

Tos, expectoración hemoptoica y disnea en varón joven

L. Máiz Carro, M. Cuevas Agustín^a, S. Quirce Gancedo^b, H. Escobar Castro^c

Servicios de Neumología, ^aInmunología, ^bAlergia y ^cPediatría. Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Se presenta un varón de 14 años, con una historia de tos y expectoración de unos tres años de evolución, que presentó aumento de su tos habitual, expectoración hemoptoica, disnea de esfuerzo y síndrome constitucional. Se diagnosticó de fibrosis quística y de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). El tratamiento con corticoides por vía oral resolvió el infiltrado pulmonar y mejoró la clínica respiratoria. Se comenta las dificultades para llegar al diagnóstico de ABPA en los pacientes con fibrosis quística. En los pacientes afectados de fibrosis quística y con sensibilización frente a *Aspergillus fumigatus*, cuando se produzca un aumento de la tos junto con sibilancias y aparición de infiltrados pulmonares o un empeoramiento de las pruebas de función pulmonar que no responda a un tratamiento enérgico (antibióticos, broncodilatadores, antiinflamatorios inhalados) se debe sospechar una ABPA e iniciar la administración oral de corticoides, con el fin de prevenir el daño pulmonar irreversible.

PALABRAS CLAVE: Aspergilosis broncopulmonar alérgica / Bronquiectasias / Fibrosis quística.

Cough, bloody expectoration, and dyspnea in a young male patient

A 14-year-old boy presented with a 3-month history of cough and expectoration and was referred for evaluation of a recent increase in cough associated with bloody expectoration, exertional dyspnea, asthenia, anorexia, and weight loss. The diagnosis of cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis was established. The patient was given oral steroids and the pulmonary infiltrate disappeared and pulmonary symptoms improved. Difficulties to make a diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis are commented on. In patients with cystic fibrosis and sensitization against *Aspergillus fumigatus*, an allergic bronchopulmonary aspergillosis should be suspected in case of increased cough with wheezing, pulmonary infiltrates or worsening of pulmonary function tests, not responding to intensive treatment (antibiotics, bronchodilators, inhaled anti-inflammatory agents). Treatment with oral steroids should be started in order to prevent the occurrence of irreversible lung damage.

KEY WORDS: Allergic bronchopulmonary aspergillosis / Bronchiectasis / Cystic fibrosis.

La afección pulmonar es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con fibrosis quística (FQ). La tos crónica es el síntoma principal en cualquier edad. La mayoría de los pacientes adultos tienen un deterioro respiratorio insidioso, caracterizado por exacerbaciones y remisiones de su infección pulmonar crónica. Los niños pequeños pueden tener radiografías de tórax normales, pero a partir de los 5-10 años de edad suelen ser evidentes las bronquiectasias quísticas, especialmente en lóbulos superiores. En 1965, Mearns et al.¹ descri-

bieron por primera vez la asociación entre aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y FQ. El diagnóstico de la ABPA es especialmente complicado en los pacientes con FQ, debido a la dificultad en reconocer esta enfermedad por la similitud clínicorradiológica de ambos procesos, la elevada frecuencia de respuestas humorales frente a *Aspergillus fumigatus* en los pacientes con FQ sin ABPA² y por la variación espontánea de la respuesta inmune frente a *A. fumigatus* en los pacientes con FQ con el tiempo³. Ante la sospecha diag-

nóstica de una posible ABPA debe instaurarse rápidamente un tratamiento con corticoides orales para evitar el daño pulmonar irreversible.

