

UNA COMBINACIÓN DE BRONQUIECTASIAS CON POLIPOSIS NASOSINUSAL

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de una mujer de 45 años de edad que ingresa procedente del Servicio de Urgencias donde se le atendió por fiebre, cefalea y pérdida de sensibilidad en cara derecha.

ANTECEDENTES, ENFERMEDAD ACTUAL Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Antecedentes personales:

- Sin alergias a medicamentos conocidas.
- Independiente para las actividades de la vida basal diaria. Trabajadora en congelados Pescanova. Hábitat: tiene un perro, realiza labores de jardinería, no cocina de leña, no moqueta.
- **Hábitos tóxicos:** Exfumadora desde hace 5 años de 10 cigarrillos al día durante 20 años.
- **Antecedentes ORL:** Poliposis nasosinusal extensa (TC facial 2015). En octubre de 2016 fue ingresada en ORL por pansinusitis maxilo-etmoido-esfenoidal que fue tratada con clindamicina y ciprofloxacino.
- **Hª neumológica:** Ingreso en 2015 por neumonía adquirida en la comunidad en LII. En seguimiento por bronquiectasias cilíndricas profusas en LII, llingula y LM (diagnóstico por TC 2015 y 2016) de etiología no determinada. Sin antecedentes de tuberculosis. IgG: 971. IgA: 154. IgM: 53. Alfa 1 antitripsina: 172. IgE: 37. Pruebas cutáneas (Prick-test): alérgenos estándar negativos. Test de cloro en sudor: 48 mEq/L. Broncoscopia: árbol bronquial sin alteraciones. Cultivos de BAS en 2015: Pseudomonas aeruginosa sensible y Staphilococcus aureus meticilin-sensible. Cultivos de esputo 2016: Haemophilus influenzae y Staphilococcus aureus meticilin-sensible. Cultivos de Micobacterias (2) negativos. Ha recibido varios ciclos antibióticos con ciprofloxacino, amoxicilina-clavulánico y levofloxacino y también colistina nebulizada por colonización por Pseudomonas aeruginosa. Pruebas de función respiratoria (2016): FEV1/FVC:74%, FEV1: 2340(90%), FVC: 3150(98%). TLC-SB 4320, KCO 90%. En octubre/2016 (una semana después del ingreso en ORL) fue ingresada en NML por bronquiectasias infectadas y posible colonización por Aspergillus sp (cultivo de esputo: Aspergillus flavus, niger y fumigatus, Ag galactomanano: negativo, IgE específica negativa frente a Aspergillus, D.pteronyssinus, L.destructor, T.putrescentiae), tratada con piperacilina-tazobactam.
- **Último ingreso en M.Interna en diciembre de 2016** por cuadro de cefalea y dolor región maxilar que inicialmente se interpretó como sinusitis aguda bacteriana (TC facial compatible) recibiendo antibioterapia empírica. Sin embargo, a los pocos días presentó un empeoramiento clínico con dolor más intenso por lo que, dados sus antecedentes personales, se sospechó rinosinusitis fúngica por Aspergillus y se decidió cirugía área ORL. Tras la cirugía endoscópica naso-sinusal bilateral, se aisló material ocupado por hifas de aspergillus, confirmándose la sospecha clínica. Se inició tratamiento con Voriconazol 300 mg/12h y Caspofungina 70 mg/24 h con buena evolución clínico-radiológica y negativización del Ag de galactomanano en las primeras semanas. Sin

- embargo, posteriormente (enero de 2017) debido a la dificultad para obtener niveles plasmáticos en rango terapéutico se aumentó dosis de Voriconazol a 400 mg/12h.
- Hipotitoidismo autoinmune en tratamiento sustitutivo.
 - Anemia microcítica hipocrómica, de perfil ferropénico.
 - **Tratamiento domiciliario crónico:** Eutirox 125mg, Ferrosanol 100mg, Acofol 5 mg, Azitromicina 500mg (3 veces a la semana), Omeprazol 20mg, Singulair 10mg, Foster 100/6 una inh/12h a demanda, Avamys a demanda, Voriconazol 400 mg/12h y Caspofungina 50mg/24h.

Enfermedad actual

Acudió en febrero de 2017 a Urgencias por cefalea, dolor en región maxilar y parestesias en hemicara derecha de aparición progresiva de una semana de evolución. También refería disnea de moderados esfuerzos y tos persistente con escasa expectoración durante los dos días previos. El día anterior al ingreso presentó un pico febril de 39°. No refiere dolor torácico y tampoco sintomatología urinaria ni digestiva.

Exploración física:

T 37,8° TA: 95/62 mmHg, FC 84 lpm, FR 17 rpm, SpO2 92% aire ambiente. Consciente, orientada, colaboradora. Marcada desnutrición (caquexia). Leve palidez mucocutánea. Acropaquias. No adenopatías palpables en territorios accesibles.

AC: rítmica, sin soplos audibles. AP: crepitantes en ambas bases pulmonares, de predominio en la base izquierda, donde se ausculta un soplo tubárico.

Abdomen: blando, sin masas ni megalias ni signos de irritación peritoneal.

Miembros inferiores: sin edemas ni signos de TVP, pulsos pedios presentes.

Exploración neurológica: parálisis facial derecha. Pupilas isocóricas normorreactivas. Sensibilidad y movilidad conservadas. No disimetría dedo-nariz izquierdo. Marcha y bipedestación normal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Pruebas complementarias:

- **Análítica de sangre:**
 - Hemograma: Leucocitos 2.77 x10³/μL (Neutrófilos 74,1%; Linfocitos 15,9%; Monocitos 5,5%; Eosinófilos 0,5%; Basófilos 0,5%), Hematíes 3,45 x10⁶/μL; Hto 27,9 %; Hb 9.3 g/dL; VCM 80,8 fL; CHCM 33,4 g/dL, plaquetas 237 x10³. Subpoblaciones linfocitarias: Diminución de linfocitos totales 441/mmc (VN: 900 - 5200); linfocitos CD3 totales 303/mmc (VN: 710- 2300), linfocitos CD4 totales 14/mmc (VN: 560-2690), Linfocitos CD8 totales 285/mmc (VN: 330 -1445), % Linfocitos CD3 normal 68,8% (VN: 58-87). En resumen, cabe destacar una muy marcada disminución porcentual de linfocitos CD4 3,1 % (27–64%), junto a una elevación de linfocitos CD8 64,7% (18– 48%), y una profunda inversión del cociente CD4/CD8 0,05 (VN: 0,6 – 3,3).
 - Bioquímica: Glucosa 88 mg/dL; Urea 18 mg/dL; Creatinina 0,36 mg/dL; Ácido Úrico 2,6 mg/dL, Sodio 139 mEq/L; Potasio 4,3 mEq/L; Albúmina 2,60 g/dL; calcio corregido según albúmina 9,6 mg/dL; Fósforo 4,3 mg/dL; Valores normales de Bilirrubina Total, GOT, GPT, GGT y FA; LDH 769 UI/L; PCR 134 mg/dL; Procalcitonina <0,06 ng/mL; VSG 140 mm/h.

