



Revista Americana de Medicina  
Respiratoria

ISSN: 1852-1630

revista@ramr.org

Asociación Argentina de Medicina  
Respiratoria  
Argentina

Naval, Norma; Ciliberti, Alejandra; Ortiz Mayor, Sonia Marcela; Fajre, Luis; Usandivaras, Marcela;  
Fernández Gómez, Victoria; González, Carolina; Molteni, Alejandra; Luluaga, Silvia; Barraza, Teresa;  
Herbst, Mónica; Lucero, Eleonora

Desorden bronquiolar primario de difícil diagnóstico

Revista Americana de Medicina Respiratoria, vol. 14, núm. 2, 2014, pp. 171-182

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Córdoba, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382138397013>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Desorden bronquiolar primario de difícil diagnóstico

**Autores:** Norma Naval<sup>1</sup>, Alejandra Ciliberti<sup>2</sup>, Sonia Marcela Ortiz Mayor<sup>3</sup>, Luis Fajre<sup>4</sup>, Marcela Usandivaras<sup>5</sup>, Victoria Fernández Gómez<sup>6</sup>, Carolina González<sup>7</sup>, Alejandra Molteni<sup>8</sup>, Silvia Luluaga<sup>9</sup>, Teresa Barraza<sup>10</sup>, Mónica Herbst<sup>11</sup>, Eleonora Lucero<sup>12</sup>.

**Correspondencia:**

Norma Naval  
Domicilio postal: Los Ceibos 1136, 4107  
Yerba Buena, Tucumán  
E- mail: normanaval@hotmail.com

<sup>1</sup>Servicio de Neumonología, Hospital Angel C. Padilla, Tucumán

<sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Angel C. Padilla, Tucumán

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Angel C. Padilla, Tucumán

<sup>4</sup>Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Angel C. Padilla, Tucumán

<sup>7</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Angel C. Padilla, Tucumán

<sup>8</sup>Servicio de Neurología, Hospital Angel C. Padilla, Tucumán

<sup>9</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Angel C. Padilla, Tucumán

<sup>10</sup>Servicio de Oncohematología, Hospital Angel C. Padilla, Tucumán

<sup>11</sup>Servicio de Infectología, Hospital Angel C. Padilla, Tucumán

<sup>12</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Angel C. Padilla, Tucumán

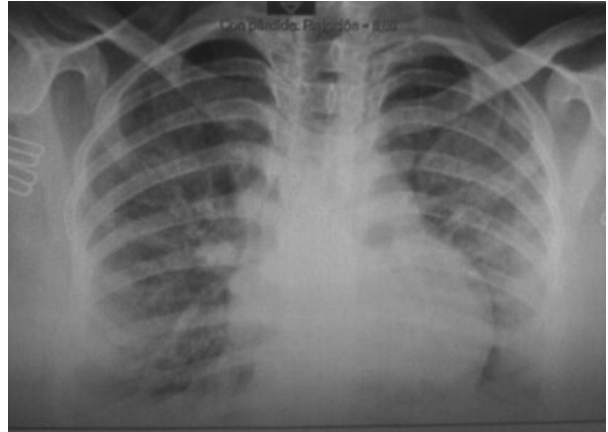
*Dra. Marcela Usandivaras:* Se presenta una paciente de sexo femenino de 25 años de edad, domiciliada en Santiago del Estero, que ingresa por Servicio de Urgencias del Hospital Padilla de Tucumán el 10/01/14. Refiere disnea grado 2-3 MRC de 10 días de evolución aproximadamente; las 48 horas previas al ingreso presentó fiebre (> 38°C) y compromiso del estado general. Consultó primero en su provincia, donde fue medicada con cronopen balsámico (ampicilina, dipirona, guaifenesina) intramuscular por 6 días, sin evolución favorable. Se realizó entonces radiografía de tórax y con diagnóstico de NAC bilateral, inició amoxicilina vía oral. Ante la progresión del cuadro clínico, con disnea grado 4 MRC y fiebre persistente, concurrió al Hospital Padilla e ingresó por guardia al Servicio de Cardiología. Al examen físico se encontraba febril, frecuencia respiratoria 28/ min, cianosis acra, SO<sub>2</sub> 83% con FiO<sub>2</sub> de 0.21; frecuencia cardíaca 100/min y tensión arterial de 100/70 mmHg; presentaba rales crepitantes en 2/3 inferiores de ambos campos pulmonares y sibilancias. Sin edemas. La radiografía de tórax al ingreso mostraba radioopacidades bilaterales difusas, extendidas de vértices a bases, ni signos de consolidación ni derrame pleural (Figura 1). En el laboratorio, hematocrito 37%, Hb 12.2 g/dl, glóbulos rojos 3.860.000, leucocitos 13.400 [N:73 Eo:2 L:23] plaquetas 15.000, ionograma plasmático, urea y creatinina normales. VIH: negativo;

proteínas totales 6,4 gr/dl; albúmina: 3,4 gr/dl. En orina presencia de proteínas +++ pigmentos biliares ++ y trazas de Hb. El diagnóstico del Servicio de Urgencias fue el de infección respiratoria aguda baja e insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón (EAP). Inicia tratamiento con ceftriaxona parenteral, claritromicina oral, oxígeno, broncodilatadores aerosolizados y diuréticos. Entre los antecedentes patológicos de relevancia, feto prematuro con retraso madurativo desde el nacimiento y malformaciones varias que no conforman un síndrome genético (lóbulo hepático accesorio, bazo accesorio, estrabismo congénito, vena cava izquierda, entre otras). Operada al año de vida por eventración de diafragma derecho. Tuvo convulsiones febriles al año de vida. Posteriormente en 2010, durante un cuadro febril por neumonía, presentó convulsiones tónicas clónicas, que motivaron el diagnóstico de epilepsia iniciando tratamiento con fenitoina 100 mg c/12 horas que mantiene desde entonces.