OBSERVACION CLINICA

Varón de 14 años de edad, no fumador, con historia de tos y expectoración amarillenta-verdosa de unos 15 ml al día de tres años de evolución, sin otra sintomatología respiratoria acompañante, que acudió a su médico de cabecera por presentar, desde hacía dos semanas, esputos hemoptoicos, aumento de su tos habitual, disnea de grandes esfuerzos, astenia y anorexia. Se le auscultaban sibilancias teleinspiratorias que no se modificaban con la tos. En la radiografía de tórax (fig. 1) y en la tomografía computadorizada (TC) se observaron un infiltrado/atelectasia en el lóbulo superior derecho, engrosamientos peribronquiales difusos y pequeñas bronquiectasias en ambos lóbulos superiores. El hemograma y la bioquímica sanguínea fueron normales. El Mantoux fue negativo. La tinción de Ziehl-Nielsen en esputo (dos muestras) fue negativa. A pesar de la ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, el paciente se trató con isoniacida, rifampicina y pirazinamida, con lo que disminuyó la tos y el volumen de la expectoración pero persistió la expectoración hemoptoica. Se realizó una broncoscopia, que detectó signos inflamatorios en la mucosa del lóbulo superior derecho y abundantes secreciones purulentas, donde se cultivaron colonias de *Pseudomonas aeruginosa*. Se realizaron dos test del sudor que fueron de 118 y 127 mEq/L de ClNa (normal < 80), por lo que se diagnosticó de FQ y se remitió al paciente a nuestro hospital para su seguimiento. La espirometría realizada en ese momento mostraba una restricción leve sin obstrucción, con una capacidad vital forzada (FVC) de 3,82 litros (85,27%), un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) de 3,44 litros (92,47%) y un FEV₁/FVC del 106,61%; la prueba broncodilatadora fue negativa. Se trató con colistina inhalada de mantenimiento y con ciprofloxacino oral y broncodilatadores inhalados en las exacerbaciones infecciosas respiratorias. Seis meses más tarde persistían el infiltrado radiológico y las sibilancias en el tercio superior del hemitórax derecho. En el cultivo de esputo crecieron *P. aeruginosa*, *A. fumigatus* y *C.*

albicans. En los análisis realizados en ese momento destacaba: leucocitos 8,2x10⁹/l con 0,4x10⁹/l eosinófilos, una IgE total de 4.428 KU/l, IgE específica frente a *A. fumigatus* de 38,5 KU/l, precipitinas frente a *A. fumigatus* positivas y reactividad cutánea (prick) frente a *A. fumigatus* con lectura a los 15 minutos de 4 mm de diámetro, con un control con histamina positivo. Ante la sospecha diagnóstica de una posible ABPA se inició tratamiento con prednisona oral (1 mg/kg/día) durante 2 semanas, con descenso progresivo de las dosis hasta su suspensión a los 6 meses. A la séptima semana de tratamiento no se auscultaban sibilancias, las cifras de IgE total habían descendido a 1.898 KU/l y las de eosinófilos totales a 0,5x10⁹ células/l. La función pulmonar había mejorado significativamente, con una FVC de 4,90 litros (101,03%), un FEV₁ de 4,44 litros (109,90%), un FEV₁/FVC de 107,27% y una prueba broncodilatadora negativa. El infiltrado radiológico había desaparecido dejando en su lugar una bronquiectasia de gran tamaño con la misma forma que el infiltrado (fig. 2).

DISCUSION

La FQ es la enfermedad hereditaria más frecuente en la raza caucásica. Las principales manifestaciones clínicas son la insuficiencia pancreática y la infección bronquial crónicas. El diagnóstico se basa en la elevación de la concentración de cloro en el sudor en dos ocasiones junto con una clínica compatible. En los pacientes jóvenes los gérmenes aislados con más frecuencia en el tracto respiratorio son *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, mientras que en adolescentes y adultos el germen predominante es *Pseudomonas aeruginosa*⁴. El comienzo de los síntomas respiratorios en la FQ es variable, puede ocurrir tanto en la infancia como en la adolescencia o en la edad adulta. Los niños pequeños suelen padecer bronquiolitis, atelectasias o neumonías; la bronquitis crónica es más característica de adolescentes y adultos⁵. Inicialmente la radiografía de tórax puede ser normal, pero con el tiempo casi todos los pacientes presentan alteraciones radiológicas, las más características de las cuales son las bronquiectasias quísticas, localizadas más frecuentemente en lóbulos superiores⁶. La TC, especialmente la de alta resolución, permite apreciar bron-



Fig. 1. Radiografía de tórax posteroanterior donde se observa un infiltrado/atelectasia en el lóbulo superior derecho.