- Estudio de anemia: Hierro 11 µg/dL; Ferritina 2144 ng/mL; Transferrina 183 mg/dl; Índice de saturación de transferrina 7 %, Vitamina B12: 355 pg/mL; Ácido Fólico: 2,0 ng/mL
- Función tiroidea: T4 Libre 1.70 ng/100 mL, TSH basal 0.255 µUI/mL.
- Estudio suero: Elevación de Beta 2 Microglobulina 4,4 µg/mL; IgA e Ig M normal; disminución de IgG 607 mg/dL; Ig G2 124 (VN >150); concentración normal de las restantes fracciones IgG1, IgG3, IgG4. Phadiatop negativo; IgE 15,90; IgE específica Aspergillus 0,02; Alfa1 antitripsina normal.
- Estudio autoinmunidad: ANA, ANCA, AntiDNA, AntiENA: negativos.
- **Ag urinarios Legionella y Neumococo:** negativos.
- **Hemocultivos x 2:** negativos.
- **Cultivo de esputo ordinario:** Acinetobacter baumani >1.000.000 ufc/ml, sensible a FQ.
- **Cultivo de hongos en esputo:** Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus y Aspergillus niger.
- **Baciloscopias de esputo (x3):** negativo. Pendientes los cultivos de micobacterias. Despistaje TB latente: Mantoux 0 mm
- **Serología:** Mycoplasma pneumoniae IgM, Coxiella burnetti. IgM, Chlamydia pneumoniae IgM: negativo. VIH-1, VIH-2, Hepatitis B y C: negativos. Virus herpes 8 (VH8) y Citomegalovirus (CMV): negativos. Virus de Epstein-Barr (VEB): IgG positivo e IgM negativo.
- **Antígeno Galactomanano en sangre:** negativo (<0,5). 2ª determinación a las 2 semanas: positivo (0,83)
- **PCR en plasma de CMV y VEB:** Indetectable.
- **Gasometría arterial basal:** PaO2: 71 mmHg. PaCO2: 30 mmHg. pH: 7,49. HCO3: 23 mEq/l
- **Rx de tórax (febrero/17) (Imágenes 1)**
- **TC senos paranasales (febrero/17):** Engrosamiento mucoperióstico de ambos senos frontales, maxilares, celdillas etmoidales y seno esfenoidal, en relación con sinusopatía crónica inflamatoria. En el lado izquierdo se asocia a leve engrosamiento del ostium de drenaje, sin ocupación completa. Estructura de morfología redondeada y de superficie lisa en fosa nasal izquierda sugestiva de pólipo. Cornetes inferiores aumentados de tamaño. Leve desviación del tabique nasal a la derecha. Estructuras óseas del macizo facial sin alteraciones relevantes. Caries dentales. Endodoncia en piezas 14, 15, 24 y 25. Conclusiones: Sinusitis crónica inflamatoria. Probable pólipo en fosa nasal izquierda. Hipertrofia de cornetes y leve desviación del tabique nasal.
- **TC torácico con CIV (febrero/17) (Imágenes 2)**
- **Broncoscopia (Febrero/17):** VAS de aspecto normal. CV móviles y simétricas. Tráquea y carina principal sin alteraciones. Árbol bronquial derecho sin alteraciones hasta los límites accesibles con el broncoscopio y escasas secreciones de aspecto mucoso. Árbol bronquial izquierdo con carinas ensanchadas y mucosa edematosa de aspecto inflamatorio a nivel de LII, realizándose biopsias bronquiales a este nivel, con múltiples secreciones purulentas en LII y línula que se aspiran y se realiza BAS (microbiología y citología). BAS: Cultivo bacterias y hongos: negativo. Ag galactamanano: débil positivo (0.55). Baciloscopia: negativo. Cultivo micobacterias: pendiente. Pneumocystis jirovecii: negativo. Estudio virológico: negativo. Citología: negativo para malignidad. Biopsia transbronquial: Fragmentos superficiales de pared bronquial, con cambios inflamatorios agudos, sin evidencia de granulomas ni estructuras micóticas en el tejido remitido. Sin evidencia de neoplasia.
- **TC cerebral (febrero/17):** Aparición de áreas hipodensas de localización predominantemente subcortical en hemisferio cerebral derecho y occipital izquierda Hipodensidad focal corticosubcortical en lóbulo parietal parasagital posterior izquierda adyacente a un pequeño foco de mayor densidad en la hoz del cerebro. Sistema

ventricular y cisternas de la base de tamaño, posición y morfología normales para la edad de la paciente. Estructuras de la línea media centradas. Sin evidencia de claras colecciones ni sangrados intra o extra axiales. Ocupación de algunas celdillas etmoidales y seno esfenoidal derecho con presencia de nivel hidroaéreo en seno esfenoidal izquierdo y seno frontal derecho sugestivo de sinusitis. Conclusiones: hipodensidad parasagital izquierda inespecífica. Valorar completar estudio con RM cerebral. Sinusitis aguda.

- **RM cerebral (febrero/17) (Imágenes 3):** zonas de alteración de señal supratentoriales, a nivel parasagital parietal izquierdo, parietal posterior y frontal derecha periférica, así como la localizada en región temporal derecha. Asocian edema vasogénico. En relación a las lesiones localizadas a nivel infratentorial no existen cambios evidentes persistiendo la alteración difusa del hemisferio cerebeloso derecho, así como el realce heterogéneo periférico. Persiste el realce a nivel de las cisternas con afectación de los pares craneales, así como la ingurgitación difusa de los plexos coroideos. No se evidencia hidrocefalia.
- **RM cerebral de control posterior (Marzo/17) (Imágenes 4):** Se compara con RM previa apreciándose empeoramiento radiológico con crecimiento de las lesiones localizadas a nivel a frontal y parietal izquierdo con aumento significativo del edema vasogénico sobre todo la localizada a nivel frontal izquierdo, apreciándose efecto de masa con discreta alteración de la línea media y compresión del asta frontal izquierda sin evidenciarse lesiones de nueva aparición. Pequeños focos de sangrado intralesional. Conclusiones: Empeoramiento radiológico sobre todo de la lesión localizada a nivel frontal izquierdo.
- **TC cervico-toraco-abdomino-pélvico con CIV (Marzo/17): TC de cuello:** Nivel hidroaéreo seno maxilar izquierdo. No hay evidencia de adenopatías en rango patológico. **TC abdomino-pélvico:** No hay evidencia de adenopatías en rango patológico. Bazo en el límite alto de la normalidad de aproximadamente 13 cm de diámetro. No hay evidencia de lesiones focales viscerales. Anomalía de transición con lumbarización del cuerpo vertebral L5. Se identifica esclerosis y significativa disminución de altura los cuerpos vertebrales D4 y D5 en probable relación con metástasis. También se identifica discreta disminución de altura y esclerosis de los platillos vertebrales en los cuerpos vertebrales D3, D7, D10 L3 y L4 tampoco presente en estudio previo en posible relación con incipiente afectación metastásica. **TC torácico (ver Imágenes 5).**
- **PET-TC corporal (Marzo/17) (Imágenes 6).**

EVOLUCIÓN

Evolución:

Se trata de una enferma de 45 años diagnosticada en 2015 de poliposis nasosinusal extensa, asociada a bronquiectasias multisegmentarias de etiología no determinada, con múltiples infecciones de repetición. Destacan dos ingresos en octubre/2016 por una infección local por pansinusitis maxilo-etmoido-esfenoidal, sobreinfección de bronquiectasias y colonización por *Aspergillus* sp y último ingreso en diciembre/2016 por rinosinusitis fúngica por *Aspergillus* decidiéndose tratamiento quirúrgico de área ORL así como inicio de tratamiento antifúngico con voriconazol y caspofungina.

Acude en febrero/2017 por cuadro de cefalea y parestesia en hemicara derecha, así como tos escasamente productiva y disnea de moderados esfuerzos desde hace una semana. Ante la sospecha inicial de que se trate de evolución tórpida de rinosinusitis y bronquiectasias conocidas, se decide ingreso y realizar nuevos estudios de TC facial, Rx tórax y TC torácica (ver imágenes). Por la presencia de bronquiectasias conocidas en TC torácico, se completó estudio de posible discinesia ciliar bronquial que resultó negativo y se realizó broncoscopia con broncoaspirado (citología negativa y microbiología negativa

para aspergillus). Se realizaron también estudio serológicos, incluido VIH, que fueron negativos, salvo VEB IgG positivo con IgM negativo. Los estudios microbiológicos fueron negativos salvo los cultivos de esputo donde se aislaron acinetobacter baumani, Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus y Aspergillus niger. En su analítica destacaba la presencia de leucopenia y linfopenia, con inversión del cociente CD4/CD8 y un déficit del subtipo de IgG2 (IgG total normal). En ese momento el servicio de Hematología no consideró necesaria la realización de biopsia de médula ósea y fue diagnosticada de Síndrome de Linfopenia CD4 idiopática.

Durante la hospitalización presenta cuadro agudo de parálisis facial derecha por lo que se realiza TC craneal para descartar ictus, con recomendación por parte de Radiología de realización de RM cerebral donde se observan múltiples lesiones cerebrales inespecíficas. Ante la evidencia de lesiones en varios órganos (rinosinusitis aguda, bronquiectasias infectadas, lesiones cerebrales múltiples) se decide realizar TC cervico-toraco-abdominopélvico así como PET-TC (ver imágenes).

