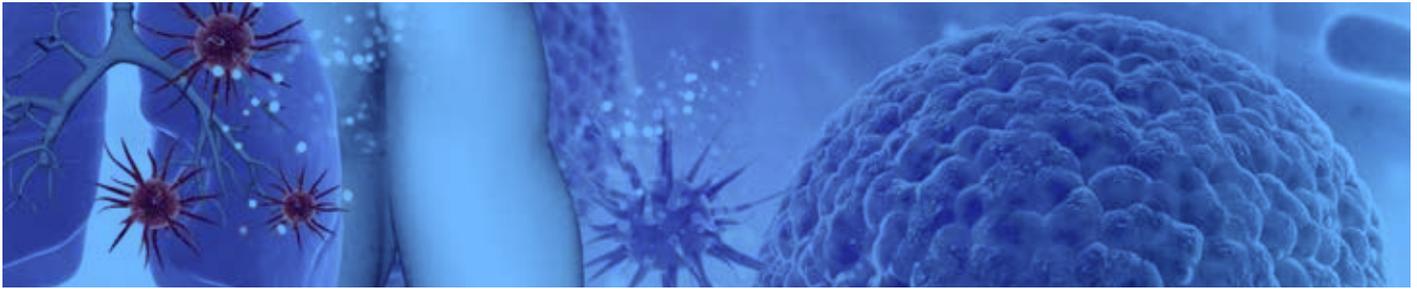


## Reporte de caso



# Aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente inmunosuprimido no neutropénico. A propósito de un caso

## *Invasive Pulmonary Aspergillosis in a Non-Neutropenic Immunosuppressed Patient: A Case Report*

Verónica Santiago-Villareal<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Docente de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica Particular de Loja (UTPL), Ecuador.

Fecha recepción: 01-12-2024  
 Fecha aceptación: 11-01-2025  
 Fecha publicación: 20-02-2025

### RESUMEN

La aspergilosis pulmonar invasiva (API), una infección fúngica de alta mortalidad en inmunocomprometidos, representa un desafío diagnóstico. Se presenta el caso de un hombre de 68 años con hipertensión, enfermedad renal crónica e hipertiroidismo, quien no desarrolló API con neutropenia, sino con linfopenia severa de células T CD4<sup>+</sup> (162 cel/ $\mu$ l). Sus síntomas crónicos e inespecíficos (tos productiva, disnea, pérdida de peso por cuatro años, sin fiebre) contrastaron con la clínica típica, llevando a valoraciones previas erróneas. El diagnóstico se confirmó mediante hallazgos compatibles en la tomografía computarizada (TC) de tórax, visualización de hifas septadas, cultivo positivo para *Aspergillus fumigatus* en esputo y positividad del galactomanano sérico, lo cual permitió una evaluación probable según los criterios de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Consorcio de Educación e Investigación del Grupo de Estudio de Micosis (EORTC/MSGERC) de 2020. A pesar de no ser el tratamiento de primera línea, el itraconazol (200 mg c/12h) indujo una notable mejoría clínica, radiológica y microbiológica. Este caso subraya que la linfopenia T CD4<sup>+</sup> severa es un factor de riesgo emergente para API en pacientes no neutropénicos. Una alta sospecha clínica, un diagnóstico multidisciplinario temprano y un tratamiento antifúngico oportuno son cruciales para mejorar el pronóstico en esta población.

### PALABRAS CLAVE:

Aspergilosis pulmonar invasiva, *Aspergillus fumigatus*, inmunosuprimidos.

### ABSTRACT

*Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA), a fungal infection with high mortality in immunocompromised individuals, presents a diagnostic challenge. We report the case of a 68-year-old man with hypertension, chronic kidney disease, and hyperthyroidism who developed IPA without neutropenia but with severe CD4<sup>+</sup> T-cell lymphopenia (162 cells/ $\mu$ l). His chronic and non-specific symptoms (productive cough, dyspnea, weight loss for four years, without fever) contrasted with typical clinical presentation, leading to previous erroneous diagnoses. The diagnosis was confirmed by compatible findings on computed tomography (CT) of the chest, visualization of septate hyphae, positive *Aspergillus fumigatus* culture in sputum, and positive serum galactomannan. This allowed for a probable diagnosis according to the 2020 criteria of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC). Despite not being the first-line*

### KEYWORDS

*Invasive pulmonary aspergillosis, *Aspergillus fumigatus*, immunosuppressed*

<sup>A</sup> E-mail: vsantiago@utpl.edu.ec

 ORCID: 0009-0000-6056-2417

treatment, itraconazole (200 mg every 12h) induced notable clinical, radiological, and microbiological improvement. This case highlights that severe CD4+ T-cell lymphopenia is an emerging risk factor for IPA in non-neutropenic patients. High clinical suspicion, early multidisciplinary diagnosis, and timely antifungal treatment are crucial to improving the prognosis in this population.

