

# SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SECUNDARIO A TUBERCULOSIS DISEMINADA

*Rafael Golpe Gómez.  
Alejandro Veres Racamonde\*.  
Luis A. Pérez de Llano\*.  
Eugenia García Rodeja\*\*.  
Asunción Rodríguez Feijoo\*\*\*.*

*Del Hospital de Monforte de Lemos (Unidad de Neumología) y el Complejo Hospitalario Xeral-Calde (\*Sección de Neumología, \*\*Servicio de Anatomía Patológica y \*\*\*Servicio de Microbiología).*

*Correspondencia: Rafael Golpe Gómez. Unidad de Neumología. Hospital Comarcal C/ Corredoira s/n. 27400 Monforte de Lemos. Lugo. Tel.: 982 417 900. rafa898@separ.es • rafael.golpe.gomez@sergas.es*

## Resumen

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una rara complicación de la tuberculosis (TB), que suele presentarse en casos de TB miliar. El diagnóstico de SDRA en la mayoría de los artículos publicados es clínico-radiológico, siendo escasos los casos comunicados en que la entidad se confirma anátomo-patológicamente. Presentamos un caso de SDRA, confirmado histológicamente, en un paciente de 74 años diagnosticado de TB diseminada, con evolución fatal. Se discuten los mecanismos por los cuales la TB puede producir un SDRA.

### **PALABRAS CLAVE:**

Tuberculosis, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fallo respiratorio agudo.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) puede -en raras ocasiones- ser causa del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), como fue descrito por primera vez en 1976<sup>1</sup>. Esta complicación aparece generalmente complicando a casos de TB miliar, aunque también ha sido descrito en pacientes con neumonía tuberculosa<sup>2</sup>.

En la mayoría de los casos publicados, el diagnóstico de SDRA es clínico-radiológico, sin que exista una confirmación anátomo-patológica de la existencia de daño alveolar difuso<sup>3</sup>. Presentamos un caso de SDRA secundario a una TB diseminada, confirmado histológicamente.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Un paciente varón de 74 años acudió al servicio de urgencias por disnea. Sus únicos antecedentes patológicos eran una cardiopatía hipertensiva leve, y un síndrome prostático. Nunca había fumado, y no refería patología respiratoria previa al proceso actual. Había trabajado como labrador, y no relataba episodios de disnea relacionados con la exposición a polvos orgánicos. Desde un mes antes de acudir al hospital, presentaba como único síntoma disnea, inicialmente de esfuerzos moderados, que había empeorado progresivamente, hasta hacerse de reposo los últimos 4-5 días. En la última semana presentaba además malestar general, escalofríos, y fiebre elevada.

En la exploración física, presentaba unas constantes vitales normales, salvo una temperatura axilar de 37,3°C, y frecuencia respiratoria de 24 rpm. El paciente no presentaba aspecto de gravedad, y mantenía buen estado general. El resto de la exploración física era anodina, salvo por la auscultación de crepitantes inspiratorios en todo el hemitórax izquierdo y base del derecho.

En las pruebas complementarias iniciales destacaban una gasometría arterial con PaO<sub>2</sub>: 30 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 28 mmHg, pH: 7,45 (FiO<sub>2</sub>: 0,21). La Radiografía de tórax mostraba un patrón alvéolo-intersticial bilateral, que respetaba bases pulmonares, y que se confirmó con un TAC torácico de alta resolución (figura 1), que no mostró otros hallazgos de interés. El hemograma mostraba una discreta leucocitosis (14,1 x 10<sup>3</sup>) con neutrofilia, sin desviación izquierda, y una leve anemia normocítica normocrómica (Hb: 10,3 g/dL). La VSG era de 104 mm/h. La bioquímica sanguínea era normal, salvo por una leve elevación de la LDH (275 U/L). El resultado de la prueba de Mantoux fue de 7 mm de induración. La serología de VIH, el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares y anticitoplasma de neutrófilo fueron negativos. Los hemocultivos resultaron negativos,