DIAGNÓSTICO

Diagnósticos:

1. Poliposis nasosinusal extensa. Bronquiectasias bilaterales multisegmentarias. Rinosinusitis fúngica por Aspergillus sp. Aspergilosis pulmonar invasiva con extensión al SNC.
2. Síndrome de Linfopenia T-CD4, primario.
3. Linfoma cerebral anaplásico de células grandes T (ALK negativo). En el estudio de extensión se demostró una afectación sistémica; pulmonar, ósea y esplénica.

DISCUSIÓN

Discusión:

Presentamos el caso de una paciente de 45 años con evolución tórpida de rinosinusitis por aspergillus con invasión de SNC y pulmonar, pese a realizar tratamiento antifúngico combinado con voriconazol y caspofungina. Ingresó en febrero/2017 por cuadro de cefalea y parestesia hemifacial derecha que evolucionó a parálisis facial derecha, y dado que se acompañaba de progresión radiológica cerebral, se retiró la caspofungina y se modificó tratamiento antifúngico a Anfotericina B liposómica 5mg/kg/día y Voriconazol 300mg/12h, con desaparición de dicha clínica. En su analítica destacaba la presencia de leucopenia y linfopenia, con inversión del cociente CD4/CD8 y serología VIH negativa, y un déficit del subtipo de IgG2 (IgG total normal), y fue diagnosticada de Síndrome de Linfopenia CD4 idiopática. En los meses sucesivos la exploración neurológica fue empeorando con desorientación temporal, disfonía y dificultad para la deglución, por lo que la paciente reingresó de nuevo en Abril/2017. Durante la hospitalización presentó varios episodios convulsivos así como empeoramiento radiológico cerebral, por lo que se decidió realizar exéresis de la lesión frontal izquierda que reveló el diagnóstico de linfoma cerebral no Hodgkin anaplásico de células grandes T (ALK negativo). En el cultivo de esputo no se detectó Aspergillus pero sí la presencia de otro hongo filamentosos (probable Phlebiopsis gigantea). En el ecocardiograma (Mayo/2017) se demostró normalidad funcional del ventrículo izquierdo y ausencia de imágenes compatibles con vegetaciones. En Mayo/2017 se inició tratamiento quimioterápico con el esquema CHOEP con buena tolerancia, sin embargo, tras el segundo ciclo no pudo evitarse un curso progresivo de la enfermedad tumoral e infecciosa. La paciente presentó en Junio/2017 síndrome confusional, pérdida de agudeza visual binocular con paresia de VI par, parálisis facial derecha, monoplejía braquial derecha y monoparesia crural derecha. La RM cerebral

mostraba un empeoramiento en relación con la exploración previa. Durante el siguiente mes continuó empeorando hasta su fallecimiento en Julio/2017.

Este caso merece destacarse especialmente por tratarse de una infección diseminada por *Aspergillus* spp. en una paciente con una infección crónica por este hongo sobre la base de unas bronquiectasias profundas multisegmentarias y pansinusitis crónica. La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una enfermedad muy infrecuente, con un diagnóstico difícil y una muy elevada mortalidad (1-3). Se trataba de una paciente con factores de riesgo exógenos para padecer una infección fúngica ya que, por su profesión de vendedora de pescado desde hace 20 años sin suficiente protección, estaba expuesta constantemente al frío y a materia orgánica en descomposición. Sin embargo, el factor de riesgo más importante en el presente caso es la presencia de una inmunodeficiencia primaria muy infrecuente denominada "Síndrome de Linfocitopenia T CD4 primaria" (4), que reducía la población celular de estos linfocitos y facilitaba la infección crónica por gérmenes oportunistas, como el *Aspergillus* spp.

Este síndrome es una forma extraordinariamente infrecuente de inmunodeficiencia primaria, que fue definida en 1992 por el US Centres for Disease Control and Prevention (CDC) como "una cifra total de linfocitos T- CD4 inferior a 300/mm³, o < 20% del total de linfocitos T, persistente en más de una determinación a lo largo de un intervalo superior a 6 semanas, con exclusión de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1 o -2), y en ausencia de cualquier enfermedad o tratamiento inmunosupresor que produzca dicha linfocitopenia (4). Los pacientes con este síndrome presentan característicamente múltiples infecciones oportunistas, enfermedades tumorales, y procesos autoinmunes. En la revisión de Ahmad y col. (5) se recopilan los 258 casos diagnosticados hasta 2013, procedentes de un conjunto de 143 artículos publicados. La mayoría de los pacientes (87,6%) presentan al menos una infección oportunista. La infección por *Cryptococcus neoformans* fue la más prevalente (69 pacientes; 26,6%), seguida de infección por micobacterias (44 pacientes; 17%: 19 *M.tuberculosis*, 17 *M.avium* complex, 8 otras micobacterias), Candidiasis (42 pacientes; 16,2%), infección por virus herpes zoster (34 pacientes; 11,2%), y por otros virus herpes (29 pacientes; 8,1%). La prevalencia de enfermedades neoplásicas fue del 18,1% (47 pacientes), y 37 pacientes (14,2%) desarrollaron enfermedades autoinmunes, principalmente síndrome de Sjögren (8 casos), sarcoidosis y psoriasis (7 casos, cada una de ellas). En la revisión de 258 casos de linfocitopenia TCD4 primaria solo hay descritos 3 casos de aspergilosis invasiva, por lo que esta paciente que presentamos representa el 4 caso descrito hasta ahora. La mala evolución clínica y la progresión de las lesiones cerebrales, a pesar de un correcto tratamiento antifúngico, llevó a realizar una biopsia cerebral del lóbulo frontal que demostró la existencia de una infiltración por un linfoma anaplásico de células grandes T. No se detectó infiltración de medula ósea, lo que suele ser frecuente en los linfomas T, pero los hallazgos de captación patológica en el PET-TC sugieren una afectación sistémica: pulmonar, en forma de nódulos pulmonares, vertebral (cuerpos vertebrales D4, D3, D7, D10 L3 y L4) y esplénica. En la serie de Ahmad y col. (5) antes mencionada se describen 18 casos de linfoma, 6 de ellos sin caracterización histológica como linfoma Hodgkin o no Hodgkin. El presente caso se enmarca totalmente dentro de los hallazgos de la serie de pacientes con linfocitopenia T CD4 primaria, y presenta el primer caso descrito de coexistencia de una aspergilosis pulmonar y probablemente cerebral junto a un linfoma anaplásico de células grandes T.

El *Aspergillus* es un hongo saprofito, filamentoso distribuido ampliamente en el medio ambiente (1). Las especies patógenas que producen aproximadamente el 90% de las infecciones son: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* (1). Se describen diferentes formas clínicas pulmonares, entre las que cabe destacar: aspergilosis pulmonar invasiva (API), aspergilosis crónica (3 formas: cavitaria, necrosante o necrotizante, y fibrosante) y aspergiloma (6). Se distinguen 2 formas de aspergilosis

alérgica: 1) aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y 2) asma grave con sensibilización a hongos, no ABPA.