Fig. 2. Radiografía de tórax posteroanterior donde se observa una bronquiectasia de gran tamaño con la misma forma que el infiltrado de la figura 1.

quiectasias de pequeño tamaño que no se detectan en la radiografía de tórax.

Del 2 al 10% de los pacientes con FQ padecen ABPA^{7,8}. El diagnóstico de ABPA se basa en una combinación de criterios: episodios de obstrucción bronquial (asma), eosinofilia periférica, reactividad cutánea inmediata frente a *A. fumigatus*, precipitinas séricas frente a *A. fumigatus*, elevación de la IgE total sérica (>400 KU/l), elevaciones significativas de las IgE e IgG específicas frente a *A. fumigatus*, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales^{9,10}. El diagnóstico puede establecerse con siete de los ocho criterios propuestos y así se han descrito casos en pacientes asintomáticos, sin bronquiectasias y con títulos bajos de IgG frente a *A. fumigatus*¹⁰ y de IgE total¹¹. Otros criterios como la presencia de *A. fumigatus* en el esputo o la expectoración de moldes de moco marrones son de poca utilidad en el reconocimiento de esta enfermedad, especialmente en los pacientes con FQ, fre-

cuentemente colonizados por este hongo. La intensidad clínica del asma en la ABPA es muy variable y puede oscilar entre tos seca y sibilancias tenues localizadas¹¹, como ocurrió en el paciente descrito, hasta disnea de moderados esfuerzos¹². Las pruebas de función pulmonar, aunque útiles para ver la evolución de la enfermedad y valorar la respuesta al tratamiento, no son necesarias para el diagnóstico de ABPA, debido a que no siempre se correlacionan adecuadamente con la duración y gravedad de la ABPA¹³. Aunque la eosinofilia sanguínea suele ser un criterio diagnóstico de ABPA, no siempre se encuentra en la ABPA asociada a la FQ⁸, por lo que algunos autores no la incluyen entre los criterios diagnósticos¹⁴. En el caso presentado, la persistencia del infiltrado radiológico y de las sibilancias a pesar de un tratamiento enérgico con antibióticos y broncodilatadores en un paciente con los parámetros de respuesta inmune frente a *A. fumigatus* positivos, hizo que se consi-

