



FIEBRE, DISNEA E INFILTRADOS PULMONARES EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

M. Marín Herrero¹. I. Alfageme Michavila². J. Lima Álvarez². Á. Carmen Reina González². J. Miralles Sanchiz³.

¹Unidad de Cuidados Intensivos. ²Unidad de Gestión Clínica de Neumología. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Resumen

Las infecciones pulmonares en pacientes con infección por el VIH (virus de inmunodeficiencia humana) han sufrido variaciones desde la instauración de profilaxis para el *Pneumocystis jiroveci* y el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), apareciendo infecciones por otros gérmenes resistentes a los antibióticos habitualmente utilizados y ocasionando problemas diagnósticos y terapéuticos. Presentamos el caso de un paciente varón de 59 años con infección por el VIH y en tratamiento con TARGA, que debutó con un cuadro febril e infiltrados pulmonares. Ante su falta de mejoría con tratamiento antibiótico empírico, se le realizó una broncoscopia y biopsia bronquial que permitió el diagnóstico de leishmaniosis visceral ante la visión directa de amastigotes intra y extracelulares debajo del epitelio bronquial.

Palabras clave: VIH, leishmaniosis visceral, broncoscopia.

Fever, dyspnea and infiltrated lungs in HIV patients

Abstract

Lung infections in HIV (human immunodeficiency virus) patients have suffered variations since the establishment of prophylaxis treatment against *Pneumocystis jiroveci* with highly active antiretroviral therapy (HAART), with infections appearing due to other germs that are resistant to the antibiotics generally used and causing diagnostic and therapeutic problems. We present the case of a 59 year-old male, HIV patient undergoing treatment with HAART, who suffered fever and pulmonary infiltration. Due to his lack of improvement with empiric antibiotic treatment, a bronchoscopy and bronchial biopsy were performed, which allowed the diagnosis of visceral leishmaniasis due to the direct vision of intra- and sub-cellular amastigotes under the bronchial epithelium.

Key words: HIV, visceral leishmaniasis, bronchoscopy.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el tratamiento profiláctico y antirretroviral de gran actividad (TARGA), las complicaciones pulmonares del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad entre estos pacientes¹. Además de las típicas infecciones pulmonares como tuberculosis, neumonía bacteriana y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, otras infecciones fúngicas, víricas y las ocasionadas por micobacterias atípicas pueden estar presentes^{2,3}, siendo el estado de inmunosupresión expresado por el recuento de células CD4, el mejor indicador del riesgo individual de un paciente para padecer infecciones oportunistas específicas. Sin embargo no hay que olvidar la historia de infecciones previas padecidas por el paciente y el tratamiento que recibe así como su efectividad a la hora de diagnosticar el episodio actual⁴.

Presentamos el caso de un paciente infectado por el VIH en tratamiento con TARGA y resistencia a antirretrovirales mediante detección genética, que pre-

sentó infiltrados pulmonares y fiebre y cuyo diagnóstico se realizó mediante la visión directa en la biopsia bronquial de leishmanias.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 59 años que consultó por fiebre, disnea, tos y expectoración de 4 días de evolución. Tenía antecedentes de etilismo, conducta sexual de riesgo, fumador de 68 paquetes año y había sido diagnosticado de infección por VIH en estadio C3 tres años antes (por síndrome constitucional asociado al VIH y nadir CD4 29/mm³ (recuento hematológico más bajo para un paciente dado en un periodo de tiempo determinado), a raíz de un ingreso hospitalario por una neumonía neumocócica bilateral; en aquel momento presentaba una malnutrición calórico-proteica, una pancitopenia con elevación policlonal de gammaglobulinas y una hepatoesplenomegalia homogénea sin hipertensión portal. Entonces se hizo una punción-aspirado de médula ósea que fue normal. Se inició tratamiento con zidovudina, didanosina y lopinavir, con adheren-

Recibido: 23 de diciembre de 2008. Aceptado: 20 de mayo de 2009.