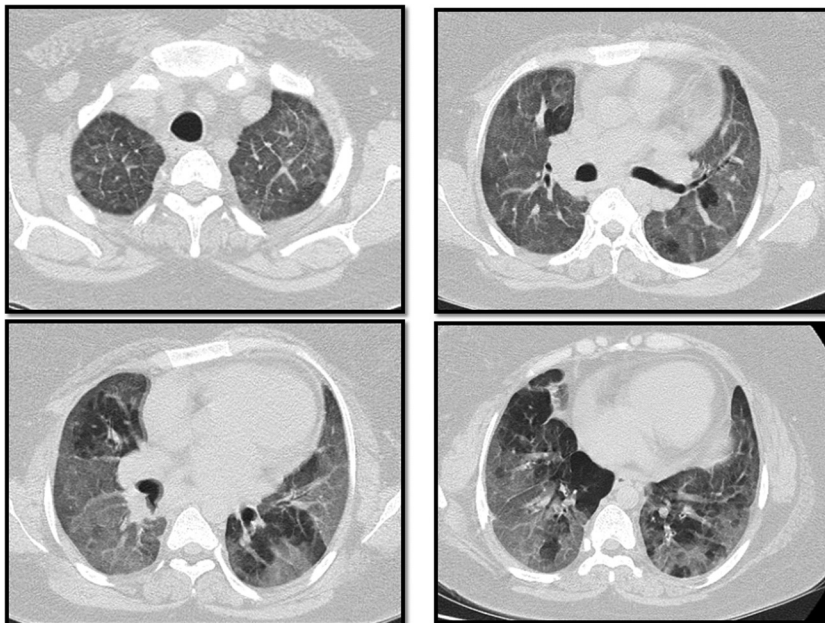
Al cuarto día de internación, tenía mejoría clínica con menos disnea, afebril, frecuencia respiratoria de 20/min, SO<sub>2</sub> 88% con FiO<sub>2</sub> de 0,21 y menos rales crepitantes en campos pulmonares. La gasometría arterial mostraba (FiO<sub>2</sub>: 0.21) pH 7.43; PaCO<sub>2</sub> 37 mmHg; PaO<sub>2</sub> 62 mmHg; HCO<sub>3</sub> 24 mEq/l; EB 1 mEq/l; SO<sub>2</sub> 92%. El ECG no presentaba anomalías. El ecocardiograma fue normal. Se solicitó tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax (TACAR) que mostraba aumento de la ate-

nuación pulmonar en forma de vidrio deslustrado de distribución parcheada con extenso compromiso pulmonar bilateral de vértices a bases. Respetaba algunas porciones dando apariencia geográfica, un patrón en mosaico. Mostraba además engrosamiento de septos interlobulillares y adenopatías hiliares y mediastinales múltiples de rango adenopático (Figura 2). Los cortes con contraste endovenoso no mostraron defectos de relleno en la vasculatura pulmonar. Se completaron análisis de laboratorio confirmándose un recuento plaquetario de 9.000, Prueba de Coombs directa positiva y reticulocitos de 3,2%. El perfil inmunológico fue normal, salvo FAN levemente positivo con imagen moteada 1/80. Prueba de látex, Rose Ragan, antiDNA, FR negativos. Eritrosedimentación 86 mm en 1° h; PCR 12 mg/dl. Se solicitaron interconsultas con distintas especialidades, incluso hematología y con diagnóstico de púrpura trombocitopénica autoinmune inició meprednisona 80 mg/día, omeprazol y nicotibina. Se practicó una fibrobroncoscopia que no demostró lesiones endobronquiales, y el examen microbiológico y patológico del lavado bronquial no mostraron patología. La paciente mantuvo buena evolución clínica, con mejoría

progresiva de la  $SO_2$ , aunque sin normalizarla, descenso de rales crepitantes y respuesta favorable del proceso hematológico, pero sin modificaciones en las imágenes de la TACAR de tórax practicada dos semanas después del ingreso. Se realizó una espirometría que mostró un defecto restrictivo severo con FVC de 1.52 L (50% teórico); FEV<sub>1</sub> de 1.31



**Figura 1.** La Rx de tórax frente realizada en la guardia tiene opacidades bilaterales extendidas de vértices a bases, no consolidativas ni centrales, o sea sin el aspecto ni la distribución de la clásica imagen radiográfica del edema de pulmón en "alas de mariposa".



**Figura 2.** TACAR de tórax con aumento de la atenuación pulmonar en forma de vidrio deslustrado. Áreas del pulmón de distinta densidad y de distribución parcheada, secundaria a diferencias regionales en la perfusión, se denomina perfusión en mosaico. Engrosamiento de septos interlobulillares y adenopatías hiliares y mediastinales múltiples de rango adenopático. Áreas de enfisema en el lóbulo inferior del pulmón derecho: zonas de muy baja atenuación y disminución del tamaño de los vasos pulmonares.

L (49% teórico). En la pletismografía y la DLCO realizadas más de un mes después, se observó una TLC de 2.13 L (45% teórico); RV/TLC de 164%; RV de 0.88 L (75% teórico); DLCO de 18.36 ml/min/mmHg (65% teórico); DLCOcor de 17.89 (61%). Al mes de internación, el examen clínico continuaba sin cambios significativos, se disminuyó la dosis de corticoides a 40 mg/día y se planteó una biopsia de pulmón ante una paciente joven, sin un diagnóstico claro y a fin de decidir una terapéutica adecuada.

Se propuso alta médica hospitalaria en espera de turno quirúrgico para biopsia de pulmón.

Reingresó un mes después, el 7/03/14, sin diferencias significativas en los parámetros clínicos, funcionales ni de las imágenes de TACAR (Figura 3). Los gases en sangre arterial con  $FiO_2$  de 0.21 mostraron hipoxemia leve con  $PaO_2$  de 81 mmHg. En la PM6M recorrió 480 metros con desaturación a la marcha por caída de 9% de la saturación basal, finalizando con  $SO_2$  de 87% y BORG de 3 puntos. Con interrogatorio dirigido, la paciente refirió, en realidad, disnea grado 2 MRC desde 2012, lo que la obligó a no realizar ejercicios físicos en el establecimiento escolar. Se solicitó evaluación neurológica

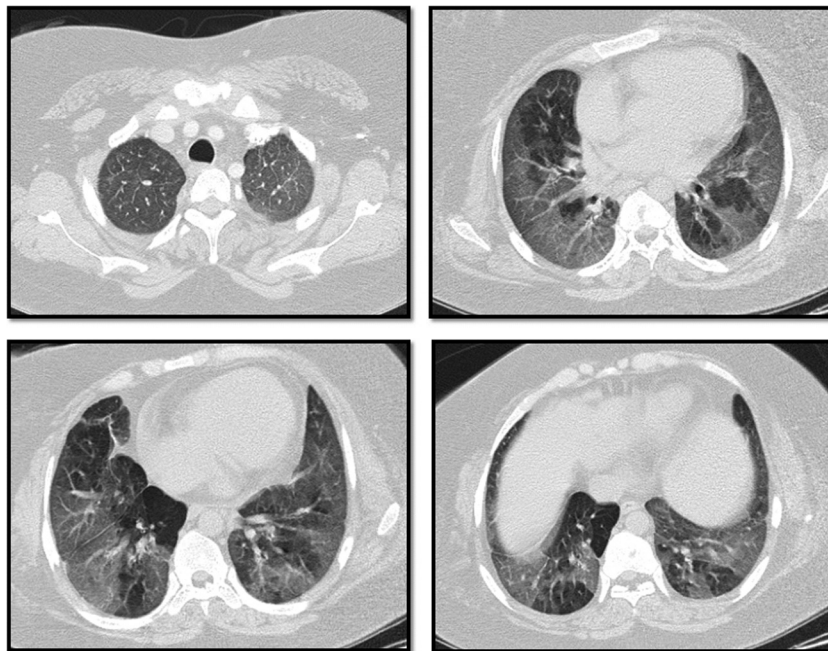
de la paciente y cambio de la medicación anti-convulsivante. Se retiró nicotibina y omeprazol. Se reemplazó fenitoína por levetiracetan 500mg/día. La biopsia de pulmón se retrasó por motivos de cobertura social y se realizó por VATS 20 días después del re-ingreso, sin complicaciones.

