

besides considering positive bacterial culture result it will also be important to identify microbial factors that contribute to virulence in order to initiate a highly-focused personalized therapy.

Funding

This work has been funded by the project PI13/01418 which is part of "Plan Nacional de I+D+I" and co-funded by ISCIII – Subdirección General de Evaluación and "Fondo Europeo de Desarrollo Regional" (FEDER). This work also received a grant from the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR 054/2011). None of the funding sources had a role in study design, collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

Acknowledgements

We thank Irma Casas for statistical assessment, Isabel Carrasco for her technical assistance and Maisem Laabei for his critical review.

References

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e61-111.
2. Prat C, Lacoma A. Bacteria in the respiratory tract-how to treat? Or do not treat? *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2016;51:113-22.
3. Paling FP, Wolkewitz M, Bode LG, Klein Klouwenberg PM, Ong DS, Depuydt P, et al. *Staphylococcus aureus* colonization at ICU admission as a risk factor for developing *S. aureus* ICU pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:e9-e14.
4. Paling FP, Troeman DPR, Wolkewitz M, Kalyani R, Prins DR, Weber S, et al. Rationale and design of ASPIRE-ICU: a prospective cohort study on the incidence and predictors of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in the ICU. *BMC Infect Dis*. 2017;17:643.
5. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:603-61.
6. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis*. 2010;51:S131-5.
7. Ferrando C, Soro M, Canet J, Unzueta MC, Suarez F, Libroero J, et al. Rationale and study design for an individualized perioperative open lung ventilatory strategy (iPROVE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:193.
8. Lacoma A, Cano V, Moranta D, Regueiro V, Dominguez-Villanueva D, Laabei M, et al. Investigating intracellular persistence of *Staphylococcus aureus* within a murine alveolar macrophage cell line. *Virulence*. 2017;8:1761-75.
9. Stulik L, Hudcova J, Craven DE, Nagy G, Nagy E. Low efficacy of antibiotics against *Staphylococcus aureus* airway colonization in ventilated patients. *Clin Infect Dis*. 2017.
10. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez AH, et al. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1364-76.
11. Sause WE, Buckley PT, Strohl WR, Lynch AS, Torres VJ. Antibody-based biologics and their promise to combat *Staphylococcus aureus* infections. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37:231-41.
12. Gomes-Fernandes M, Laabei M, Pagan N, Hidalgo J, Molinos S, Villar Hernandez R, et al. Accessory gene regulator (Agr) functionality in *Staphylococcus aureus* derived from lower respiratory tract infections. *PLoS ONE*. 2017;12:e0175552.

Alicia Lacoma^{a,b}, Meissiner Gomes-Fernandes^{a,b,c},
Eduard Mesalles^d, Fernando Arméstar^d, Cristina Prat^{a,b,*}

^a Microbiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

^b CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Spain

^c CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil, Brasília, Brazil

^d Intensive Care Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: crisprat2010@gmail.com (C. Prat).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.05.010>
0300-2896/

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Presentación radiológica atípica de un adenocarcinoma de pulmón



An Atypical Radiological Presentation of Lung Adenocarcinoma

Estimado Director:

El adenocarcinoma de pulmón tiene presentaciones clínicas y radiológicas atípicas ocasionalmente. Presentamos un caso clínico radiológicamente peculiar, y realizamos una revisión de las novedades diagnósticas y terapéuticas que creemos son de interés para el neumólogo clínico.

A continuación se presenta el caso de un paciente natural de Ecuador, de 49 años de edad, sin antecedentes personales de interés, no fumador y sin contactos conocidos con pacientes afectos de tuberculosis. Consultó por un cuadro de tos crónica productiva de 10 meses de evolución, con esputos mucopurulentos y ocasionalmente hemoptoicos, además de intensa hiporexia y pérdida de 3 kg de peso. En la radiografía de tórax se apreciaban infiltrados pulmonares bilaterales con algunas imágenes pseudonodulares mal definidas, de predominio en los lóbulos superiores. Ingresó en régimen de aislamiento respiratorio con sospecha inicial de tuberculosis, siendo las baciloscopias de esputo negativas. Tras comprobar en la TAC de tórax la existencia de múltiples opacidades nodulares pulmonares bilaterales (fig. 1A y C), la mayoría

de ellas cavitadas, se realizó broncoscopia que no mostró hallazgos patológicos en la revisión bilateral exhaustiva. Se llevó a cabo un estudio citológico de las muestras de lavado broncoalveolar, diagnosticándose de adenocarcinoma de pulmón con patrón micropapilar. La delección del exón 19 fue positiva, mientras que el resto de las mutaciones estudiadas fueron negativas (L858R, T790M, G719A/C/S, exón 20, S768I y L861Q, ALK y ROS1). El paciente comenzó tratamiento con gefitinib, con buena respuesta clinicoradiológica a los 4 meses (fig. 1 B y D).