Dra. Inmaculada Alfageme Michavila.
ialfageme@separ.es

cia variable al tratamiento. Su último control se realizó 6 meses antes y presentaba una carga viral inferior a 50 copias/ml y la cuantificación de linfocitos CD4 era de 58/mm³. La sintomatología actual se acompañaba de expectoración blanquecina, disnea a moderados esfuerzos y dolor en hemitórax derecho que no había mejorado con betalactámicos. En la exploración física presentaba aceptable estado general, fiebre de 39,5°C, crepitantes bibasales; hepatoesplenomegalia no dolorosa y ausencia de adenopatías periféricas palpables. En el hemograma había 2.200 leucocitos (470 linfocitos, 1.540 neutrófilos), hemoglobina: 8,4 g/dl, hematocrito: 0,27, plaquetas: 81.000/μl, proteína C reactiva: 243 mg/l, colinesterasa: 1.832, LDH: 995 U/l; los valores de gases en sangre arterial respirando aire ambiente eran de PO₂ 45 mm Hg, PCO₂ 30 mm Hg y pH 7,41. La carga viral del VIH era inferior a 10 copias/ml y el recuento de linfocitos CD4 de 58/mm³. La serología a hepatitis B y C (VHB, VHC), micoplasma, rickettsia, coxiella, brucella y toxoplasma fueron negativas. Los hemocultivos y la antigenuria a legionella y neumococo fueron negativos. La radiografía de tórax se muestra en la figura 1. En la ecografía abdominal se apreciaba gran hepatoesplenomegalia con ecogenicidad conservada, vena porta permeable en los límites superiores de la normalidad, páncreas, riñones y vejiga sin alteraciones. Inicialmente se trató como una neumonía adquirida en la comunidad con una cefalosporina de 4^a generación sin obtener mejoría tras 72 horas por lo que se añadió trimetropín sulfametoxazol con lo que se consiguió la remisión de la fiebre. Sin embargo, a los 5 días reapareció la fiebre y, ante la falta de respuesta al tratamiento antibiótico, se realizó una fibrobroncoscopia donde se encontraron signos de infiltración submucosa y estenosis flexible del lobar medio (figura 2). Se hizo lavado broncoalveolar y broncoaspirado cuyos resultados fueron negativos para aislamiento de *Pneumocystis jiroveci*, bacilos ácido alcohol resistentes, cultivo de micobacterias, cultivo de hongos y de gérmenes habituales. Se tomaron biopsias de la infiltración submucosa del bronquio intermediario, cuyo resultado se muestra en la figura 3. A las dos semanas del ingreso, presentó un cuadro confusional agudo con pérdidas hemáticas generalizadas y espontáneas en aparato digestivo, mucosas, etc y deterioro del estado general y del nivel de conciencia sin focalidad neurológica, con tomografía computarizada (TC) craneal y análisis del LCR normales, falleciendo en fracaso multiorganico en las 24 horas siguientes.

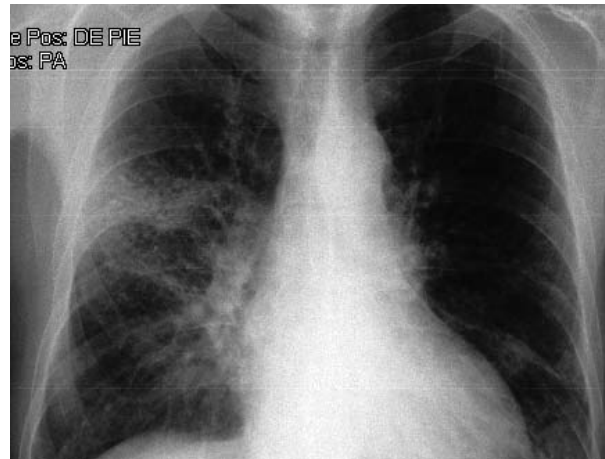


Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior donde se aprecia un infiltrado intersticial localizado en LSD y LII.

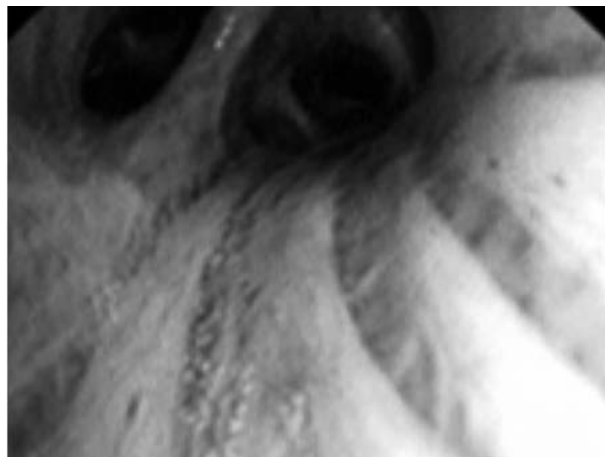


Figura 2. Fibrobroncoscopia, bronquio intermediario donde se aprecia permeabilidad de los orificios bronquiales y una infiltración mucosa con marcados pliegues longitudinales.

