágenes nodulares en ambos campos pulmonares no visibles en el estudio anterior.

Dr. Barimboim: le pido a la Dra. Rivero que asistió al paciente durante toda su enfermedad, que nos describa su interpretación y nos aclare acerca de las decisiones terapéuticas tomadas.

Dra. Riveros: el paciente presentaba un diagnóstico previo de GPA, en tratamiento de mantenimiento con azatioprina y trimetoprima-sulfametoxazol con buena evolución. En su primer ingreso el cuadro se interpretó como un proceso infeccioso bacteriano con parámetros de sepsis. No se descartó la posibilidad de un rebrote moderado de su vasculitis, por lo que, al finalizar el tratamiento antibiótico, se rotó la hidrocortisona a prednisona 1mg/kg/día y se ajustó la dosis del inmunosupresor (azatioprina 2mg/kg día). El informe de la presencia de hemosiderófagos en el BAL se obtuvo luego del alta del paciente. Se podría interpretar el mismo como sangrado secundario a neumonía o si el cuadro fuese todo atribuido a su enfermedad de base, a un sangrado secundario

a inflamación vascular en el nódulo presente en las imágenes obtenidas. El cuadro clínico y radiológico del paciente no era compatible con hemorragia alveolar difusa.

En su segunda internación el paciente presentaba evidencias de actividad de su vasculitis a pesar del tratamiento instituido, por lo que fue internado para profundizar su inmunosupresión. Concomitantemente se planteó el diagnóstico probable de tuberculosis por presentar lesiones cavitadas en lóbulo superior izquierdo, fiebre y PCR+ para micobacterias en una muestra de BAL. Se acordó volver a aumentar la prednisona a 1mg/kg/día y esperar a que el paciente cumpliera 2 semanas de tratamiento antibacilar (instituido por Neumonología) antes de iniciar el rituximab, ya que nosotros consideramos que el paciente requería tratamiento de re-inducción. En estos casos, rituximab ha mostrado un beneficio sobre ciclofosfamida (estudio RAVE).

La GPA y la tuberculosis presentan gran mimetismo clínico, la dificultad en el diagnóstico diferencial se ve reflejada en la bibliografía. Hay una decena de casos publicados donde el diagnóstico planteó severas dificultades, en algunos se confirmó la coexistencia de ambas patologías. En nuestro país, las lesiones cavitadas en lóbulos superiores por excelencia son atribuibles a TBC, a esto se sumó el hallazgo de una PCR positiva y la condición de inmunosupresión del paciente. Por otra parte, el paciente tenía un diagnóstico previo de GPA (la que presenta nódulos en 60% de los casos, la mitad de los cuales se han descrito como con tendencia a cavitarse) y manifestaciones extrapulmonares de actividad. La positividad del anti PR3 es bien conocida en pacientes con tuberculosis (sin GPA coexistente) y no aporta en este caso al diagnóstico diferencial. Hasta 40% de los pacientes con TBC pueden tener ANCA +, de los cuales 30% son ANCA-C+, anti PR3+. La coexistencia de infección, inmunosupresión y actividad de enfermedades autoinmunes, plantea encrucijadas de difícil resolución.

La causa de muerte parece haber sido una neumonía intrahospitalaria por pseudomona. Hago hincapié en la necesidad de la búsqueda etiológica por los medios adecuados de todo infiltrado pulmonar nuevo en pacientes inmunosuprimidos, y su tratamiento oportuno.

Dr. Barimboim: Dr. Wiederhold, nos podría describir su impresión clínica de la estancia del paciente en la unidad de cuidados críticos.

Dr. Wiederhold: El paciente tenía a mi criterio evidencias claras de actividad de la enfermedad. Si bien hubo una PCR para TBC(+) en diciembre, no hubo posteriormente confirmación diagnóstica y es improbable que tuviese una TBC pulmonar sin empeoramiento significativo, habiendo recibido altas dosis de corticoides. Finalmente presentó nuevos infiltrados pulmonares con cultivos positivos para pseudomona aeruginosa, desarrolló insuficiencia respiratoria y falleció por esta complicación.

Considero que en la segunda internación se subestimó la recaída de la enfermedad y que debería haber sido retratado más agresivamente, ya que la azatioprina es útil como tratamiento de mantenimiento y no de inducción con la finalidad de lograr la remisión de la enfermedad. Se reconoce que el tratamiento sólo con esteroides no logra control adecuado de la patología activa.

Dr. Barimboim: Dr. Abdala que nos puede aportar en cuanto a las manifestaciones respiratorias de la GPA.

Dr. Abdala: La afectación del tracto respiratorio en la GPA, es bastante frecuente, tanto de la vía aérea superior como de la inferior. En la vía aérea superior se puede presentar obstrucción nasal con rinorrea y úlceras, que en algunos casos provocan la perforación del tabique nasal. Las manifestaciones clínicas por afectación más baja son tos, disnea y hemoptisis con dolor torácico de características pleuríticas. Se han descrito estenosis traqueobronquiales que podrían condicionar la presencia de disnea y estridor en algunos pacientes. Puede existir también derrame pleural, habitualmente unilateral. Una complicación frecuente es la hemorragia alveolar por capilaritis. Es típica la presencia de nódulos pulmonares múltiples, en ocasiones cavitados, así como atelectasias segmentarias o lobares, infiltrados pulmonares o tractos fibróticos parenquimatosos. Los nódulos pulmonares en ocasiones presentan el signo del halo con un anillo de opacidad en vidrio deslustrado que los rodea y que es característico. La presencia de patrón en vidrio deslustrado junto con nódulos pulmonares mayores de 3 cm es indicativa de actividad de la enfermedad. La enfermedad pulmonar se desarrollará en alrededor del 85% de los pacientes.