La API es la forma más grave de presentación de la aspergilosis, producida por proliferación masiva de *Aspergillus*, con invasión tisular y elevado tropismo vascular que favorece fenómenos de isquemia y diseminación. Aparece en individuos inmunocomprometidos, siendo el *aspergillus fumigatus* el principal agente causal (2). La mortalidad por API es del 40 a 90% en poblaciones de alto riesgo, pero depende de otros factores como el estado inmune del huésped, el sitio infección y tratamiento aplicado. La principal vía de infección en los seres humanos es la inhalación de esporas, las cuales se encuentran dispersas en: aire, materia orgánica en descomposición, polvo y agua (2). Como factores de riesgo clásicos para el desarrollo de aspergilosis invasiva (AI) se encuentran: neutropenia prolongada (>3 semanas), inmunodeficiencias primarias, inmunodeficiencia adquirida (SIDA), alcoholismo, enfermedad hepática crónica, hiperglicemia, linfoma, leucemia y pacientes con tratamiento inmunosupresor (3). Como factores de riesgo potenciales: recién nacidos prematuros, antecedente de nutrición parenteral o trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, hospitalizaciones prolongadas, y uso de antibióticos. Como factores de riesgo emergentes: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia hepática, malignidad hematológica, y pacientes no trasplantados en unidad de cuidados intensivos. En los últimos años está aumentando el número de casos de API en pacientes con menor grado de inmunosupresión, como los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, especialmente en aquellos con EPOC (7). Junto a los frecuentes factores de riesgo anteriormente citados, destacan no por su frecuencia sino por su importancia patogénica, algunas inmunodeficiencias primarias como los déficits cualitativos de la fagocitosis y los defectos en la inmunidad celular. Cuando se produce la inhalación de esporas, la primera línea de defensa del huésped son los macrófagos alveolares que fagocitan las esporas y ponen en marcha la respuesta inmune por linfocitos T y B. La segunda línea de defensa, la constituyen los neutrófilos que destruyen las hifas que escapan de los macrófagos. En ausencia de neutrófilos, o en casos de déficits de inmunidad innata T mediada, las hifas de *Aspergillus* spp invaden fácilmente el parénquima pulmonar y las venas pulmonares, lo que produce trombosis, infartos y hemorragias intra-alveolares. Además, la aparición de trombosis se ve facilitada por la capacidad del *Aspergillus* de estimular las células endoteliales que expresan tromboplastina tisular, lo que induce un estado protrombótico. El riesgo de aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos es del 1% por día durante las tres primeras semanas y se eleva al 4% por día en etapas posteriores (3), y en otras situaciones de inmunosupresión celular este riesgo no está bien estimado. Las recomendaciones formuladas por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Grupo de Estudio de Micosis Americano (MSG) (9), así como por la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society (10) que establecen 3 categorías: infección probada, infección probable o infección posible. Estas tres categorías se establecen tras analizar tres características en los pacientes: a) la situación clínica de base, donde se consideran datos como episodio reciente de neutropenia (<500/mm³) durante más de 10 días, trasplante alogénico de médula ósea, uso prolongado de esteroides, tratamiento inmunosupresor e inmunodeficiencia severa innata; b) la presentación clínica, incluyendo la imagen radiológica, y c) la documentación microbiológica o histológica. Por último, la infección probada se basa en la confirmación por histología o por cultivo de tejido estéril. Para el diagnóstico de infección probable se requiere la presencia de las tres características, con al menos un factor de cada grupo, y para la infección posible se requieren las dos primeras características, con al menos un factor de cada grupo.

El cuadro clínico suele manifestarse como tos, expectoración y disnea (11). El diagnóstico es difícil y debe sospecharse en pacientes con neutropenia grave. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar signos inespecíficos como consolidaciones pulmonares (60%

de los casos), infiltrados basales o cavidades. La tomografía axial computarizada (TC) de tórax es útil en el diagnóstico diferencial con otras infecciones o procesos no infecciosos. Muestra áreas en vidrio deslustrado con lesiones nodulares que pueden presentar hemorragia perinodular dando el aspecto típico del signo del halo, resultado del tejido pulmonar infartado delimitado por un espacio lleno de aire. Este signo, aunque es poco frecuente, es casi patognomónicos de API en pacientes hematológicos (3,7) pero se hace menos frecuente conforme avanza la evolución de la enfermedad (3). Puede evolucionar a necrosis periférica y cavitación con el signo del menisco aéreo, o necrosis y atenuación central con el signo del halo inverso (6). El signo del "aire creciente" es más tardío, y consiste en una zona curviforme y radiotransparente que rodea la porción superior de la masa como una media luna aérea (7,8). Estos signos radiológicos, clásicamente relacionados con API, pueden ser imitados por otras micosis y en infecciones por pseudomonas aeruginosa (6,7). El diagnóstico de API es muy difícil debido al riesgo de colonización y contaminación de las muestras respiratorias, lo que hace que tengan un bajo valor predictivo. Los cultivos de esputo o lavado bronquioalveolar (LBA) presentan ciertas limitaciones: baja sensibilidad (hasta el 50% de las API muestran cultivos negativos) y especificidad subóptima por no diferenciar la infección de una posible colonización (6). Los hemocultivos carecen de rentabilidad por ser negativos incluso en formas diseminadas (6). El galactomanano es un componente de la pared celular de *Aspergillus*. La determinación del antígeno en suero puede ser útil para establecer la sospecha de API antes de la aparición de sintomatología, signos o alteración radiológica. Tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 89% en pacientes oncohematológicos (12). Su rendimiento es menor en trasplantados o con EPOC (13,14). La determinación en LBA incrementa la sensibilidad y especificidad frente a la determinación en sangre, tanto en pacientes oncohematológicos como en otros grupos (15). Sin embargo, se han detectado falsos positivos relacionados con el uso de betalactámicos, colonización por *Bifidobacterium* y presencia de histoplasmosis, blastomicosis o penicilinos (16,17) La detección del antígeno galactomanano es, junto con la TC, las pruebas no basadas en cultivo que más contribuyen al diagnóstico de AI (7,9), frente a otras infecciones por hongos de la familia de los zigomicetos (*Rhizopus oryzae*) causantes de la mucormicosis, y de otros hongos filamentosos (*Scedosporium prolificans*; *Scedosporium apiospermum*. *S. apiospermum*).

El tratamiento, se debe instaurar precozmente en caso de sospecha y mantenerlo un mínimo de 12 semanas, individualizando en función de la resolución/erradicación clínica, radiológica y microbiológica (9). Actualmente El antifúngico de elección es el voriconazol mientras que la anfotericina B liposomal es una alternativa. EL voriconazol tiene eficacia mayor y toxicidad inferior a la anfotericina B (9). El empleo de anfotericina B en forma liposomal produce menos daño renal pero alcanza menor concentración en el SNC (9). La caspofungina se considera fármaco de segunda elección. En pacientes con infección diseminada y muy grave, como el de la paciente que presentamos, se prefiere el uso combinado de varios antifúngicos (9). Puede ser útil la monitorización de los niveles del galactomanano en sangre. El tratamiento quirúrgico queda reservado para desbridamiento de zonas necróticas superficiales e invasión de pericardio, pleura, y lesiones del SNC (8,10).