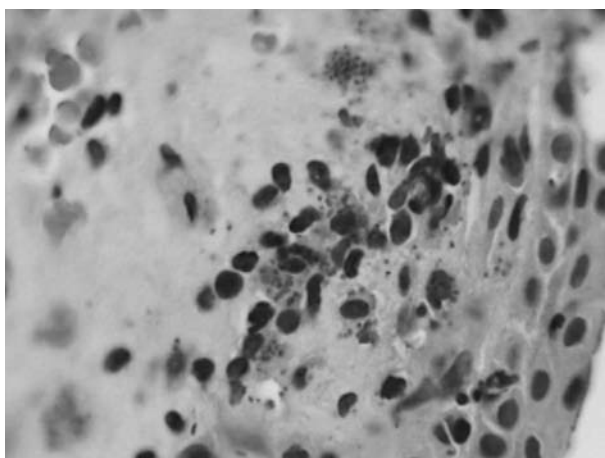


Figura 3. Tinción de HE de la biopsia bronquial, donde se aprecian amastigotes intra y extracelulares debajo del epitelio bronquial

DISCUSIÓN

A pesar de no estar incluido como primera opción en los diagnósticos iniciales de infiltrados pulmonares en el paciente infectado por el VIH, la afectación pulmonar por leishmania debe ser tenida en cuenta en estos pacientes cuando coexistan alguna de las siguientes circunstancias: residencia en un medio endémico, bajo recuento de CD4 o hayan tenido historia previa o sospecha de infección por leishmania con o sin tratamiento posterior.

La leishmaniasis visceral (LV) es una enfermedad parasitaria, con distribución en Norte y Sudamérica, Europa, África y Asia, siendo endémica en regiones tropicales y subtropicales^{5,6}. Es una enfermedad oportunista, que afecta sobre todo a pacientes con inmunodepresión celular avanzada, en los que provoca una alta mortalidad⁷. La LV está ocasionada por *Leishmania infantum* en la cuenca Mediterránea. El SIDA, constituye en la actualidad el principal factor de riesgo para la leishmaniasis visceral en España⁴ y, al ser una infección endémica en nuestro país, debería considerarse en todo paciente inmunocomprometido con síndrome febril y mala respuesta al tratamiento antimicrobiano empírico, como es el caso que nos ocupa. La inmunidad celular es el principal sistema de defensa frente a la leishmania, de modo que sólo una pequeña proporción de individuos inmunocompetentes infectados desarrolla enfermedad activa, siendo su frecuencia mucho mayor en la población inmunodeprimida, entre la que se encuentran los pacientes VIH. En estos pacientes, la enfermedad puede desarrollarse por reactivación de una infección latente previa o por evolución a enfermedad activa tras una primoinfección. Aunque las manifestaciones clínicas son similares en el paciente VIH y el inmunocompetente (fiebre, hepatoesplenomegalia y cuadro constitucional)^{4,8} se ha destacado la presentación atípica de la LV asociada al SIDA, entendiéndose como tal, la afectación de órganos infrecuentes^{9,10}, como tracto gastrointestinal, pulmón y cerebro; un ejemplo lo constituye la afectación bronquial y pulmonar de este paciente. Por otro lado se ha observado que la pancitopenia característica de la LV es más frecuente y severa en los pacientes con SIDA. La broncoscopia ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de las infecciones pulmonares en pacientes con VIH durante muchos años, sin embargo desde la introducción del TARGA y la disminución de la neumonía por pneumocystis jiroveci en estos enfermos, ha disminuido su uso como método diagnóstico eficaz ante cualquier

infiltrado pulmonar que no responda a un tratamiento empírico en pacientes infectados por el VIH. La broncoscopia además de recoger secreciones, permite la obtención de biopsias de bronquio o pulmón, mediante las cuales, podemos detectar otro tipo de infecciones pulmonares poco habituales. El método diagnóstico de elección de la LV asociada a VIH es la visión directa del parásito en el aspirado de médula ósea⁷, no obstante en el caso presentado dicho estudio fue negativo, tres años antes, cuando ya existía sospecha de LV; la rentabilidad de este método en los pacientes con VIH es menor que en los inmunocompetentes, atribuyéndose este hecho a una hipoplasia medular característica del SIDA avanzado que puede mejorarse cultivando estos aspirados. La sensibilidad de la serología en los casos de LV asociada al VIH es baja⁴; se han descrito positividades en el 22-57% en estos pacientes frente al 87-95% en la población general y otros grupos de inmunodeprimidos. En estos casos, a veces hay que buscar la visión directa del parásito en otras muestras de tejidos como en nuestro caso, donde la biopsia bronquial permitió la visualización de amastigotes intra y extracelulares debajo del epitelio bronquial, hallazgo que es muy infrecuente¹⁰. Esta forma de llegar al diagnóstico se asocia a un mal pronóstico ya que generalmente supone un diagnóstico tardío. En el caso presentado se sospechó como mecanismo etiopatogénico la reactivación de una infección latente por leishmania, por la constancia previa de pancitopenia, hepatoesplenomegalia y la realización de TARGA, que inicialmente pudo mejorar la inmunodepresión y controlar la primoinfección, desarrollándose posteriormente cuando aumentó el grado de inmunodepresión.