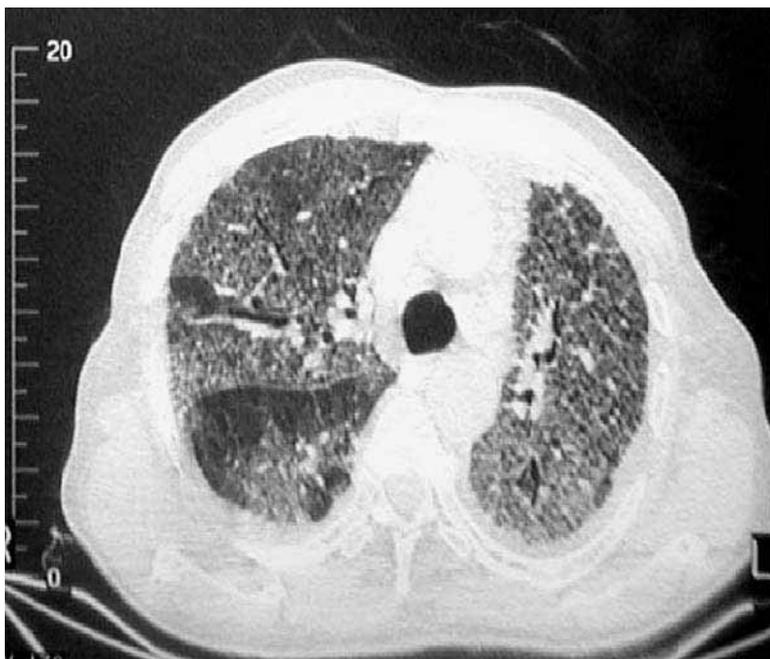
así como las serologías de neumonías atípicas. Las inmunoglobulinas séricas mostraron valores normales.

Se realizó una broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA), y se inició tratamiento empírico con levofloxacino, ceftriaxona y metilprednisolona (40 mg/12 h). Las tinciones de Ziehl-Neelsen, Gram y metenamina argéntica en el LBA fueron negativas, así como los cultivos convencionales, de hongos y de micobacterias. Una biopsia de médula ósea fue normal. Ante la ausencia de mejoría del paciente, se realizó una biopsia pulmonar quirúrgica el 6º día de ingreso. Al día siguiente se informó de la detección de DNA genómico de *Mycobacterium tuberculosis* mediante PCR en el LBA y en orina, iniciándose tratamiento con isonicida, rifampicina y pirazinamida, y manteniéndose tratamiento con metilprednisolona. La biopsia pulmonar (figura 2) fue informada como daño alveolar difuso, mostrando membranas hialinas y un exudado fibrinoso en el interior de los espacios alveolares e intersticiales. En la biopsia no se demostraron granulomas tuberculoides ni bacilos ácido-alcóhol resistentes. El paciente evolucionó desfavorablemente, falleciendo a los 47 días del ingreso.

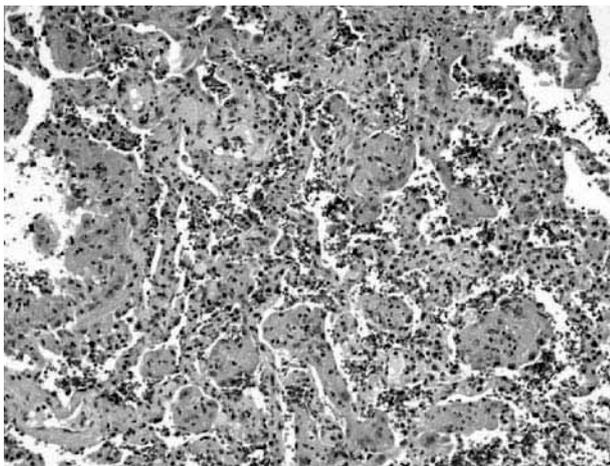
A los 39 días de la estancia hospitalaria, se recibió un cultivo de Löwenstein positivo para *M tuberculosis* en orina.