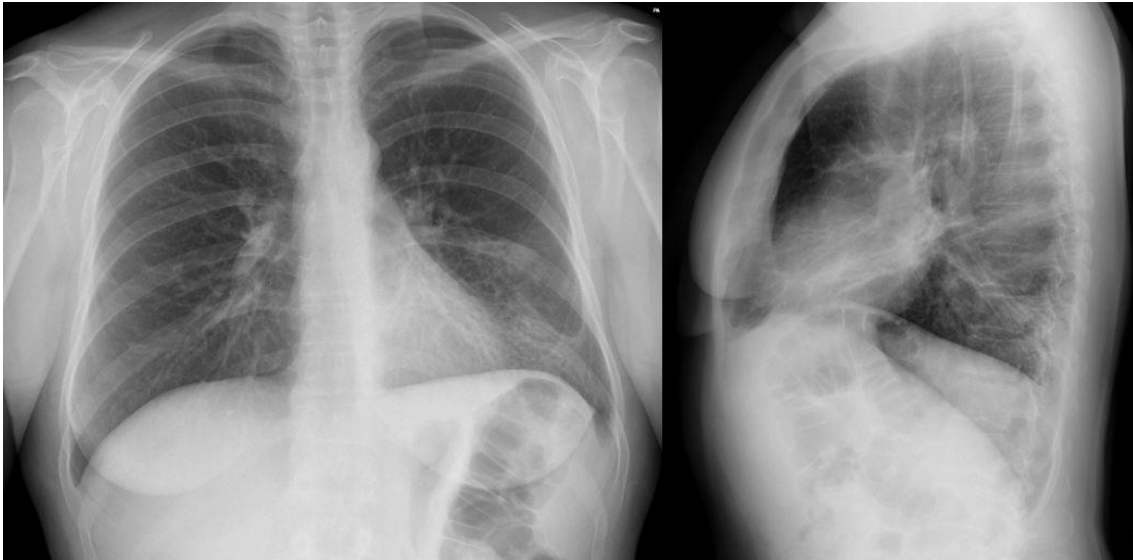
BIBLIOGRAFÍA

Referencias bibliográficas

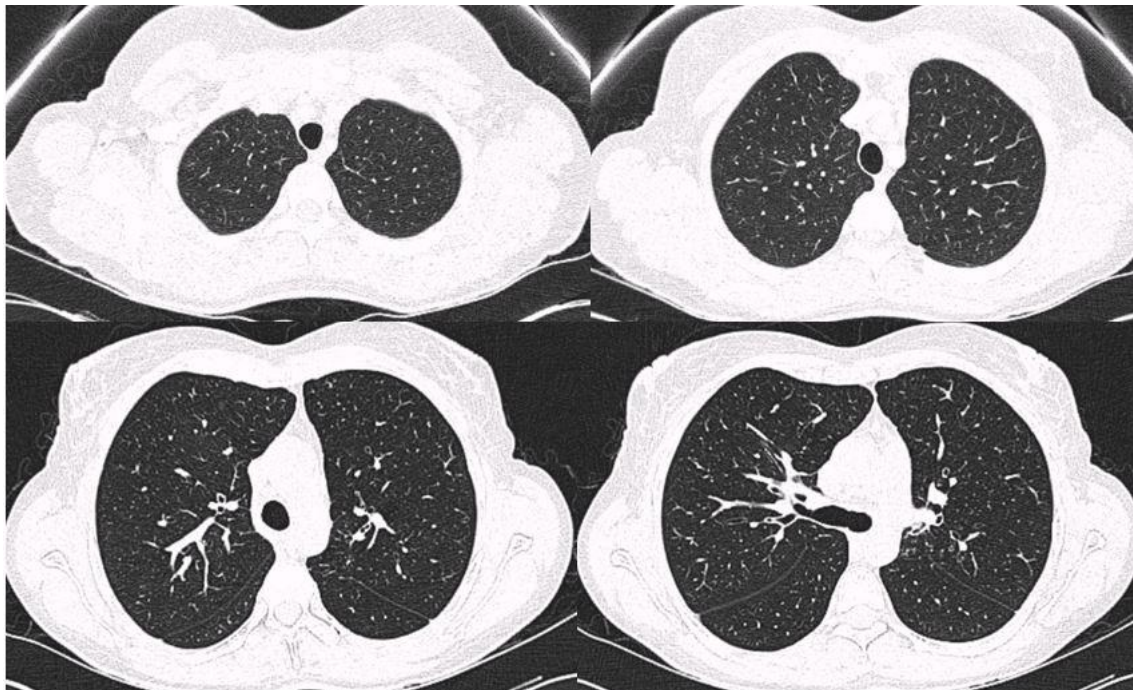
1. Fortún J, et al. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:201–208
2. Kosmidis C, et al. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015; 70:270-7.

3. Quintero Pulgarín J, et al. Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente no neutropénico. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 2013, 33: 125-133
4. Smith DK, et al. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med*. 1993; 328:373-9
5. Ahmad DS, et al. Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Spectrum of opportunistic infections, malignancies, and autoimmune diseases. *Avicenna J Med*. 2013; 3:37-47.
6. Curbelo J et al. Actualización sobre Aspergillus, Pneumocystis y otras micosis pulmonares oportunistas. *Arch Bronconeumol* 2015; 51:647-53.
7. Ader F, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:427-9.
8. De Pauw,T.J. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-1821
9. Denning DW et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2016; 47:45-68.
10. Thompson GR,et al. Pulmonary aspergillosis: recent advances. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32:673-81.
11. Tunnicliffe L, et al. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 2013; 107:1113-1123
13. Pfeiffer CD, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis using galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006, 42:1417-1427
14. Husain S, et al Prospective assessment of platelia aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant*.2004; 4:796-802
15. Fortun Jm et al. Aspergillus antigenemia sandwich-enzyme immunoassay test as serodiagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71:145-149
16. Guo Y.L, et al. Accuracy of bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: A bivariate meta-analysis and systematic review. *Chest* 2010; 138:817-824
17. Aubry A, et al. Occurrence an kinetics of false-positive aspergillus galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2006; 44:389-394