*Dra. Norma Naval:* Presentamos este caso en ateneo anatomoclínico, ya que se trata de una paciente joven, que ingresa al Hospital con un cuadro de comienzo agudo, 10 días de evolución, febril, con registros de 39°C y parámetros clínicos que hablan de paciente crítica. El diagnóstico inicial de edema agudo de pulmón cardiogénico desencadenado por infección respiratoria baja, resultó controvertido.

Con el tratamiento mejoró clínicamente, pero mantuvo compromiso pulmonar difícil de caracterizar, por lo que se propuso biopsia de pulmón.

La intención de este ateneo es discutir las conductas diagnósticas y terapéuticas de los médicos que la asistieron durante su internación y correlacionarlas con los hallazgos de los patólogos que analizaron las muestras de biopsia de pulmón.

Ingresa desde la guardia al Servicio de Cardiología, donde fue asistida 72 hs después por médicos



**Figura 3.** TACAR de tórax, fecha 13/03/14, sin cambios respecto a las tomografías anteriores, con vidrio deslustrado y áreas del pulmón de densidad heterogénea y de distribución parcheada, secundaria a diferencias regionales en la perfusión. Engrosamiento de septos interlobulillares. Áreas de enfisema en el lóbulo inferior del pulmón derecho.

de planta, así que les pedimos nos cuenten su impresión.

*Dra. Carolina González:* Nos encontramos con una paciente joven con retraso madurativo y malformaciones múltiples, con diagnóstico de estenosis mitral (EM) congénita, según refiere su madre, sin síntomas ni controles médicos cardiológicos. Al examen clínico, presentaba frecuencia cardíaca de 100/min, rales crepitantes en dos tercios inferiores de campos pulmonares, sin ningún hallazgo auscultatorio de EM. El ECG realizado en sala mostraba ritmo sinusal, frecuencia cardíaca 83/min, onda P de morfología y voltaje normal, eje eléctrico de QRS a 60°, segmento ST isoelectrico y ondas T negativas y simétricas de V1 a V4, y ondas S profundas hasta V5 y V6 sin signos de hipertrofia ni sobrecarga de cavidades derechas. La herramienta diagnóstica de elección en la evaluación de pacientes con EM es el ecocardiograma transtorácico con Doppler (ETT), que recién lo tuvimos al día siguiente y que descartó enfermedades valvulares izquierdas. La válvula mitral con área valvular normal y sólo esclerosis leve de su anillo posterior. Las cavidades cardíacas izquierdas de tamaño grosor y función normal con fracción de eyección de 70%. Las cavidades cardíacas derechas de tamaño y función normal; TAPSE 21mm. Pericardio Normal. Con Doppler no se detectaron flujos patológicos. La malformación congénita de la VM es muy rara y se detecta principalmente en la infancia, asociada con frecuencia a otras lesiones congénitas. Se manifiesta generalmente por disnea primero ante esfuerzos, y la desatan también los procesos infecciosos febriles, la anemia, el embarazo, o la fibrilación auricular de alta respuesta ventricular. Si hubiera tenido EM, sí podría haber desarrollado EAP en el contexto del cuadro febril.

*Dra. Silvia Luluaga:* No tenía tampoco los criterios de Framingham requeridos para el diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca (IC), si bien es importante recalcar que se la evaluó 72 hs después y ya con esquema terapéutico de diuréticos, furosemida, 1 ampolla endovenosa cada 8 horas, además de otras medidas como oxígeno y antibióticos parenterales. La radiografía de tórax realizada en la guardia tiene opacidades bilaterales no consolidativas ni centrales, o sea sin el aspecto ni la distribución de la clásica imagen radiográfica del edema de pulmón en “alas de mariposa”. La

lectura que hacemos es de una radiografía descentrada, con rectificación del arco medio izquierdo y silueta cardíaca con elevación de la punta del corazón. Quedaban dudas sobre el derrame pleural (por mala técnica no muestra los senos costofrénicos) y los otros hallazgos característicos de IC, como la redistribución de flujo, y la aparición de líneas B de Kerley por la superposición de radioopacidades. El índice cardiorácico tampoco es válido en una radiografía mal centrada (Figura 1). Tampoco encontramos signos ecocardiográficos que avalaran el diagnóstico de IC, disfunción sistólica ni diastólica del VI. Respecto al diagnóstico de guardia de EAP de causa cardiogénica, no estuvimos de acuerdo y solicitamos interconsulta al servicio de Neumología pensando en un cuadro clínico grave por compromiso pulmonar bilateral de causa infecciosa.

*Dra. Norma Naval:* ¿Podemos conocer cuál fue su impresión clínica como médica neumonóloga respecto de la paciente?

*Dra. Victoria Fernández Gómez:* Con el interrogatorio, no se consiguieron nuevos datos relevantes. La evaluación clínica realizada 72 hs después mostraba mejoría respecto al ingreso. Estaba medicada con diuréticos, doble esquema de antibióticos, ceftriaxona 1 g/12 horas endovenoso y claritromicina 500 mg/cada 12 horas oral, broncodilatadores de acción corta y larga con corticoides inhalados y oxígeno permanente. Refería menor disnea, frecuencia respiratoria 20/min,  $SO_2$  88% con  $FiO_2$  de 0,21, rales crepitantes ACP de menor magnitud. Los datos del examen clínico de ingreso, la radiografía de tórax y el laboratorio de guardia, eran por el momento los únicos elementos con los que contábamos. En los análisis de sangre presentaba leucocitosis de 13.400 con neutrofilia y 15.000 plaquetas sin otras anormalidades. Lo primero que pensamos por las características de la presentación, disnea de pocos días de evolución y fiebre, taquipnea, baja saturación de oxígeno, y rales crepitantes extensos en una joven sin historial de enfermedades respiratorias, es en un cuadro infeccioso de comienzo agudo, una neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con criterios de severidad. Decidimos solicitar TACAR de tórax para aclarar el tipo y la verdadera extensión del compromiso pulmonar o detectar lesiones no sospechadas en la radiografía, que nos permitan establecer otros diagnósticos alternativos o asocia-