derase el diagnóstico de ABPA y se iniciase el tratamiento con corticoides orales. El diagnóstico se confirmó por la resolución de la sintomatología clínica del infiltrado radiológico, la mejoría espirométrica y el descenso de las cifras séricas de IgE total tras el tratamiento¹⁵. El diagnóstico de la ABPA es particularmente complicado en la FQ debido a la dificultad de reconocer esta enfermedad por la similitud de los criterios clínicos y radiológicos de la ABPA con los síntomas respiratorios en la FQ, la elevada frecuencia de respuestas inmunes humorales, especialmente tipo IgG específica, frente a *A. fumigatus* en los pacientes con FQ sin ABPA y por la variación de la respuesta inmune frente a *A. fumigatus* en los pacientes con FQ en el tiempo, ya que puede producirse una disminución espontánea de la respuesta inmune frente a *A. fumigatus* sin tratamiento corticoideo. Por ello, ante la sospecha de ABPA en un paciente con FQ, la mayoría de los autores recomiendan realizar durante algunos meses, antes de iniciar el tratamiento con corticoides, un cuidadoso seguimiento serológico, clínico y radiológico del paciente. Se han descrito una gran variedad de patrones radiológicos en pacientes con ABPA, que pueden ser transitorios o permanentes¹⁶. La imagen radiológica más habitual es un infiltrado/atelectasia en lóbulos superiores que refleja la consolidación del parénquima pulmonar¹⁶. En una ABPA de larga evolución pueden observarse bronquiectasias, cavitación, bullas y fibrosis pulmonar, que pueden confundirse con lesiones tuberculosas residuales¹⁷. En raras ocasiones se han descrito lesiones bronquiectásicas en el lugar donde asentaban los infiltrados pulmonares, como ocurre en el caso descrito. La base del tratamiento de la ABPA son los corticosteroides orales; su objetivo es la resolución de los síntomas agudos y la prevención del daño pulmonar irreversible. Un tratamiento corticoideo efectivo produce un descenso de las cifras de IgE total de al menos el 35% de las iniciales a las 6-8 semanas de tratamiento¹⁵. En conclusión, en todo paciente con FQ y con parámetros inmunológicos de sensibilización frente a *A. fumigatus* que presente un aumento de sus tos habitual o sibilancias, infiltrados pulmonares o una disminución de la función pulmonar que no responda a una terapia energética (con antibióticos, broncodilatadores o fármacos antiinflamatorios inhalados) debe sospecharse una ABPA e iniciar un tratamiento con corticoides orales¹⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mearns MB, Young W, Batten J. Transient pulmonary infiltrates in cystic fibrosis due to allergic aspergillosis. *Thorax* 1965; 20: 385-92.
2. Zeaske R, Bruns WT, Fink JN, Greenberger PA, Colby H, Liotta JL, Roberts M. Immune responses to *Aspergillus* in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 73-7.
3. Hutcheson PS, Regent AJ, Slavin RG. Variability in immune parameters of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 390-4.
4. Hoiby N, Doring G, Schiøtz PO. Pathogenic mechanism of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis patients. *Antibiot Chemother* 1987; 39: 60-76.
5. Taussing LM, Landau LI, Marks MI. Respiratory System. In: Taussing LM, ed. *Cystic Fibrosis*. Nueva York: Thieme-Stratton, 1984: 115-174.
6. Maclusky Y, Levinston H. Cystic fibrosis. In: Chernick V, Kendig EL Jr, eds. *Disorders of the respiratory tract in children*. Filadelfia: Saunders WB, 1990; 692-730.
7. Nelson LA, Callera ML, Schwartz RH. Aspergillosis and atopy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 863-73.
8. Laufer P, Fink JN, Bruns WT, Unger GF, Kalbfleisch JH, Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 44-48.
9. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging an aid to management. *Ann Intern Med* 1982; 96: 286-91.
10. Patterson R, Greenberger PA, Ricketti AJ, Roberts M. A radioimmunoassay index for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1983; 99: 18-22.
11. Máiz L, Cuevas M, Quirce S, Pacheco A, Escobar H. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with low serum IgE levels in a child with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 431-2.
12. Voss, MJ, Bush RK, Mischler EH, Peters ME. Association of allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 539-46.
13. Greenberger PA, Patterson R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy* 1986; 56: 444-52.
14. Nikolaizik H, Moser M, Cramer R, Little S, Warner JO, Blaser K, Schoni M. Identification of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients by recombinant *Aspergillus fumigatus* I/a-Specific serology. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 634-9.
15. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE

as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 68: 68-71.

16. Mendelson EB, Fisher MR, Mintzer RA, Halwig JM, Greenberger PA. Roentgenographic and clinical staging of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1985; 3: 334-9.

17. McCarthy DS, Simon G, Hargreave FE. The radiological appearances in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Radiol* 1970; 21: 366-75.

18. Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG. A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1996; 110: 363-66.

L. Máiz Carro
Servicio de Neumología.
Unidad de Fibrosis Quística.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Km. 9,1.
28034 Madrid