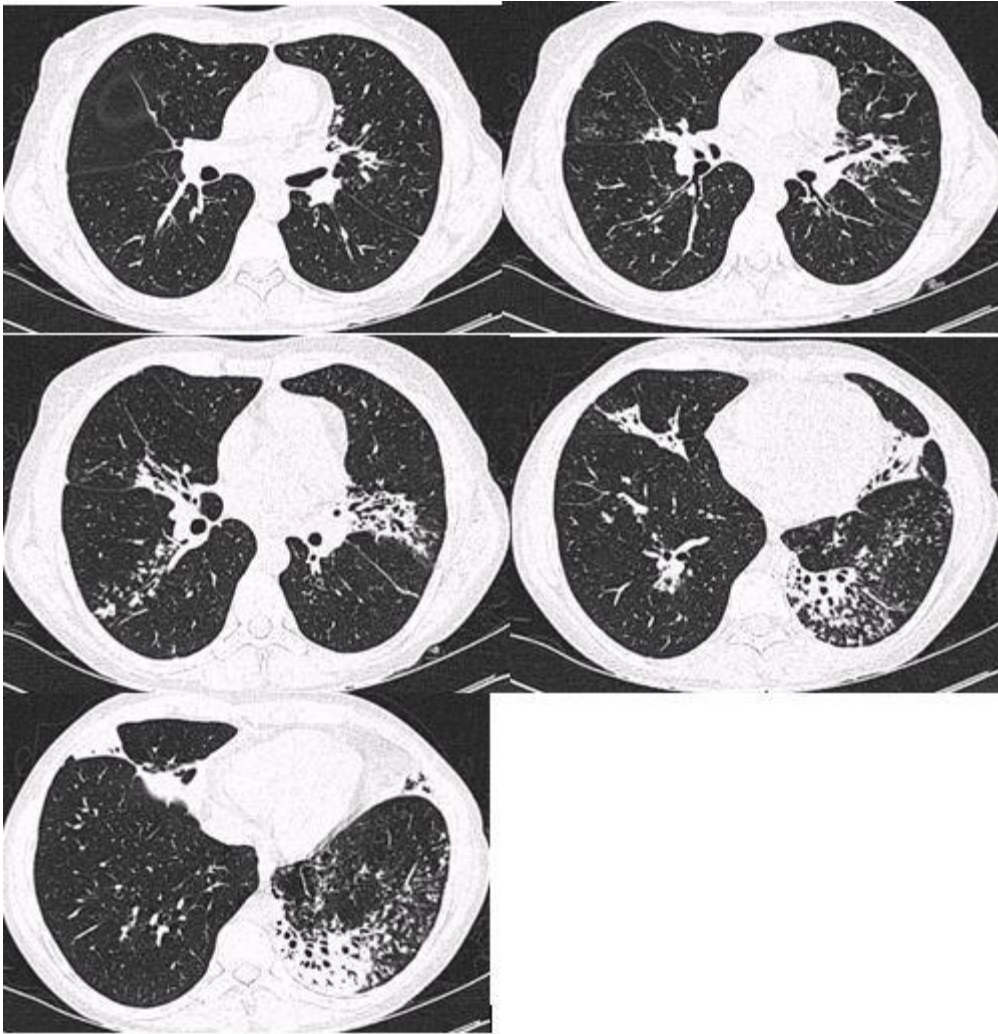
IMÁGENES



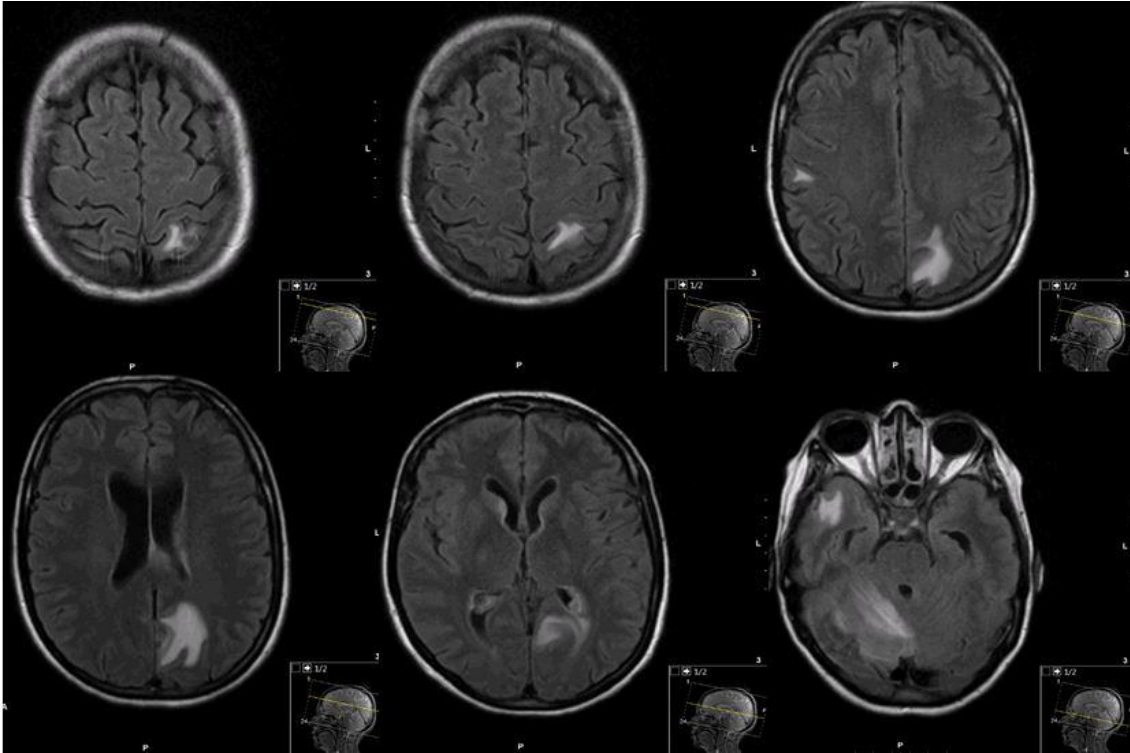
Imágenes 1. Rx de tórax (febrero/17)



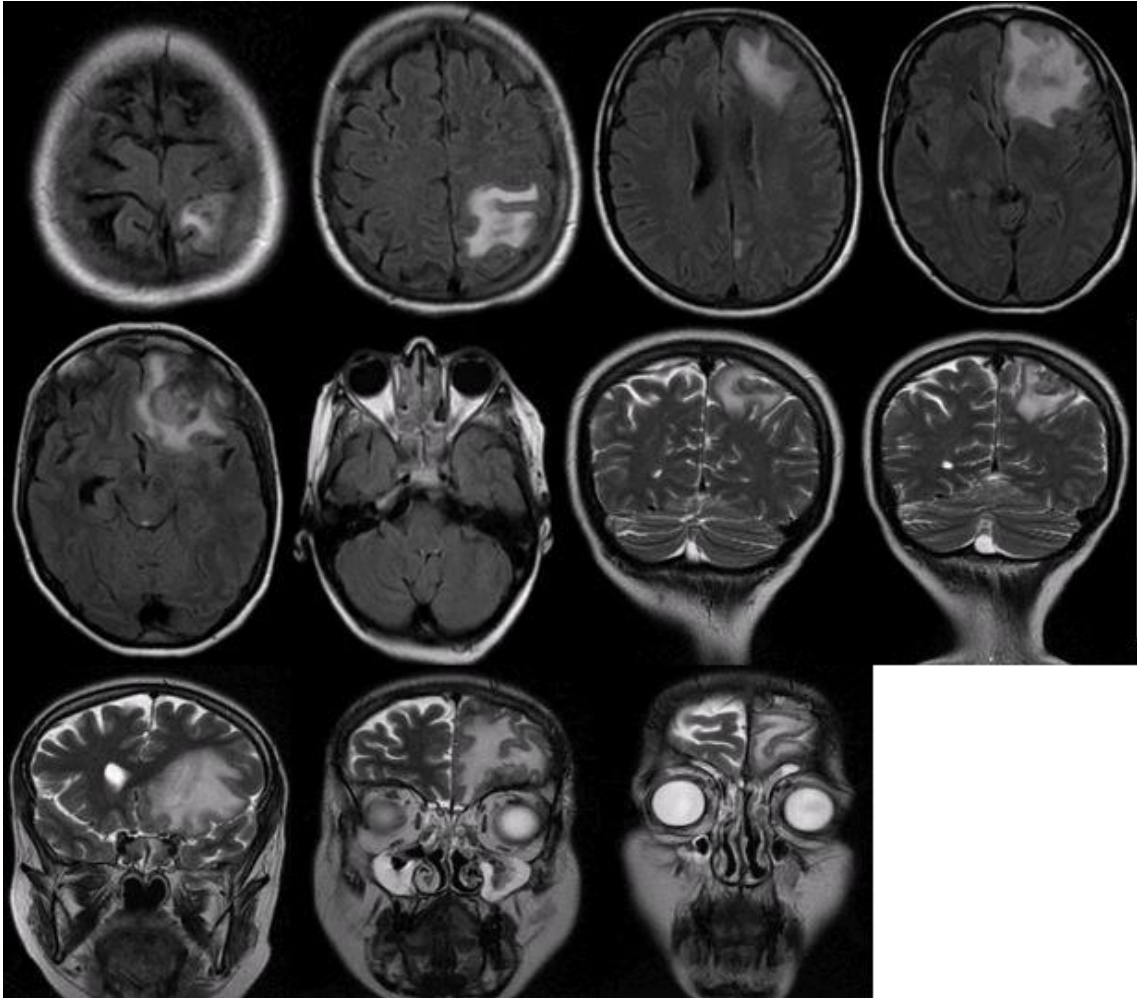
Imágenes 2. TC torácico (febrero/17)- primeros cortes



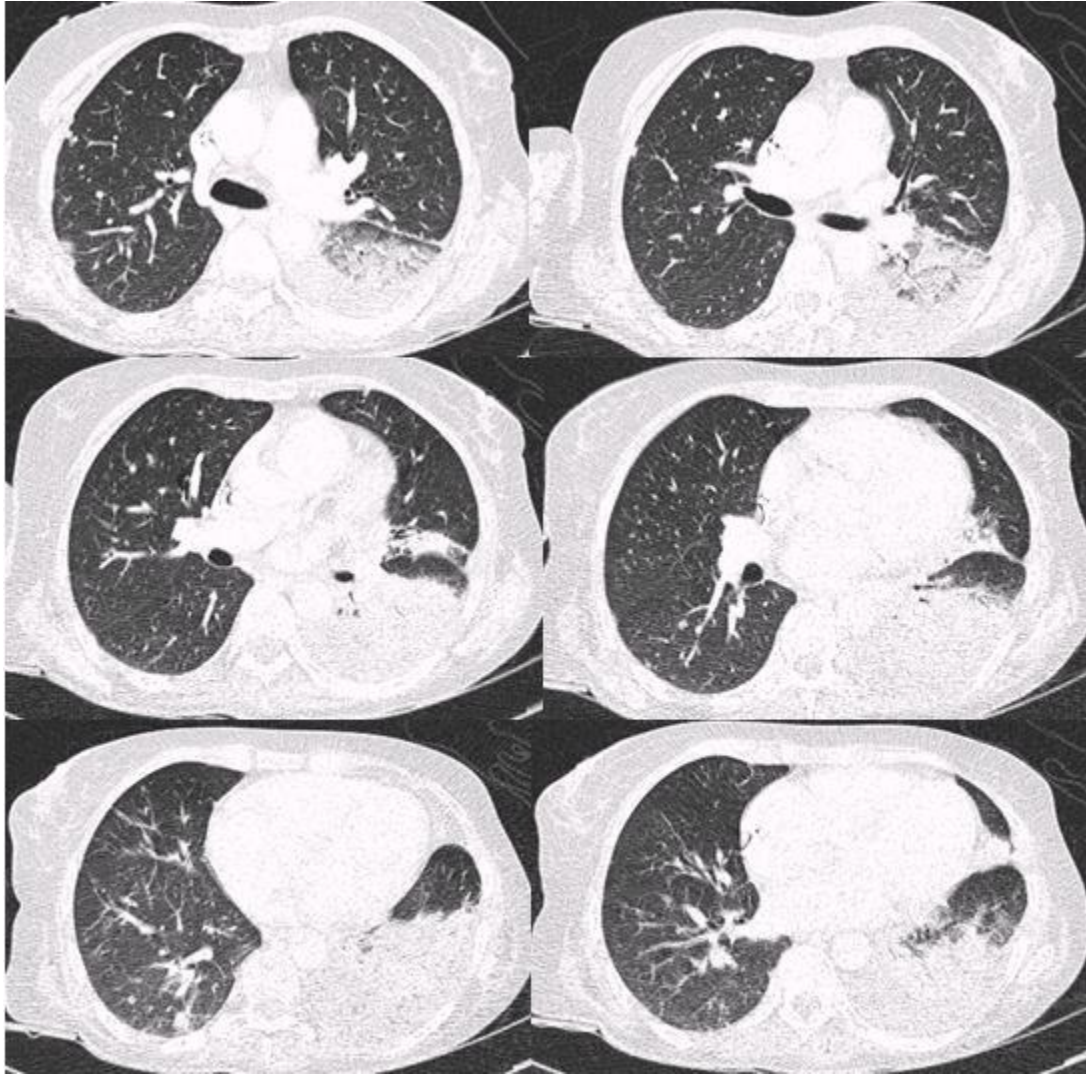
Imágenes 2. TC torácico (febrero/17)- segundos cortes