dos a la neumonía. Se realizó cinco días después del ingreso y mostró patrón en mosaico con áreas de diferente atenuación pulmonar, sin hallazgos de fibrosis. Un patrón que puede corresponder a múltiples patologías. Presentaba también engrosamiento de septos interlobulillares y adenopatías hiliares y mediastinales múltiples. Interpretamos las alteraciones como todas debidas a un proceso agudo, por la falta de antecedentes de patología respiratoria previa. La TACAR no demostró signos que sugieran edema pulmonar cardiogénico, tampoco la clínica ni el ETT avalaron esta posibilidad (Figura 2). Dentro de los diagnósticos diferenciales, nos planteamos un edema de pulmón no cardiogénico, por aumento de la permeabilidad capilar en el contexto de injuria pulmonar. Una lesión pulmonar aguda (LPA) de grado leve con PAFI < 300, infiltrados pulmonares bilaterales sin signos de falla cardíaca y con respuesta a la terapia con oxígeno. En este caso, la LPA desencadenada por un proceso infeccioso pulmonar, una NAC. Apoyados por la presentación clínica y las características del compromiso pulmonar con adenopatías mediastinales en la TACAR, pensamos en neumonía, siendo este patrón difuso o parcheado frecuente en las neumonías llamadas “atípicas” por gérmenes intracelulares, Mycoplasmas, Chlamydias, que responden a la terapéutica con macrólidos. Pensamos también en enfermedad del tejido conectivo (ETC) con compromiso pulmonar agudo, una neumonitis lúpica, aunque en esta última uno esperaría un cuadro de mayor gravedad, otras manifestaciones sistémicas y además mejoró sin corticoides. También nos planteamos como diagnóstico diferencial, una enfermedad intersticial difusa (EPID), de naturaleza idiopática y de presentación aguda, la neumonía intersticial aguda (NIA). Sabemos que se trata de un cuadro de rápida progresión y mucho más grave del que presentó la paciente, la gran mayoría requiere ARM y tiene alta mortalidad, mayor al 50%. La presentación es idéntica al SDRA y suele haber consolidación en la TACAR. No tenía cuadro clínico ni de laboratorio compatible con hemorragia alveolar difusa (HAD). La impresión con la que nos quedamos es de LPA, sin ser un SDRA, de causa infecciosa, una NAC severa, con buena respuesta a la terapéutica.

*Dra. Norma Naval:* Se solicitó interconsulta con Servicio de infectología, quienes interpretaron el

cuadro clínico como una NAC, y recomendaron igual esquema terapéutico ante la evolución favorable. Está la Dra Mónica Herbst, médica infectóloga, para los comentarios.

*Dra. Mónica Herbst:* Tiene criterios para sustentar el diagnóstico de NAC: infiltrado en la radiografía de tórax aunque sin consolidación de espacio aéreo, fiebre mayor de 37.8 °C, disnea, leucocitosis mayor a 12.000. Ser una paciente joven, con disnea de 10 días de evolución y el patrón de VE más engrosamiento septal en la TACAR, orienta hacia las etiologías “atípicas”, aunque sabemos que en un número variable de casos la etiología puede ser mixta y que ningún signo clínico ni radiológico es lo suficientemente específico como para permitir un diagnóstico etiológico, sobre todo en los ancianos y en las personas con alguna enfermedad de base, pulmonar o no. Por la severidad, con indicación de internación, se deberían haber tomado muestras de hemocultivo, incluso haber procurado muestras serológicas. Considero que el abordaje antibiótico inicial es correcto, incluso el tiempo también, 10 a 14 días. La evolución fue favorable con mejoría de los parámetros clínicos y descenso de glóbulos blancos. La plaquetopenia merece una consideración, no es un dato aislado, se repite en los hemogramas sucesivos y con caída de los valores. No está justificada por consumo por sepsis, de manera que podría estar asociada al mismo proceso bacteriano o viral intracelular, como expresión de autoinmunidad. Caben, claro, otros diagnósticos diferenciales.

*Dra. Norma Naval:* Me parece oportuna la intervención de la Dra. Teresa Barraza, médica hematóloga, a quien se solicitó interconsulta ante la trombocitopenia que aparece desde el primer análisis de sangre. Tu diagnóstico inicial fue una púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA). ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y de laboratorio que nos deben hacer sospechar en ese diagnóstico?

*Dra. Teresa Barraza:* Lo primero, hay que modificar el rótulo de PTA ya que no sólo tenía trombocitopenia, sino anemia hemolítica certificada por prueba de Coombs directa positiva, reticulocitos elevados, 3.2% y en orina, pigmentos biliares (como productos de degradación de Hb) y trazas de Hb. La PTA es un trastorno hemorrágico adquirido, generalmente autolimitado y de buen pronóstico, producido por autoanticuerpos antiplaquetarios.

La mayoría de las veces se presenta en forma aguda tras una enfermedad viral o bacteriana, pero también puede ser crónica, recurrente o intermitente. En niños mayores, adolescentes y adultos, la PTA puede ser el comienzo de una enfermedad autoinmune, LES, AR. No hay dudas de la anemia hemolítica. Entre las causas, y tratando de unir todo, tenemos que recordar que las infecciones virales y también las por *Mycoplasma*, son factor de riesgo para aparición de crioprecipitinas transitorias, responsables de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y de anticuerpos antiplaquetarios, causantes de PTA. Pero puede muy bien ser un Síndrome de Evans, un desorden poco frecuente, crónico, que cursa con exacerbaciones y remisiones, caracterizado por el desarrollo simultáneo o secuencial de AHAI asociada a PTA con o sin hemorragia de mucosas. Puede haber neutropenia que lo agrava. De origen autoinmune, se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana de los eritrocitos y de las plaquetas. Suele afectar a la población pediátrica, aunque también aparece en adultos jóvenes espontáneamente o en asociación a LES y otras enfermedades vasculares del colágeno, inmunodeficiencias primarias y desórdenes linfoproliferativos. En esta paciente, el estudio de la médula ósea permitió descartar evidencia inicial de una enfermedad linfoproliferativa. El diagnóstico se realiza por exclusión de otras patologías como los procesos infecciosos, sobre todo virales, que puedan ser causales de anemia hemolítica y trombocitopenia. Es una paciente para estricto seguimiento. Tuvo buena respuesta al tratamiento con corticoides, mejorando ambas líneas, con recuento plaquetario de 270.000 a los 7 días.

*Dra. Norma Naval:* Siempre estuvo presente la posibilidad de una ETC. Están los médicos reumatólogos.

*Dra. Eleonora Lucero:* No parece ser la presentación de una ETC. Lo que podría debutar así en forma aguda, como es el cuadro clínico que se discute, es un LES, aunque el compromiso más frecuente es el pleural, la pleuritis con o sin derrame y no la parenquimatosa en forma de neumonitis lúpica aguda o hemorragia alveolar difusa. La neumonitis lúpica y la HAD son complicaciones poco frecuentes del LES y de alta mortalidad siendo ambas más frecuentes en aquellos LES conocidos. Son cuadros

clínicos graves con falla respiratoria aguda que requieren tratamiento con corticoides a dosis altas, pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida. No tiene además datos inmunológicos que apoyen. De todos modos, en una mujer joven con PTA, AHAI y compromiso pulmonar, siempre pensar en ETC. El LES y otras ETC pueden comprometer también al pulmón en forma crónica, como EPID o a la vía aérea, así como tener compromiso vascular. La TACAR de la paciente mostraba áreas del pulmón de distinta densidad, en forma parcheada, por lo que sugerimos se descartara TEP y se investigara SAF.