## INTRODUCCIÓN

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una infección fúngica grave causada por diversas especies del género *Aspergillus* spp., de las cuales las más comunes son *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*. Estos hongos se distribuyen de forma cosmopolita en el suelo, la tierra y el polvo<sup>1</sup>. Fisiopatológicamente, la API se manifiesta como una respuesta de hipersensibilidad en el árbol bronquial, con características clínicas a menudo inespecíficas. Es una patología prevalente en pacientes inmunosuprimidos, donde la mortalidad es alarmantemente alta, pues oscila entre el 50% y el 90% según la localización de la infección, las comorbilidades del paciente y la oportunidad del diagnóstico y tratamiento precoz<sup>1</sup>.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar API incluyen aquellos con neutropenia severa, trasplantados de médula ósea o de órganos sólidos, pacientes hematológicos, con enfermedades del tejido conectivo o con inmunodeficiencias adquiridas o hereditarias<sup>1</sup>.

El diagnóstico de la API es un desafío debido a la inespecificidad de sus manifestaciones clínicas e imagenológicas. Los signos y síntomas pueden ser indistinguibles de una neumonía bacteriana o viral, y los hallazgos radiológicos, como infiltrados difusos bilaterales o cavitaciones, pueden sugerir otras etiologías, como la tuberculosis. Se estima que el pronóstico presuntivo puede tardar un promedio de dos semanas. Por ello, se requieren estudios de laboratorio especializados para una valoración definitiva; esto incluye histopatología, cultivo y tinciones de esputo o lavado broncoalveolar (LBA), así como la detección de galactomanano en sangre o LBA. Sin embargo, la sensibilidad de la microscopía directa y el cultivo varían ampliamente (11% a 80%) dependiendo de la muestra, la enfermedad subyacente y el momento del diagnóstico. Además, la toma de muestras invasivas no siempre es factible en pacientes con condiciones basales comprometidas o complicaciones. Por lo tanto, la combinación de diversos métodos diagnósticos es crucial para mejorar la sensibilidad y la precocidad del diagnóstico<sup>1,2</sup>.

En Ecuador, la información sobre la incidencia de enfermedades fúngicas potencialmente mortales es limitada. No obstante, un estudio de 2017 estimó la carga de infecciones fúngicas severas y reveló que el 3% de la población se ve afectada por una infección fúngica grave secundaria al uso de corticosteroides y anticoagulantes. Específicamente, la API afecta a aproximadamente 748 pacientes (5,5/100.000), mientras que la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y el asma grave con sensibilización fúngica (SAFS) impactan a 26.642 y 45.013 personas, respectivamente<sup>3</sup>.

En este contexto, se presenta el siguiente caso clínico de aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente inmunosuprimido