Las imágenes en nuestro caso son compatibles con lo reportado en la literatura, como característica general, la presencia solitaria o múltiple de nódulos pulmonares con o sin cavitación y con

menos frecuencia las opacidades alveolares, las atelectasias o el colapso segmentario o lobar.

Dr. Enrique Barimboim: En la GPA, entidad rara, más del 50% de los pacientes tienen afectación de la vía aérea. Los hallazgos radiológicos suelen ser variados pero los nódulos se reportan en el 60% de los pacientes, siendo la incidencia de cavitación del 25 a 50%. Esto se considera un indicio de actividad. La terapia inmunosupresora utilizada como tratamiento presenta entre otros inconvenientes la posibilidad de facilitar el desarrollo de infecciones oportunistas.

Por su parte, la TBC produce típicamente lesiones fibro-cavitarias en los vértices y múltiples cavidades con cambios cicatrizales. La presencia de cavitación puede ser un indicador de actividad y el hallazgo de imágenes en árbol en brote indica diseminación broncogénica de la infección. Las imágenes radiológicas son difíciles de diferenciar de las producidas por vasculitis y hay reportes de la asociación de ambas patologías. La PCR es un buen complemento para el diagnóstico de TBC pero se deben tener presente las limitaciones del método y la necesidad de confirmar tanto los resultados positivos como los negativos.

También se debería contemplar otros diagnósticos diferenciales posibles, como neumonías bacterianas cavitadas, nocardiosis e infecciones micóticas tales como la aspergilosis invasiva, con nódulos o masas cavitadas de paredes gruesas e irregulares.

Este paciente tiene una historia de meses con manifiesta actividad de su enfermedad no sólo por las lesiones pulmonares sino también por las lesiones de piel. En ese contexto el hallazgo por BAL de una PCR + para bacilo tuberculoso, cobra importancia. Sin embargo, en general estas formas de tuberculosis cavitarias, en huéspedes inmunocomprometidos, suelen ser agresivas y tener buena cantidad de bacilos, lo cual no se pudo demostrar en este paciente. Tampoco pudo confirmarse con una segunda determinación de PCR, ya que una muestra de esputo y un segundo BAL mostraron resultados negativos. Dada la gravedad del caso, la posible tuberculosis fue tratada. No disponemos a la fecha, en nuestro medio, de otros métodos de diagnóstico.

El evento final comenzó una semana previa al deceso con la aparición de una extensa opacidad alveolar en pulmón derecho que si bien podría haber correspondido a una hemorragia alveolar, no se asoció a caída del hematocrito y sin duda se trató de una neumonía intrahospitalaria producida

por una pseudomona aeruginosa que desencadenó una sepsis severa.

Se trata de un paciente complejo con una enfermedad grave e inmunodepresión generada por la medicación que se complicó durante su estancia en el hospital y falleció a raíz de las complicaciones. Son pacientes que deben ser estudiados y tratados en forma rápida y agresiva ya que la gravedad de esta enfermedad así lo requiere. En este caso en particular, las imágenes radiológicas nos plantearon un desafío diagnóstico y la PCR (+) actuó como confundidor. Las distintas alternativas diagnósticas, retrasaron la instauración de la terapia inmunosupresora prevista.

Conflicto de interés: Los autores del trabajo declaran no tener conflictos de intereses relacionados con esta publicación.

Bibliografía

1. Jeanette et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and Rheumatism* 2013; 65 (1): 1-11.
2. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R, Hallahan C, Lebovics R, Travis W, Rottem M, Fauci AS, Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients *Ann Intern Med* 1992; 116 (6): 488-98.
3. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, et al for the French Vasculitis Study Group. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771-80.
4. Stone J, Merkel P, Spiera R, Seo P, et al. for the RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-32.
5. Gordon C, Luqmani R, Fields P et al. Two cases of 'Wegener's tuberculosis'. *Br J Rheumatology* 1993; 32: 143-9.
6. Farrouq S Mahmood FS, Schwatz E, Kurrup S, Sharp C, Hands G, Moody A. A diagnostic dilemma: differentiating between granulomatosis with polyangiitis and tuberculosis. *Clinical Medicine* 2013; 13 (4): 411-3.
7. Aldous WK, Pounder JI, Cloud JL, Woods GL. Comparison of Six Methods of Extracting *Mycobacterium tuberculosis* DNA from Processed Sputum for Testing by Quantitative Real-Time PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (5): 2471-73.
8. Fobes B A, Pounder JI, Cloud JL, Woods GL. Substances interfering with direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens by PCR: Effects of bovine serum albumin *J Clin. Microbiol* 1999, 34: 2125-28.
9. CDC. Update: Nucleic acid amplification test for tuberculosis. *MMWR* 2000; 49:593.
10. Flores-Suarez LF, Cabiedes J, Villa AR, Van der Woude FJ, Alcocer-Varela J. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (2): 223-9.
11. Pradhan VD, Badakere SS, Ghosh K, Pawar AR. Spectrum of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with pulmonary tuberculosis overlaps with that of Wegener's granulomatosis. *Indian J Med Sci* 2004; 58 (7): 283-8.