*Dra. Norma Naval:* Lo invitamos al Dr. Luis Fajre, médico especialista en imágenes, a que analice los cortes de TAC de tórax de alta resolución y podamos hacer una correlación entre la clínica y las imágenes.

*Dr. Luis Fajre:* Por un lado, la TACAR de tórax de esta paciente muestra un aumento de la atenuación pulmonar en forma de vidrio deslustrado, que no sólo es un hallazgo frecuente en las TACAR, sino que puede deberse a múltiples causas tanto intersticiales como del espacio aéreo. El patrón en vidrio deslustrado puede ser de distribución nodular, lobulillar o parcheada. Esta última, que es la más frecuente y que tiene la paciente, le da al pulmón un aspecto geográfico con áreas afectadas y zonas indemnes. Cuando es poco severo o difuso, se hace más difícil reconocerlo. El vidrio deslustrado puede reflejar la presencia de un proceso activo y potencialmente reversible, y también de fibrosis con bronquioloectasias por tracción o patrón en panal. En el ejercicio de los diagnósticos diferenciales del vidrio deslustrado, es importante conocer si los síntomas que presenta el paciente son agudos, subagudos o crónicos. Ahora, lo que más llama la atención en las imágenes tomográficas de esta paciente son áreas del pulmón de distinta densidad y de distribución parcheada, una densidad pulmonar heterogénea secundaria a diferencias regionales en la perfusión. Se denomina perfusión en mosaico y puede aparecer en pacientes con patología de la vía aérea o patología vascular pulmonar. Las zonas de disminución de la densidad pulmonar en la TACAR pueden ser de tamaño variable, lobulillar, segmentaria, lobar o de todo un pulmón.

La perfusión en mosaico es más frecuente en pacientes con patología de la vía aérea, que presentan atrapamiento aéreo focal o disminución de

la ventilación pulmonar. Las áreas pobremente ventiladas están también mal perfundidas por el fenómeno de vasoconstricción pulmonar hipóxica o por disminución del lecho vascular. Esto se ve claramente en pacientes con bronquiolitis obliterante, bronquiolitis constrictiva y otras patologías obstructivas de la pequeña vía aérea. El atrapamiento aéreo se confirma en espiración. Cuando existe perfusión en mosaico, los vasos pulmonares de las áreas hipodensas suelen ser de menor tamaño que los correspondientes a las áreas más densas del pulmón. Es un signo útil para diferenciar el patrón en mosaico, del vidrio deslustrado<sup>1</sup>. La perfusión en mosaico aparece también asociada a obstrucción de la vasculatura pulmonar como sucede en el TEP crónico. A la paciente se le realizó una angiotomografía con técnica de despistaje de TEP, y fue negativa. Aparecen también en esta TACAR, septos interlobulillares engrosados en forma lisa, que delimitan claramente el lobulillo pulmonar secundario, como expresión de infiltración por células, fibrosis o edema. La TACAR de esta paciente muestra también áreas de enfisema, como se ve en el lóbulo inferior del pulmón derecho, zonas de muy baja atenuación y disminución del tamaño de los vasos pulmonares, que se diferencian fácilmente del parénquima pulmonar normal adyacente. Clásicamente, se asocia con déficit de AAT. Presentó también en la primera TACAR, ganglios linfáticos en rango adenomegálico hiliares y mediastinales de los grupos 2R y 4R, 7, 8, 9 y 10 que plantearon de entrada como diagnóstico diferencial la sarcoidosis, al ser bilaterales y simétricos en mujer joven, junto al engrosamiento de septos (aunque no nodular) y vidrio deslustrado. Las adenopatías fueron lo único que se resolvió en la evolución de la paciente. Entre las malformaciones, tiene un sistema de ácigos doble, hígado con lóbulo accesorio que atraviesa la línea media y bazo accesorio. Para resumir y tratando de correlacionar con la clínica, una TACAR con densidades pulmonares no homogéneas o perfusión en mosaico, seguramente por enfermedad de la vía aérea. Patrón en vidrio esmerilado asociado a engrosamiento de septos interlobulillares, como expresión de una enfermedad del intersticio pulmonar y enfisema pulmonar.

*Dra. Norma Naval:* Me parece apropiado que la Dra. Marcela Usandivaras, residente de neumonología de 4º año, haga una interpretación de las

pruebas funcionales respiratorias (PFR), espirometría, pletismografía y DLCO, correlacionándolas con las imágenes.

*Dra. Marcela Usandivaras:* La espirometría que presenta disminución marcada del FVC y FEV<sub>1</sub> con relación FEV<sub>1</sub>/FVC conservadas, por un lado, descarta el patrón ventilatorio obstructivo y por el otro, sugiere en el contexto de la paciente, un defecto de tipo restrictivo que obliga a realizar la medición de volúmenes pulmonares que puedan confirmar este diagnóstico. Con la pletismografía se confirma la sospecha, ya que la disminución de la TLC es esencial para hacer el diagnóstico de un trastorno restrictivo con confianza<sup>2</sup>. Sin embargo, aparecen un RV y la relación RV / TLC aumentados; estos últimos dos datos son utilizados en muchos casos para diferenciar “subtipos” de restricción. En una restricción del parénquima donde predomina el aumento de la retracción elástica y la pérdida del espacio aéreo, el RV y la TLC se reducen con una relación conservada RV / TLC normal, pero no es este el caso. El RV ligeramente aumentado, con RV/TLC elevado, podría explicarse por cierto grado de atrapamiento aéreo, en el cual la obstrucción de las vías respiratorias no es lo suficientemente grave como para causar caída significativa en FEV<sub>1</sub> y la relación FEV<sub>1</sub>/FVC. Un estudio broncodilatador podría en este caso haber mostrado una respuesta significativa<sup>3</sup>. Finalmente la medición de la DLCO es muy fiable y sensible. En los trastornos pulmonares intersticiales muchas veces disminuye antes que los volúmenes pulmonares, por lo tanto, puede caer antes de que la enfermedad sea clínica o incluso radiológicamente evidente. Esta capacidad le confiere gran valor en el diagnóstico y seguimiento de tales condiciones<sup>4</sup>. Las imágenes de la TACAR son coincidentes con la evaluación funcional.

*Dra. Norma Naval:* Realmente el compromiso pulmonar valorado por TACAR nos amplió las posibilidades de diagnóstico, nos afirma que fue, no una patología aguda sobre un pulmón sano, sino sobre un pulmón previamente alterado, aunque ni la paciente ni su familiar hayan hecho referencia a síntomas anteriores en el interrogatorio de ingreso. El síntoma “disnea”, de por lo menos 2 años antes, aparece después con interrogatorio dirigido y como un dato de poca importancia para la paciente.