no neutropénico, con el objetivo de destacar la importancia de las manifestaciones clínicas y la utilidad de los métodos analíticos disponibles para lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 68 años de edad, procedente de la ciudad de Loja-Ecuador, portador de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica estadio 2 según KDIGO e hipertiroidismo, quien presenta desde hace 4 años episodios de tos productiva blanquecina, disnea y pérdida de peso involuntaria, no cuantificada. Niega fiebre. Amerita hospitalización en varias oportunidades en las cuales se realizó fibrobroncoscopia pulmonar donde se obtuvo una muestra de lavado y cepillado bronquial que reportó proceso inflamatorio crónico activo, bronquitis crónica, con resultados microbiológicos negativos. Actualmente presenta exacerbación de los síntomas respiratorios. Al examen físico se evidencia a la auscultación pulmonar sonidos sibilantes y crepitantes en hemitórax derecho. No se evidenció hepatoesplenomegalia ni adenopatías superficiales. En la biometría hemática presenta Glóbulos blancos: 4.690 cel/mm<sup>3</sup>, Neutrófilos: 2.400 cel/mm<sup>3</sup>, Linfocitos: 830 cel/mm<sup>3</sup>, Monocitos: 340 cel/mm<sup>3</sup>, Hb: 16.6 g/dL, Hematocrito: 50.2% VCM: 94.5 fl, HCM: 31.2 pg, Plaquetas: 220.000 cel/mm<sup>3</sup>. VSG: 7mm/h. PCR: 1.66 mg/L. Química sanguínea: glucosa en ayunas: 102.5mg/dL, Creatinina: 1.31 mg/dL, TGO: 21.4 U/L, TGP:27.9 U/L, GGT: 85.0 U/L Proteínas totales: 7.43 g/dL, Albúmina: 4.01g/dL, Globulina: 3.42 g/dL, Calcio: 8.6 mg/dL. BAAR en orina: negativo. Subpoblación linfocitaria: TCD4+: 162cel/μl, TCD8+: 475cel/μl, TCD3+: 687cel/μl, índice CD4-CD8:0.34. Carga viral ARN-VIH cuantitativo: indetectable. Serología: *Citomegalovirus* IgM 0.3 U/ml (no reactivo), el antígeno de *Aspergillus* (galactomanano) resultó positivo. Se descartaron anticuerpos contra *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*. En la muestra de esputo se reportó lo siguiente: KOH: se evidenciaron hifas cortas pigmentadas y septadas, macroconidias. Además, el cultivo reportó: *Aspergillus fumigatus* sensible a todos los azoles. Tinción de GRAM: negativo, GEMSA: negativo, TINTA CHINA: negativo y Gene-Xpert MTB/RIF negativo. Los estudios de imágenes: TC de tórax simple reportó incipiente derrame pleural laminar de hasta 12 mm a nivel basal posterior derecho asociado a pequeñas opacidades irregulares mal definidas de aspecto inflamatorio neumónico basales y patrón en vidrio deslustrado. Pequeñas lesiones nodulares pericisurales derechas. Nódulos de 9 mm en cadenas paratraqueales superior e inferior y 1 nódulo solitario calcificado 4.7 mm en lóbulo superior izquierdo, pequeña cavidad en vértice e infiltrados subpleurales e intersticiales en lóbulo superior derecho.

Se inició tratamiento antifúngico con Itraconazol 200 mg c/12 h, que evolucionó con mejoría clínica, de laboratorio y de imagen. En el cultivo micológico de seguimiento, no hubo desarro-

llo de hongos filamentosos. El galactomanano en la muestra de esputo resultó negativo. En la tomografía de tórax de seguimiento, las lesiones pulmonares habían iniciado su regresión, con clara disminución de su tamaño y sin aparición de nuevos nódulos.

## DISCUSIÓN

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una infección fúngica con una morbilidad y mortalidad significativas, especialmente en pacientes inmunosuprimidos. El retraso diagnóstico en esta población representa una preocupación constante, lo que subraya la importancia del consenso de 2020 establecido por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Consorcio de Educación e Investigación del Grupo de Estudio de Micosis (EORTC/MSGERC). Este consenso proporciona definiciones estandarizadas para probables enfermedades pulmonares invasivas, que incluyen factores de riesgo del huésped, tales como neutropenia, tratamiento con inmunosupresores, corticosteroides por más de tres semanas, receptores de trasplantes de órgano sólido o alogénico de células madres, e inmunosuficiencia grave hereditaria. Los criterios clínicos se basan en la presencia de uno de los siguientes hallazgos en la TC: cavitación, consolidación segmentaria o lobar, lesiones densas con o sin el signo del halo, signo de media luna aérea y los criterios micológicos se basan en pruebas directas, como la detección microscópica de elementos fúngicos en esputo, lavado broncoalveolar (BAL), cepillado bronquial o aspirado que indique la presencia de *Aspergillus* spp.; y en las pruebas indirectas, como la detección del antígeno galactomanano en plasma, suero ( $\geq 0,7$ ) o BAL ( $\geq 0,8$ ) y PCR de *Aspergillus* spp. positiva en plasma, suero o sangre completa y en BAL<sup>4,5</sup>. La enfermedad fúngica invasiva (EFI) probada es la categoría de mayor certeza diagnóstica y puede aplicarse a cualquier paciente, independientemente de si está inmunodeprimido; se fundamenta en la detección del hongo a través de microscópica directa mediante histo/citopatología, PCR y cultivos positivos de tejidos y/o sitios estériles. La EFI probable requiere la presencia de un factor del huésped, una característica clínica y evidencia micológica, y se proponen solo para pacientes inmunodeprimidos. Los casos que cumplen los criterios de un factor del huésped y una característica clínica, pero no se ha encontrado evidencia micológica, se consideran EFI posible<sup>4,5</sup>.