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente de cáncer de pulmón. En 2011 se publicó una nueva y necesaria clasificación de adenocarcinoma atendiendo a patrones distintos, con un pronóstico y manejo diferentes, tras un consenso en el cual participaron neumólogos, cirujanos torácicos, oncólogos, patólogos, biólogos moleculares y radiólogos¹. En los años sucesivos se han ido introduciendo algunos cambios en esta clasificación, atendiendo a rasgos genéticos y de biología molecular. En la última revisión de la clasificación del adenocarcinoma pulmonar realizada en 2015 se distinguen 2 grupos: lesiones preinvasivas (hiperplasia adenomatosa atípica y adenocarcinoma in situ) y lesiones invasivas (adenocarcinoma mínimamente invasivo y adenocarcinoma invasivo)^{2,3}.

El espectro de manifestaciones radiológicas del adenocarcinoma de pulmón es muy variable, desde lesiones subsólidas o sólidas a consolidaciones y masas que generalmente muestran una adecuada

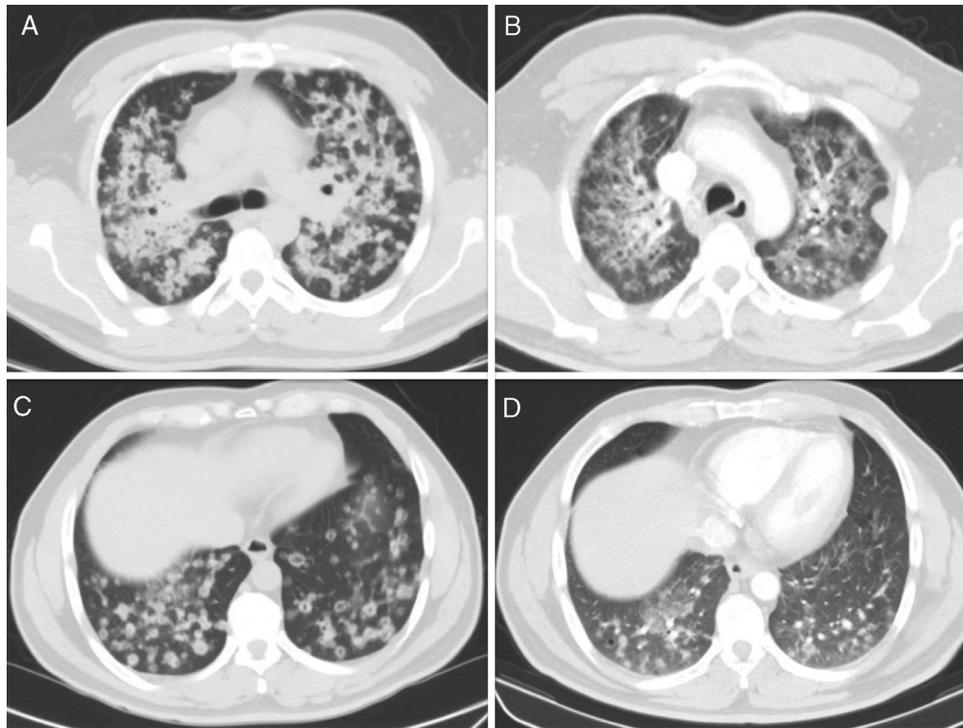


Figura 1. Cortes de tomografía axial computarizada antes (A y C) y 4 meses después de iniciar el tratamiento (B y D).

correlación con la histología y el pronóstico, de ahí la importancia del papel del radiólogo. Para la detección y la caracterización de los nódulos pulmonares ha sido determinante el uso de la TAC multidelector de alta resolución en lugar de la TAC helicoidal convencional (con una colimación más gruesa)⁴.

El adenocarcinoma invasivo representa el 70% de los adenocarcinomas de pulmón resecaos y se define por la presencia de un componente invasivo mayor de 5 mm. Histológicamente suelen ser heterogéneos, con patrones mixtos (acinar, papilar, micropapilar, lepidico y sólido), y reciben el nombre del componente que predomina. Algunos subtipos están asociados con un pronóstico específico. Por ejemplo, el adenocarcinoma con componente lepidico predominante tiene mejor pronóstico. Por el contrario, la presencia de componente micropapilar empeora la supervivencia. Por ello, el adenocarcinoma con patrón micropapilar ha suscitado últimamente mucho interés, sobre todo debido a su elevada capacidad de recurrencia y metástasis. Es más común en varones y no fumadores, y asocia con mayor frecuencia que otros subtipos histológicos invasión linfática y pleural, y adenopatías metastásicas.

Los hallazgos radiológicos típicos en los adenocarcinomas invasivos son lesiones nodulares sólidas o mixtas (con componente sólido y parte en vidrio deslustrado), siendo menos frecuentes los nódulos puramente en vidrio deslustrado. Además, es bastante relevante cuantificar el tamaño de la parte sólida, de manera que si es mayor de 9 mm tiene una especificidad del 100% para hacer un diagnóstico de adenocarcinoma invasivo, mientras que un tamaño de 3-5 mm lo hace menos probable. Este concepto parece que está ganando importancia y en futuras clasificaciones se tendrá más en cuenta el tamaño de la parte sólida que el tamaño global del nódulo como criterio para estadificar el T del TNM^{5,6}. Otra cuestión a tener en cuenta para diferenciar lesiones preinvasivas de invasivas es el diámetro transversal mayor del nódulo en ventana de pulmón^{4,6}.