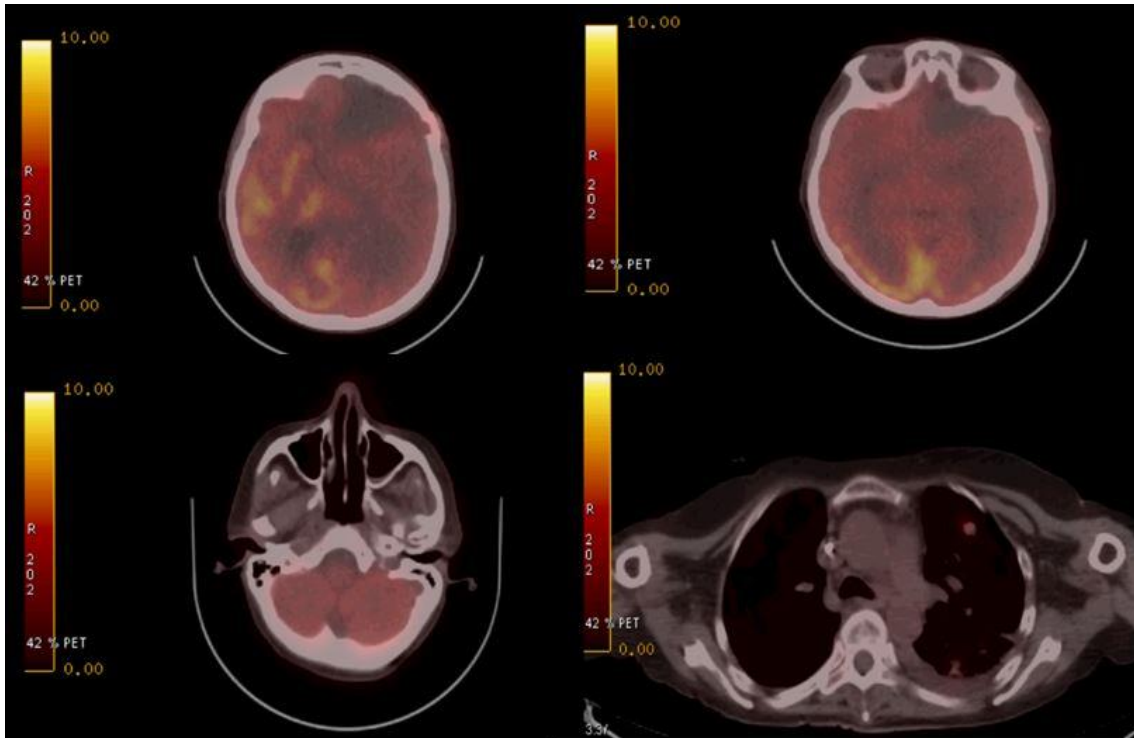
Imágenes 3. RM cerebral (febrero/17)



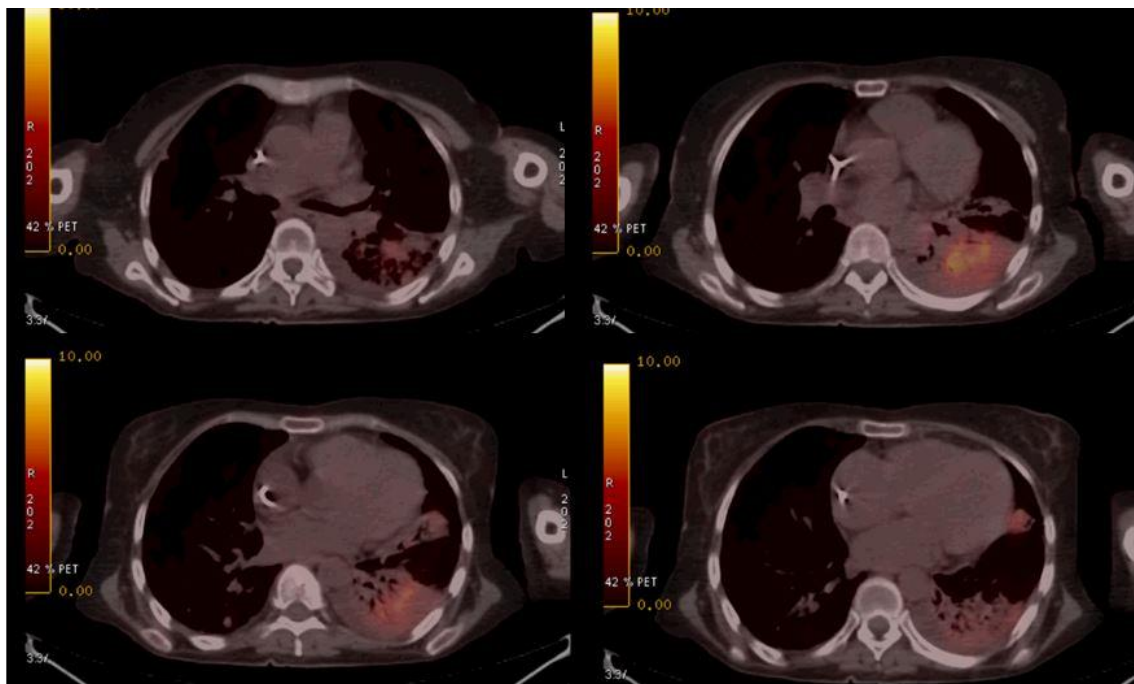
Imágenes 4. RM cerebral (marzo/17)



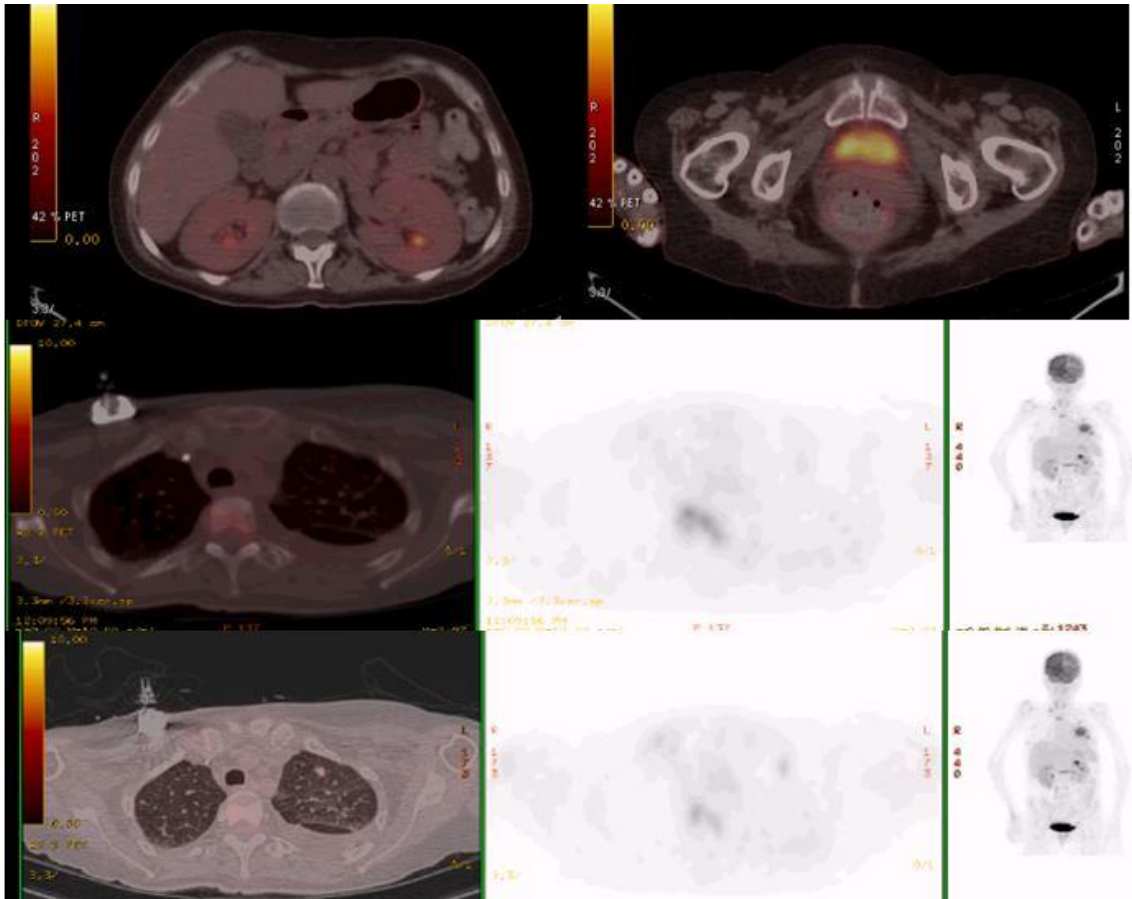
Imágenes 5. Cortes TC torácico del TC corporal (Marzo/17)