El tratamiento de elección de la LV son los antimoniales pentavalentes y como alternativa la anfotericina B liposomal, pentamidina o interferon gamma^{4,11}. Aunque existen escasos estudios que permitan obtener conclusiones firmes, se ha visto una pobre respuesta al tratamiento cuando coexiste infección por el VIH, siguiendo un curso crónico, con múltiples recidivas¹¹. La introducción de la TARGA en el tratamiento del SIDA parece prevenir la progresión de la infección a LV sintomática, pero la frecuencia de recidivas es muy elevada, sobre todo en pacientes que reciben TARGA y que muestran elevada carga viral y bajo recuento de CD4, en relación con la falta de adherencia al tratamiento^{12,13}. Esto es lo que explicaría en este paciente el bajo recuento de CD4 y la persistencia de la inmunodepresión que condicionó la nefasta evolución clínica del caso.

Por ello, ante un paciente infectado por el VIH con un cuadro de infiltrado pulmonar y fiebre, que no responde al tratamiento antibiótico empírico, debemos obtener sin demora muestras respiratorias con biopsia bronquial y pulmonar ya que pueden estar implicados otros gérmenes menos habituales cuya sensibilidad escapa a las pautas antibióticas indicadas de inicio. La LV debería considerarse entre las posibilidades diagnósticas en los sujetos residentes en áreas endémicas, como es el caso de nuestro país, sobre todo si ha habido antecedentes de infección o sospecha de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Rivera J, Macías J, García-García JA, Ramos AJ, Leal M, Pineda JA. Effect of highly active antiretroviral therapy on the clinical onset of AIDS defined by clinical episodes. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 686-688.
2. Kapotsis GE, Daniil Z, Sardelis Z, Stavrakaki K, Saroglou G, Pappa V et al. Fever, rigors and sweats in an immunocompromised male. *Eur Respir J* 2004; 23: 176-178.
3. López-Ríos F, González-Lois C, Sotelo T. Pathologic quiz case: a patient with acquired immunodeficiency syndrome and endobronchial lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1511-1512.
4. Pintado V, López-Velez R. Visceral leishmaniasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 353-357.
5. World Health Organization. Leishmania/HIV coinfection. *Epidemiological analysis of 692 cases. Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72: 49-54.
6. Piscopo TV, Mallia Azzopardi C. Leishmaniasis. *Postgrad Med J* 2006; 82: 649-657.
7. Murray H W, Berman J D, Davies C R, Saravia N G. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366: 1561-77.
8. Malik AN, John L, Brucson AD, Lockwood DN. Changing pattern of visceral leishmaniasis, United Kingdom, 1985-2004. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1257-9.
9. Rosenthal E, Marty P, del Giudice P, Pradier C, Ceppi C, Gastaut JA, et al. HIV and leishmania coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of leishmania. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1093-1095.
10. Herrerón A, Cervera A, Maciá M, Ferrer R, Blanquer R. Adenoma bronquioloalveolar asociado a bronquiolititis obliterante y leishmaniasis pulmonar en el SIDA. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 233-235
11. Peters BS, Fish D, Golden R, Evans DA, Bryceson AD, Pinching AJ. Visceral leishmaniasis in HIV infection and AIDS: clinical features and response to therapy *Q J Med* 1990; 77: 1101.
12. Mira JA, Corzo J, Rivero A, Macías J, Lozano de León F, Torre-Cisneros J, et al. Frequency of visceral leishmaniasis relapses in human Immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 298-301.
13. Pasquau F, Ena J, Sanchez R, Cuadrado JM, Amador C, Flores J, et al; Leishmania HIV Mediterranean Cooperative Group. Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 411-8.