### DISCUSIÓN

El SDRA es una rara y grave complicación de la TB, que aparece fundamental aunque no exclusivamente en casos de TB miliar<sup>1-2</sup>. La mayoría de los trabajos que describen esta asociación definen el SDRA según criterios clínicos, en general siguiendo las recomendaciones de la Conferencia de Consenso Americana-Europea<sup>4</sup>, o la definición expandida de daño pulmonar agudo propuesta por Murray y cols<sup>5</sup>. Estas definiciones,



**FIGURA 1.** Tomografía computarizada pulmonar, que muestra un patrón alvéolo-intersticial difuso.



**FIGURA 2**

Imagen en microscopía óptica (HE) de la biopsia pulmonar, en la que se aprecian hallazgos compatibles con daño alveolar difuso (véase texto).

aunque fáciles de usar en la práctica clínica, presentan algunos problemas. En efecto, no existe ningún aspecto específico en ellas que permita relacionar la alteración fisiopatológica fundamental del SDRA (un daño estructural de la barrera endotelial microvascular del pulmón, o de la barrera epitelial alveolar, o de ambos, que da lugar a un edema pulmonar por aumento de la permeabilidad) con las anomalías funcionales que constituyen la base de las definiciones<sup>6</sup>. Por ello, otras enfermedades respiratorias (por ejemplo, una neumonía bacteriana) pueden alcanzar el umbral de estas definiciones para el diagnóstico de SDRA<sup>7</sup>. Así, en el trabajo de Levy y cols., en ninguno de los pacientes diagnosticados de TB que cumplían criterios de SDRA se demostró una histología compatible con este diagnóstico en la biopsia pulmonar<sup>3</sup>. En todos los casos en los que se obtuvo material histológico, se demostró una bronconeumonía tuberculosa confluyente<sup>3</sup>. Esto ha llevado a dichos autores a recomendar que se evite utilizar el término SDRA al comunicar estos casos, salvo que exista una confirmación histológica del mismo<sup>3</sup>, propuesta de evidente dificultad en su aplicación práctica. En efecto, en pocos de los artículos publicados se demuestra, como en el caso que nos ocupa, la existencia de una histología compatible con daño alveolar difuso<sup>8-9</sup>.

Es interesante destacar que en nuestro paciente, a diferencia de lo que suele ser habitual en los casos

descritos en la bibliografía médica<sup>8,10-11</sup>, no se demostraron lesiones histológicas (v.g: granulomas) compatibles con TB pulmonar, aunque una TB diseminada está bien documentada, a la vista de la PCR para *M tuberculosis* positiva en lavado broncoalveolar y en orina, y el cultivo positivo en orina. Esto nos lleva a preguntarnos sobre los mecanismos fisiopatológicos por los que una TB puede desencadenar un SDRA. Se ha propuesto que el daño alveolar difuso sería secundario a una lesión vascular pulmonar severa<sup>12</sup>. El evento que iniciaría el proceso sería una liberación masiva de micobacterias a la circulación pulmonar, a consecuencia de la cual se produciría una intensa reacción inflamatoria perifocal, con granulomatosis intersticial y endarteritis obliterativa<sup>13-14</sup>. Sin embargo, la ausencia de lesiones granulomatosas y de bacilos ácido-alcohol resistentes en la biopsia pulmonar de nuestro paciente obliga a valorar mecanismos alternativos por los que la lesión alvéolo-endotelial pueda producirse, que no dependan directamente del daño producido por la presencia masiva de micobacterias en el tejido pulmonar. A este respecto, se pueden buscar analogías con la fisiopatología del daño alveolar difuso que se observa en casos severos de sepsis. Existen evidencias de que en tales casos, la lesión pulmonar se relaciona con otros factores distintos al daño directo producido por las bacterias u otros microorganismos en el tejido pulmonar<sup>6</sup>. En la sepsis por bacilos gram-negativos, la presencia de lipopolisacárido (LPS) bacteriano en la circulación sanguínea se asocia a la aparición de daño alveolar, como consecuencia de una respuesta inflamatoria mediada, al menos en parte, por leucocitos polimorfonucleares (LPN) y por el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>6</sup>. El TNF- $\alpha$ , que origina la lesión de las células endoteliales, es liberado por el macrófago -que posiblemente es la célula efectora inicial en la sepsis- cuando es expuesto al LPS<sup>2</sup>.