Le vamos a pedir a la Dra. Alejandra Ciliberti, médica neumonóloga, que nos haga un resumen de la paciente, que 20 días después recibe en su servicio, con franca mejoría clínica respecto al ingreso, derivada para seguimiento y en plan de biopsia de pulmón.

*Dra. Alejandra Ciliberti:* El caso en discusión es una paciente de 25 años de edad que ingresa por un cuadro agudo, probablemente infeccioso, con evidencia de una patología pulmonar preexistente. Los diagnósticos que valoramos entre las manifestaciones clínicas, las imágenes de TACAR y la espirometría, (porque la pletismografía demoró 20 días en realizarse) fueron EPID asociada a ETC, sarcoidosis, enfermedad intersticial inducida por fármacos, neumonitis por hipersensibilidad (NH), NSIP entre las neumonías intersticiales idiopáticas(NII). Como datos positivos para EPID asociada a ETC, tenemos que las ETC son causa frecuente de enfermedades intersticiales y sobre todo NSIP, y que es mujer en edad media de la vida. Pero no tiene otro compromiso orgánico fuera del pulmón, ni perfil inmunológico que la avale. No siempre es claro el diagnóstico y puede ocurrir una EPID que preceda a la ETC en un 15 a un 20% de los casos de las NII. La sarcoidosis, enfermedad granulomatosa con afectación sistémica, la consideramos también entre los diagnósticos diferenciales aunque no haya tenido todos los hallazgos tomográficos característicos, pues hay un 25 a un 30% de los casos en que las imágenes son inespecíficas. La enfermedad intersticial inducida por fármacos no puede dejarse de lado en una paciente que tiene el antecedente de tomar una droga como fenitoina por más de 2 años. Numerosos medicamentos quimioterápicos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, antibióticos, AINES, están involucrados en producir lesión pulmonar. No hay un criterio definido para establecer si un cuadro clínico y radiológico está desencadenado por un fármaco. El simple antecedente de usarlo tiene que hacer sospechar. Se han descrito diferentes patrones según el tipo de fármaco, aunque muchos pueden inducir variadas lesiones. La NH hay que tenerla siempre presente como una patología probable. Es muy importante poner énfasis en el interrogatorio sobre la historia laboral, hobbies, característica de la vivienda y la cría de animales. El compromiso pulmonar puede clasificarse en

agudo, subagudo o crónico. En el estadio crónico es frecuente la fibrosis con gran desestructuración de la arquitectura, pero en estadios anteriores, el vidrio deslustrado, parcheado o difuso, nodulillos centrolobulillares y disminución de la atenuación pulmonar por atrapamiento aéreo. En las PFR suele haber compromiso tanto obstructivo como restrictivo. No había sospecha en nuestra paciente sobre una fuente antigénica, pero sí patrón en la TACAR, con pletismografía con marcada restricción y atrapamiento aéreo. La NSIP idiopática es una enfermedad intersticial caracterizada por inflamación y fibrosis, cuyo diagnóstico es de exclusión y requiere evaluación minuciosa para descartar asociación, sobre todo a ETC. La hemos considerado por presentarse con predominio en el sexo femenino y tener la paciente una TACAR compatible.

Como conclusión, pensamos en EPID asociada a ETC o fármacos, no descartamos que pueda ser una sarcoidosis y dentro de las NII, la NSIP. Desestimamos NIA, NID asociada fuertemente a tabaco y con presentación diferente en TACAR, NOC en la que predomina la consolidación y NIU porque no tiene panalización<sup>5</sup>.

*Dra. Norma Naval:* En su última internación, solicitamos interconsulta al Servicio de neurología, para certificar el diagnóstico de epilepsia y considerar un cambio en la terapéutica.

*Dra. Alejandra Molteni:* Evaluamos a pedido de neumonología, una paciente con compromiso pulmonar, probable EPID y administración de fenitoina desde hacía 2 años, en ocasión de convulsiones. Con el interrogatorio, parecían crisis epilépticas desde la infancia, pero sin ningún estudio que confirmara. Se realizó EEG que mostró actividad paroxística. La RMN fue normal. Está descrito que la fenitoina puede producir un síndrome agudo, el síndrome DRESS, así llamado por las iniciales en inglés (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), a pocas semanas de iniciada la terapéutica<sup>6</sup>. Es un cuadro grave y potencialmente fatal, caracterizado por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación pulmonar, entre otros órganos. También descrita entre las drogas capaces de producir compromiso pulmonar crónico, aunque nosotros en nuestra experiencia no la vimos nunca o no la supimos diagnosticar. Decidimos retirar

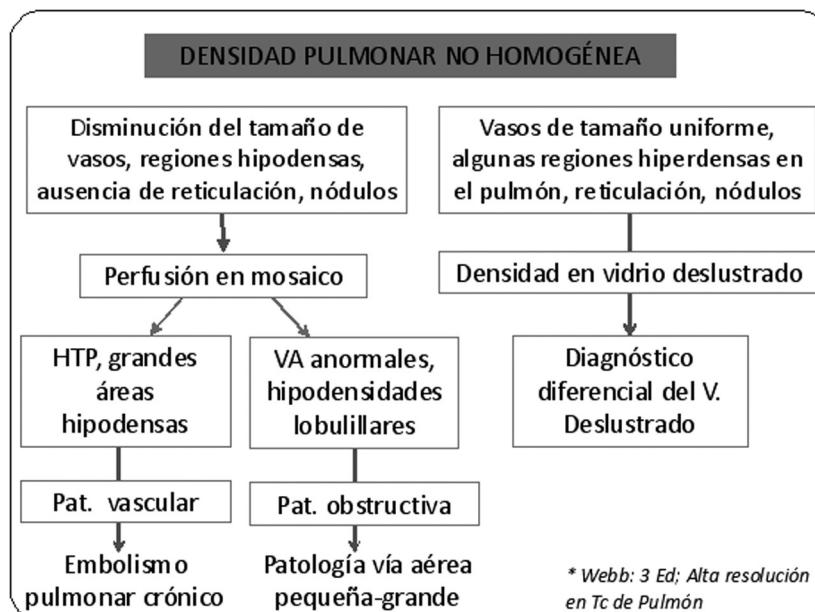
la fenitoína y reemplazarla por levetiracetán, un anticonvulsivante de nueva generación, con mayor perfil de seguridad.