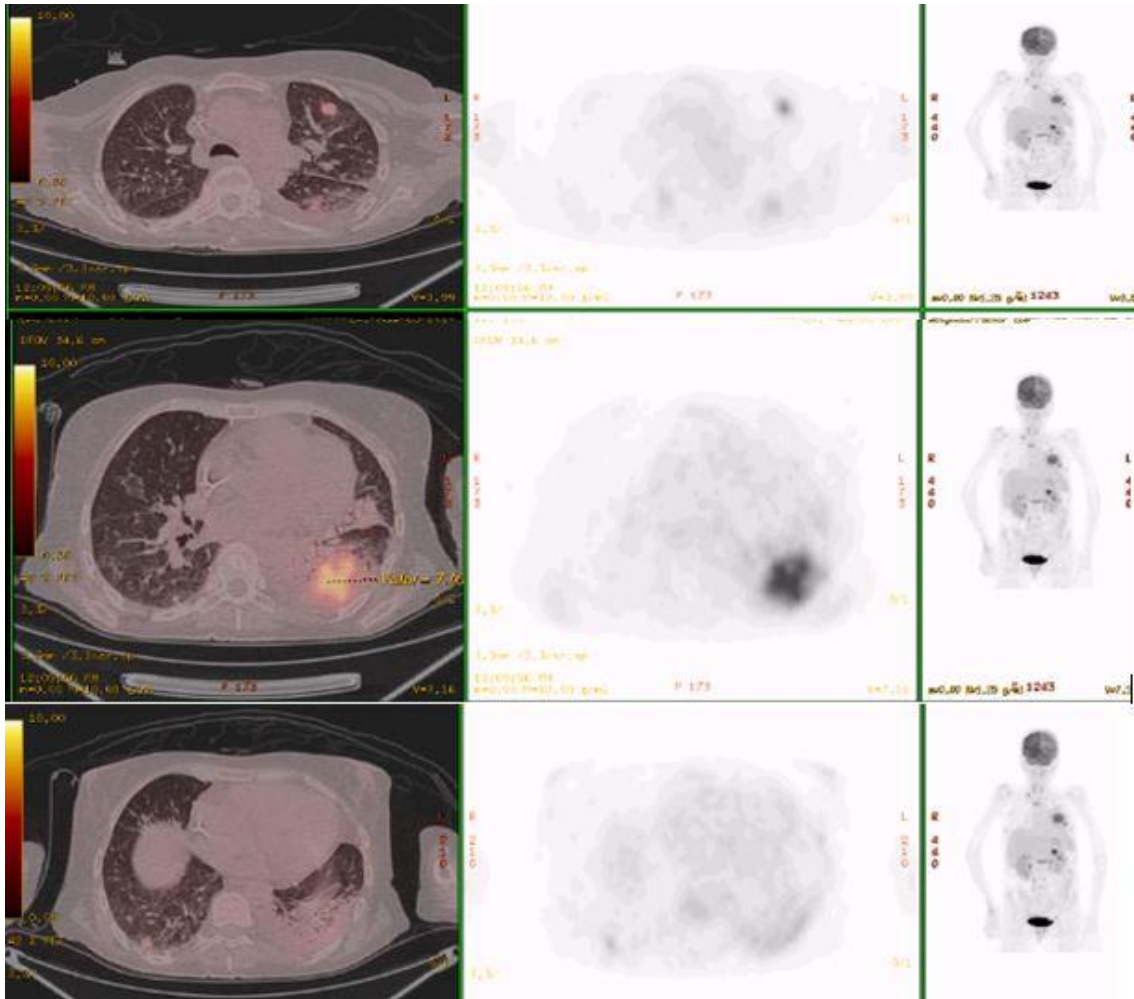
Imágenes 6. PET TC -primeros cortes



Imágenes 6. PET TC -segundos cortes



Imágenes 6. PET TC -terceros cortes



Imágenes 6. PET TC -cuartos cortes

CUESTIONARIO

Atendiendo a la historia clínica y pruebas complementarias realizadas ¿cuál sería su diagnóstico diferencial inicial en esta paciente con inversión de CD4/CD8?

1. Síndrome de Linfopenia T-CD4, déficit de IgG2, aspergilosis pulmonar invasiva y posible infección oportunista o tumor cerebral subyacente
2. Síndrome de Linfopenia T-CD4, déficit de IgG2, aspergilosis broncopulmonar alérgica y posible tumor cerebral subyacente
3. Síndrome de Linfopenia T-CD4, déficit de IgG2, neumonía por acinetobacter baumani, colonización por aspergillus y posible meningitis secundaria
4. Síndrome de Linfopenia T-CD4, déficit de IgG2, BONO, contaminación por aspergillus y posible infección o tumor cerebral subyacente

Acorde a su sospecha diagnóstica, ¿Cuál sería el tratamiento de inicial de elección?

1. Caspofungina
2. **Voriconazol**
3. Anfotericina B liposomal
4. Radioterapia cerebral

Ante las características clínicas y resultados analíticos y radiológicos de la paciente, ¿qué afirmación es falsa?

1. Puede existir un factor de inmunosupresión basal como desencadenante de todo el proceso.
2. Las bronquiectasias podrían ser debidas a discinesia ciliar primaria, pero no está indicado realizar un cepillado nasal para estudio de cilio, dado que existe una patología sinusal.
3. **El test de cloro en sudor negativo descarta la posibilidad de FQ.**
4. Otras posibles entidades a descartar sería enfermedad granulomatosa crónica o malignidad.

Respecto al TC torácico inicial y al estudio torácico del TC corporal, todos los hallazgos son ciertos menos:

1. Áreas de consolidación y lesiones con morfología "tree-in-bud" en LM, LII y en llingula que se asocia derrame pleural ipsilateral, sugestivo de proceso infeccioso multifocal.
2. Nódulos pulmonares bilaterales en posible relación con metástasis.
3. Múltiples nódulos subpleurales subcentimétricos en hemitórax derecho.
4. **Evidencia de adenopatías en el rango patológico.**

Sobre el estudio PET-TC, qué considera cierto:

1. Se observa foco de hipermetabolismo patológico en área frontoparietal derecha que plantea diagnóstico diferencial entre actividad tumoral y patología infecto-inflamatoria.
2. Focos de hipermetabolismo patológico en parénquima pulmonar con aparición de nódulos pulmonares y condensación en LII que plantea diagnóstico diferencial entre

origen tumoral e infeccioso.

3. Foco de captación patológica en cuerpo vertebral de D4 de probable etiología infiltrativa, así como imágenes sugestivas de probable bocio autoinmune y probable proctitis.

4. **Todas son verdaderas**