Dentro de los factores de riesgo del huésped, la neutropenia severa ha sido el factor de riesgo más frecuente. Sin embargo, en este paciente con varias comorbilidades [hipertensión arterial, enfermedad renal crónica (estadio 2 KDIGO) e hipertiroidismo], el principal determinante que permitió el desarrollo de la API fue la disminución de los linfocitos TCD4+, sin evidencia de neutropenia, por lo que resalta el creciente reconocimiento de la API en poblaciones de riesgo con distintos grados de inmunosupresión no neutropénica<sup>6</sup>. Estudios recientes han consolidado el concepto de API en pacientes inmunocomprometidos no neutropénicos, una población heterogénea donde la disfunción de la inmunidad celular juega un rol crucial en la susceptibilidad<sup>7</sup>.

La linfopenia severa T CD4+ está emergiendo como un factor de riesgo cada vez más prevalente para desarrollar API en au-

sencia de neutropenia. Se ha documentado que la alteración en la inmunidad mediada por células T predispone a infecciones oportunistas fúngicas, incluyendo *Aspergillus* spp., en pacientes con enfermedades crónicas subyacentes, receptores de trasplantes de órgano sólido o aquellos que reciben terapias inmunomoduladoras<sup>7</sup>.

Las manifestaciones clínicas en este paciente, caracterizadas por una evolución crónica e insidiosa de cuatro años con tos productiva, disnea y pérdida de peso sin fiebre, contrastan marcadamente con el cuadro agudo y febril clásico de la API en pacientes neutropénicos<sup>4,5</sup>. Esta cronicidad e inespecificidad de los síntomas iniciales llevaron a múltiples hospitalizaciones y evaluaciones previas erróneas de bronquitis crónica, lo que subraya la complejidad diagnóstica de la API en el paciente no neutropénico.

En cuanto a los hallazgos imagenológicos, la tomografía computarizada (TC) de tórax del paciente reveló opacidades irregulares, patrón en vidrio deslustrado, pequeñas lesiones nodulares, derrame pleural laminar y una cavidad en el vértice derecho; todos consistentes con los criterios diagnósticos establecidos por el consenso EORTC/MSGERC del 2020<sup>5,6</sup>. Es crucial señalar que las características radiológicas de la API pueden ser variables en pacientes no neutropénicos, y el "signo del halo", clásico en la API neutropénica, es menos frecuente en este grupo, lo que dificulta la interpretación de las imágenes sin datos clínicos y microbiológicos adicionales<sup>1,4,5</sup>.

El diagnóstico micológico de la API en este paciente se logró mediante la visualización de hifas septadas en el examen de KOH del esputo y un cultivo positivo para *Aspergillus fumigatus*. Ambas pruebas son confirmatorias; aunque el cultivo puede tener una sensibilidad limitada en muestras no invasivas, la detección de este microorganismo no debe ser pensada como contaminante en esta población susceptible<sup>1</sup>.

La positividad del galactomanano sérico fue un hallazgo crítico, ya que este biomarcador ha demostrado ser una herramienta valiosa para el diagnóstico precoz de la API en pacientes inmunocomprometidos, incluso en aquellos sin neutropenia, donde su valor predictivo positivo y negativo es considerable<sup>6</sup>. La detección de galactomanano en muestras de esputo también ha sido explorada, y aunque requiere mayor estandarización, su positividad en este caso sugiere su potencial utilidad complementaria en el diagnóstico<sup>6</sup>. Todos estos hallazgos cumplen con los criterios micológicos establecidos por el EORTC/MSGERC 2020<sup>4,5</sup>, lo que establece pronóstico de enfermedad fúngica invasiva probable en este paciente.