*Dra. Norma Naval:* Bien, después de escuchar a los médicos de varias especialidades que siguieron a esta paciente, voy a hacer algunos comentarios y tratar de sacar una conclusión, antes de dar lugar a la patóloga. Es una paciente que ingresa en insuficiencia respiratoria por una NAC, que descompensa una patología pulmonar previa crónica. La evolución clínica favorable con mejoría de la hipoxemia y descenso de glóbulos blancos con antibióticos hablan a favor de esto. Sin embargo, se plantearon numerosos diagnósticos diferenciales, una LPA con edema de pulmón no cardiogénico, incluso el debut de una enfermedad del intersticio pulmonar asociada a ETC. Particularmente, no descarto hemorragia pulmonar, incluso favorecida por la PTA, aunque no se manifestó por hemoptisis, pero no necesariamente es así. La AHAI no me parece justificar un hematocrito de ingreso de 37% y uno de 45% diez días después, ni tampoco la administración de diuréticos. El compromiso pulmonar que se expresa en la TACAR como perfusión en mosaico y aumento de la atenuación en vidrio deslustrado, lo interpretamos como crónico (Cuadro 1). La perfusión en mosaico muy probablemente se deba a patología obstructiva de la vía aérea, pues

se descartó la enfermedad tromboembólica crónica. Entre las posibles causas del vidrio deslustrado, en realidad, particularmente, me incliné a pensar en enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, específicamente por fenitoína, que tomaba desde el 2010, ya que en el interrogatorio dirigido, la paciente refiere disnea de dos años que la obliga a dejar el ejercicio físico escolar. Entre el 1 y el 5% de las enfermedades pulmonares se deben a efectos adversos de drogas, la mayoría por citotóxicos, pero hay una larga lista que puede provocar compromiso pulmonar entre edema pulmonar no cardiogénico, DAD, HAD, neumonitis intersticial crónica, COP, vasculitis, por nombrar sólo algunas.

El diagnóstico es por descarte. La fenitoína, además de producir un cuadro agudo, puede comprometer el pulmón como neumonitis subaguda o crónica, la vía aérea generando obstrucción bronquial y la vasculatura pulmonar<sup>6</sup>. Fue el motivo de la interconsulta a neurología y el retirar además la nicotina y el omeprazol que aumentan la vida media de la fenitoína. Planteamos la biopsia pulmonar ante una paciente joven, sin claro diagnóstico, con extenso compromiso pulmonar que no se modificó a pesar del tratamiento con corticoides indicado por la PTA y la AHAI en dosis altas y por largo tiempo. Nos importaba establecer terapéutica adecuada, marcar pronóstico y seguimiento.

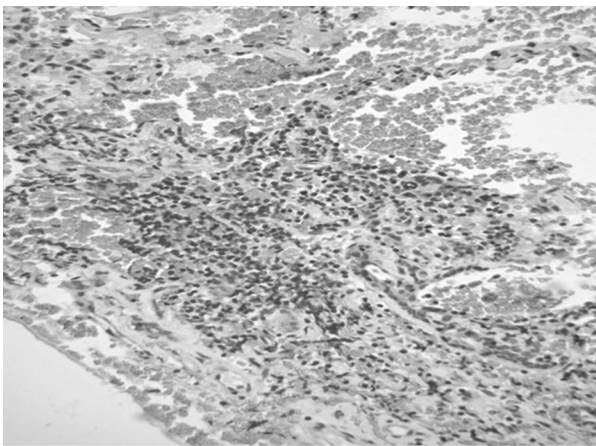
**Cuadro 1:** Densidad pulmonar no homogénea: diferenciación entre perfusión en mosaico y patrón en vidrio deslustrado.



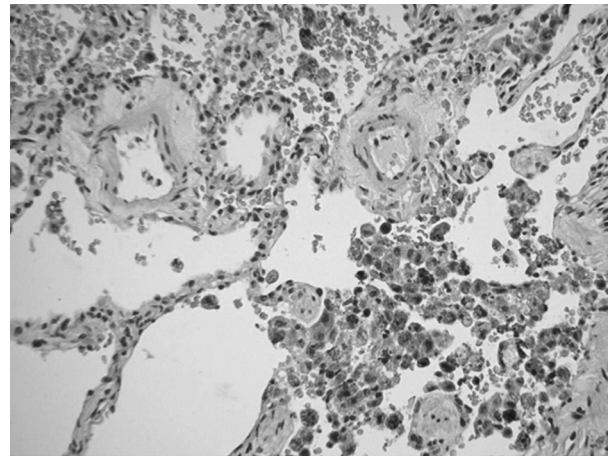
La biopsia recién se pudo realizar después de más de dos meses del primer ingreso. Doy la palabra a la Dra. Sonia Marcela Ortiz Mayor, jefa del Servicio de Anatomía Patológica, quien analizó los tacos y realizó posteriormente una interconsulta clinicopatológica e imagenológica con el Prof. Kevin Leslie, de Mayo Clinic, USA.

*Dra. Sonia Marcela Ortiz Mayor:* Los dos fragmentos tisulares de pulmón obtenidos por VATS mostraron hallazgos similares. La pleura con marcada congestión presentaba acúmulos linfoides en algunos sectores. Los tabiques interlobulillares, también congestivos, exhibían edema y mínimo aumento de colágeno, salvo en las áreas vecinas

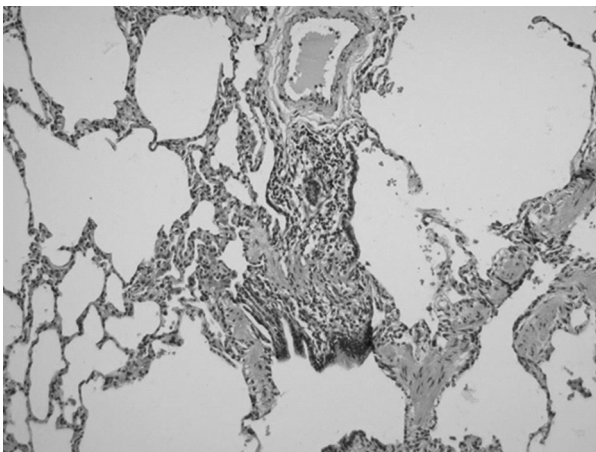
a los bronquiolos. Todos los elementos vasculares mostraban engrosamiento adventicial colágeno moderado sin aumento del espesor de la pared muscular. Además de lo descrito, se observaban sobre todo y con disposición subpleural acúmulos de histiocitos con hemosiderina, hematíes y aislados acúmulos de fibrina intraalveolares. En vecindad a estos focos, los tabiques alveolares se presentaban con mínimo engrosamiento fibroso, asociado a colapso alveolar. Adyacente y también con distribución multifocal, áreas características de enfisema. De todas maneras el estudio de las vías aéreas pequeñas fue el más relevante, ya que hasta este momento describimos lesiones de injuria



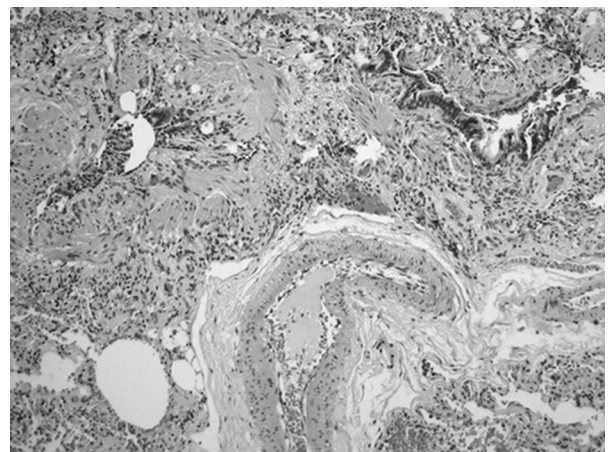
**Fig. 4.** Microfotografía con hematoxilina-eosina: pleura con acúmulo linfocítico que se extiende al parénquima pulmonar. Hemorragia reciente.