Existe un componente en la pared celular de *M tuberculosis*, el lipoarabinomano, que, de una forma similar al LPS, activa los macrófagos, dando lugar a la liberación de TNF- $\alpha$ , y de interleuquina-12. De esta forma, la presencia de este componente

de *M tuberculosis* en la circulación sanguínea iniciaría la cascada de acontecimientos que desembocaría en una lesión endotelial en la circulación pulmonar y, finalmente, en la aparición de daño alveolar difuso, sin que necesariamente sea un requisito esencial la presencia masiva de micobacterias en el tejido pulmonar. Por otra parte, parecen existir otras propiedades adicionales de *M tuberculosis* que potenciarían el daño alveolar agudo. En efecto, parece que *M tuberculosis* puede hacer a la célula endotelial más susceptible a los efectos tóxicos del TNF- $\alpha$ . Asimismo, puede incrementar la expresión de moléculas de adhesión -como ICAM-1- en las células endoteliales, lo que favorecería la unión de neutrófilos activados -mediadores de la lesión inflamatoria- al endotelio pulmonar<sup>2</sup>.

La mala evolución de nuestro paciente está en consonancia con lo descrito en la bibliografía médica<sup>15</sup>. El caso descrito ilustra que una biopsia pulmonar que no demuestre datos histológicos de tuberculosis no excluye este diagnóstico, por lo que es esencial considerar siempre la posibilidad de una TB en casos de SDRA de causa no aclarada. Existe un dato que, aparentemente, podría servir de pista para el diagnóstico. Varios autores han comunicado que, a diferencia de otras causas de SDRA, la TB suele producir síntomas durante más de una semana antes de la presentación<sup>12, 15</sup>. Se ha sugerido que esta evolución prolongada podría ser el dato clínico más fiable para distinguir el SDRA secundario a TB de otras etiologías<sup>15</sup>, y la cronología de los síntomas en nuestro paciente es congruente con esta observación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Huseby JS, Hudson LD. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1976;85:609-11.
2. Penner C, Roberts D, Kunimoto D, Manfreda J, Long R. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:867-72.
3. Levy H, Kallenbach JM, Feldman C, Thorburn JR, Abramowitz JA. Acute respiratory failure in active tuberculosis. *Crit Care Med* 1987;15:221-5.
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanism, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
5. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-23 [Erratum, *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1065].
6. Flick MR, Matthay MA. Pulmonary edema and acute lung injury. En Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey HA, Eds. *Textbook of respiratory medicine*. 3rd edition. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000; vol 2. pp 1575-629.
7. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of Clinical Criteria for the Acute Respiratory Distress Syndrome with Autopsy Findings. *Ann Intern Med* 2004; 141: 440-5.
8. Boronat M, Arzuaga JA, Diez Balda V, Chamorro C, Salas C, López de Letona JM. Síndrome de distrés respiratorio del adulto y shock séptico asociados a tuberculosis. *Rev Clin Esp* 1995;195:160-3.
9. Akira M, Sakatani M. Clinical and high-resolution computed tomographic findings in five patients with pulmonary tuberculosis who developed respiratory failure following chemotherapy. *Clin Radiol* 2001;56:550-5.
10. Noval J, Lacort M, Antuña A, Nuño FJ. Tuberculosis miliar con distrés respiratorio del adulto y síndrome hemofagocítico de evolución fatal. *Med Clin (Barc)* 1997;109:770.
11. Dyer RA, Chappell WA, Potgieter PD. Adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. *Crit Care med* 1985;13:12-5.
12. Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, Rodríguez C. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1987;13:175-82.
13. Castella X, Artigas A, Fernández M, Quintana E. Síndrome de distrés respiratorio del adulto y tuberculosis miliar. *Med Clin (Barc)* 1987;89:396-7.
14. Arbol Linde F, Marcos Sánchez F, Contreras Rosino C, Juan Sarmiento E, López Onega P. Síndrome de distrés respiratorio del adulto secundario a tuberculosis miliar en paciente con infección por el VIH. *An Med Interna* 1996;13:511.
15. Fain R. Tuberculosis in the critical care unit. En: Rom WN, Garay S (Eds.). *Tuberculosis, 1st Ed.* Little, Brown and Company. Boston, NY, Toronto, London, 1996. pp 733-42