El tratamiento con itraconazol 200 mg cada 12 horas resultó en una notable mejoría clínica, de laboratorio y radiológica. Aunque el voriconazol es el agente antifúngico de primera línea recomendado para la API<sup>6</sup>, el itraconazol se instauró debido a su disponibilidad en este medio. Sin embargo, este último sigue siendo una opción terapéutica eficaz, especialmente cuando se confirma la sensibilidad del aislamiento de *Aspergillus fumigatus*, como ocurrió en este paciente.

Finalmente, este caso clínico enfatiza la necesidad de mantener una elevada sospecha de API en pacientes inmunocomprometidos no neutropénicos, particularmente aquellos con linfopenia severa T CD4+ y sintomatología respiratoria persistente. La integración de biomarcadores como el galactomanano, junto con la interpretación de imágenes radiológicas y los estudios micológicos directos e indirectos, es fundamental para establecer un diagnóstico temprano y oportuno. Este enfoque multidisciplinario es clave para iniciar un tratamiento antifúngico efectivo y mejorar el pronóstico en esta desafiante población de pacientes.

## CONCLUSIONES

Este caso clínico resalta varios puntos críticos en el diagnóstico y manejo de la aspergilosis pulmonar invasiva (API) en poblaciones no neutropénicas. Se enfatiza que la linfopenia severa de células T CD4+ puede ser un factor de riesgo crucial para API, incluso en ausencia de neutropenia, dado que la presentación clínica de API en pacientes no neutropénicos es insidiosa y atípica, como se observó con la tos crónica y la ausencia de fiebre, lo cual lleva a retrasos diagnósticos y tratamientos iniciales incorrectos.

La integración de múltiples herramientas diagnósticas es fundamental. Si bien las características radiológicas pueden ser variables en este grupo de pacientes, la combinación de examen microscópico directo, cultivo y, crucialmente, la detección de galactomanano sérico permitieron un diagnóstico probable según los criterios EORTC/MSGERC 2020. La respuesta favorable al itraconazol en este paciente, a pesar de no ser el antifúngico de primera línea recomendado, subraya la importancia de considerar la disponibilidad local y la relevancia de las pruebas de sensibilidad del patógeno para guiar la terapia en entornos con recursos limitados.

En resumen, este caso recalca la importancia de una elevada sospecha diagnóstica de API en pacientes inmunocomprometidos no neutropénicos con linfopenia T CD4+ severa y síntomas respiratorios persistentes. Un enfoque valorativo multidisciplinario y el inicio temprano de un tratamiento antifúngico dirigido son vitales para mejorar los resultados en esta población de riesgo.

Conflictos de interés: Como autora declaro no tener conflictos de interés. Autofinanciado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maldonado OL, Albuja AE, Reyes HM, Barros MM, Cartagena SC, Cruz CR. Aspergilosis pulmonar invasora en pacientes reumatológicos. Presentación de dos casos. *Rev Chilena Infectol.* 2019 [citado 5 Jun 2025];36(3):191-5. Disponible en [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-73482019000300191](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482019000300191).
2. Pichardo C, Cuesta M, García-Reyne A, Quindós G. Aspergilosis pulmonar invasiva. *Med Clin (Barc).* 2011 [citado 5 Jun 2025];137(1):31-6. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175500171100011X>.
3. Zurita J, Denning DW, Paz-Y-Miño A, Solís MB, Arias LM. Serious fungal infections in Ecuador. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Jun [citado 5 Jun 2025];36(6):975-81. Disponible en: [https://seipichincha.com/wp-content/uploads/2023/01/Serious-fungal-infections-in-Ecuador\\_compressed-1.pdf](https://seipichincha.com/wp-content/uploads/2023/01/Serious-fungal-infections-in-Ecuador_compressed-1.pdf).
4. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JM, Verweij PR, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 1;71(6):1367-76.
5. Park WB. Diagnosis and Treatment of Invasive Mold Disease. *Infect Chemother.* 2022 Sep;54(3):439-52.
6. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Andes DR, Ashbee MC, Greenberg JJ, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
7. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015 Mar;70(3):270-7.

### Como citar el presente artículo:

Santiago-Villareal V. Aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente inmunosuprimido no neutropénico. A propósito de un caso. Reporte de caso. *Indexia.* Agosto 2025.