**Fig. 5.** Microfotografía con hematoxilina-eosina: acúmulo de macrófagos intraalveolares con hemosiderina. Engrosamiento adventicial vascular marcado.



**Fig. 6.** Microfotografía con hematoxilina-eosina: remodelación bronquiolar (en el centro) con componente inflamatorio moderado. Tabiques alveolares vecinos, algunos normales y otros con fibrosis leve. Algunos alvéolos enfisematosos.



**Fig. 7.** Microfotografía con hematoxilina-eosina: dos bronquiolos en la parte superior con marcada fibrosis subepitelial. Uno de ellos con hiperplasia muscular. Infiltrado inflamatorio rodeando ambos bronquiolos y en menor cantidad subepiteliales. Elemento vascular con fibrosis y edema adventicial.

aguda y otras de tipo inflamatorio no conclusivas para ninguna entidad clinicopatológica. Se observaron cuatro bronquiolos, todos con distorsión arquitectural tipo remodelación de las vías aéreas pequeñas, con fibrosis variable subepitelial, algunos con hiperplasia muscular, componente linfoplasmocitario de leve a moderado y escasos eosinófilos. Los vasos acompañantes mostraron marcada fibrosis periférica. Algunos tabiques vecinos infiltrados con células inflamatorias mononucleares con mínimo ensanchamiento (Figuras 4, 5, 6, 7). Se consideró oportuna la consulta con un experto en patología respiratoria y especialmente en intersticiopatías. Pudimos compartir el caso con el Dr. Kevin Leslie, quien justamente y en base a la correlación imagenológica y clínica puso énfasis en las alteraciones de las vías aéreas pequeñas. En relación al ejercicio anatomopatológico de identificar patrones histológicos, nosotros habíamos interpretado los hallazgos como cambios mínimos con hemorragia intraalveolar agregada, sin membranas hialinas. El Dr. Leslie estuvo en pleno acuerdo y consideró que las alteraciones bronquiolares eran características de una bronquiolitis constrictiva, descartando la posibilidad de alguna intersticiopatía. Este diagnóstico se fortaleció con el análisis de la imagenología que mostraba el patrón en mosaico con áreas de disminución de la atenuación por atrapamiento. Desde el punto de vista etiológico, se consideró en primer lugar a las colagenopatías. En este sentido al tratarse de una mujer joven, sumado a algunos hallazgos como pleuritis linfocítica y engrosamiento adventicial de los vasos, debemos sospecharla en primer lugar. La posibilidad de un origen post infeccioso no puede ser descartada, figurando las infecciones respiratorias bajas entre sus antecedentes. Los cambios bronquiolares por drogas deben ser tenidos en cuenta, de todas maneras el daño bronquiolar no es el habitual para la fenitoína. Desde la morfología, las alteraciones bronquiolares son similares en todos los casos. La interpretación de la hemorragia intraalveolar como patrón de lesión aguda es coincidente con la historia clínica ya que la paciente presenta un cuadro infeccioso grave, sin compromiso hemodinámico, pero que no constituyeron desde la imagenología (la biopsia es posterior), un cuadro de daño alveolar difuso o de hemorragia intraalveolar masiva. Por lo tanto concluimos, con el asesoramiento del Dr. Leslie, con los siguientes diagnósticos:

Patrón histológico de injuria aguda: **hemorragia intraalveolar focal**. Patrón de base: cambios mínimos, con alteración de vías aéreas pequeñas tipo **bronquiolitis constrictiva**. **Pleuritis linfocítica**.

## Conclusión

*Dra. Norma Naval:* Realmente una paciente que nos deja una gran experiencia en el ejercicio de los diagnósticos diferenciales, tanto del cuadro agudo que motivó la consulta, como de su evidente e indiscutible patología de base, lo llamaría “un desorden bronquiolar primario de difícil diagnóstico”. Pero hasta que tuvimos la anatomía patológica, a los médicos clínicos, la historia de la paciente, el examen, las imágenes y sobre todo las PFR nos hicieron siempre pensar en marcado compromiso del intersticio pulmonar. El Dr. Luis Fajre fue categórico en su informe sobre el patrón de perfusión en mosaico, por enfermedad de la pequeña vía aérea. Revisando el artículo del Dr. K. O. Leslie “My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns”<sup>7</sup>, pudimos aprender que aunque en la mayoría de los casos la bronquiolitis constrictiva está asociada con obstrucción al flujo aéreo e hiperinflación en la radiografía, un impreciso grupo de pacientes con sólo enfermedad de la pequeña vía aérea, presenta clínica y patrón radiológico indistinguible de enfermedad intersticial pulmonar. Antes de que se detecten cambios en los test rutinarios de función pulmonar, como es el VEF<sub>1</sub> en la espirometría, la enfermedad de la pequeña vía aérea apareció expresada en el RV. Entre las etiologías de la bronquiolitis constrictiva en esta paciente, podría ser postinfecciosa (figura entre sus antecedentes), podría estar relacionada a fenitoína o quizás una manifestación de ETC, aunque la mayoría de las veces se trata de Síndrome de Sjogren y AR, que no parece tener. Las otras causas no nos parecen considerables como el síndrome de inmunodeficiencia común variable, pues no tenemos historia de infecciones recurrentes, habitualmente hay desestructuración pulmonar por bronquiectasias y lo más frecuente en la histología es una bronquiolitis folicular. Creemos que es una patología en la que la biopsia de pulmón no siempre es necesaria, salvo ante dificultades diagnósticas por una presentación no habitual<sup>8</sup>.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Devakonda A, Raoof S, Sung A, et al. Bronchiolar disorders: a clinico-radiological diagnostic algorithm. *Chest* 2010; 137: 938-951.
2. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005 26: 511-522.
3. Altalag A, Road J, Wilcox P. Pulmonary Function Tests in Clinical Practice 2009; 2: 37-57.
4. West JB. Respiratory Medicine, the Essentials, Seventh Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2004.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. On behalf of the ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; (188) 6: 733-748.
6. Keishi K, Arata A, Minoru K, et al. The Japanese Respiratory Society Committee for formulation of Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respiratory investigation* 2013; 51: 260-277.
7. Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol* 2009; 62: 387-401. Doi: 10.1136/jcp.2008.059782.
8. Burgel P, Bergeron A, de Blic J, et al. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 128, 131-147 DOI: 10.1183/09059180.00001313.