En cuanto al tratamiento, recientes avances están permitiendo un enfoque más específico. Estos progresos vienen de la mano de un grupo de fármacos cuya diana terapéutica es el receptor del factor

de crecimiento epidérmico o EGFR (por sus siglas en inglés) y que se denominan genéricamente inhibidores de la tirosina cinasa, tales como erlotinib y gefitinib para la primera línea de tratamiento, o afatinib para la segunda línea cuando la primera falla o hay recaídas. Actualmente se sabe que una buena respuesta a estos fármacos se da con mayor probabilidad en aquellos pacientes que tienen una mutación activadora en el gen EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del L858R)⁷.

Nuestro caso ofrece peculiaridades al tratarse de una presentación radiológica infrecuente. Por ello, consideramos que el adenocarcinoma de pulmón ha de incluirse en el diagnóstico diferencial de este patrón radiológico.

Bibliografía

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244-85.
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1243-60.
3. Borczuk AC. Prognostic considerations of the new World Health Organization classification of lung adenocarcinoma. *Eur Respir Rev.* 2016;25:364-71.
4. Cohen JG, Reymond E, Jankowski A, Brambilla E, Arbib F, Lantuejoul S, et al. Lung adenocarcinomas: Correlation of computed tomography and pathology findings. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97:955-63.
5. Gao F, Li M, Sun Y, Xiao L, Hua Y. Diagnostic value of contrast-enhanced CT scans in identifying lung adenocarcinomas manifesting as GGNs (ground glass nodules). *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7742.
6. Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, Franklin WA, Nicholson AG, Travis WD, et al. The IASLC lung cancer staging project: Background data and proposals for the application of TNM staging rules to lung cancer presenting as multiple nodules with ground glass or lepidic features or a pneumonic type of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol.* 2016;11:666-80.
7. Chalela R, Curull V, Enríquez C, Pijuan L, Bellosillo B, Gea J. Lung adenocarcinoma: From molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis.* 2017;9:2142-58.

María Montes Ruiz-Cabello^a, Emilio Guirao Arrabal^{b,*},
Manuel Gallardo Medina^a y David Vinuesa García^c

^a Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^c Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilio.guirao@gmail.com (E. Guirao Arrabal).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.05.013>

0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Deterioro clínico por *Exophiala dermatitidis* en un paciente con fibrosis quística



Clinical Deterioration Due to *Exophiala Dermatitidis* in a Patient with Cystic Fibrosis

Estimado Director:

En los últimos años se ha descrito un incremento de los aislamientos respiratorios de *Exophiala dermatitidis* en pacientes con fibrosis quística (FQ). Presentamos un caso de FQ con infección bronquial crónica por *E. dermatitidis*.

Se trata de una paciente de 21 años con diagnóstico de FQ desde los 3 meses de edad con genotipo F508del/3849+1G>A. En la tomografía computarizada de tórax se identificaban múltiples bronquiectasias cilíndricas, quísticas y arrosariadas en ambos pulmones. En la espirometría mostraba una obstrucción pulmonar moderada-grave con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) de 1.680 ml (53% del predicho). Presentaba insuficiencia pancreática e infección bronquial intermitente por *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina, *Pseudomonas aeruginosa* y *Achromobacter xylosoxidans*. La paciente había sufrido descenso de la función pulmonar, y en la microbiología de esputo en los últimos años únicamente se aislaba *E. dermatitidis*. Ante el deterioro clínico y la ausencia de crecimiento bacteriano se realizó una broncoscopia con broncoaspirado (BAS) y lavado broncoalveolar (LBA). La siembra se realizó de forma cuantitativa en medios selectivos, en agar Sabouraud y en agar sangre, los cuales se incubaron durante 5 días. Para la identificación de los distintos patógenos se utilizó espectrometría de masas MALDI-TOF. Tanto en el LBA como en el BAS, creció *E. dermatitidis*, y se testó sensibilidad antibiótica con anfotericina B y voriconazol mediante el método de Etest[®], obteniéndose unos valores de CMI de 0,1 y 0,023, respectivamente. Se inició tratamiento con voriconazol vía oral 300 mg/12 h, pero por efectos adversos (alucinaciones y alteración del perfil hepático) se bajó la dosis hasta la máxima tolerable a 100 mg/12 h. Durante el seguimiento ha presentado importante mejoría clínica y descenso de las exacerbaciones, aunque ha persistido el aislamiento del hongo.

En pacientes FQ la prevalencia de la levadura *E. dermatitidis* varía entre el 2 al 15%¹. Esto puede ser debido a la falta de estandarización de los procedimientos de detección en las muestras de esputo. *E. dermatitidis* es un hongo oportunista de crecimiento lento, no es ubicuo, por lo que no suele ser un contaminante frecuente en los laboratorios de microbiología. Especialmente se aísla en pacientes con FQ por lo que el aislamiento en un paciente no-FQ ha de llevar a sospecharla².

Fue descrito por primera vez en 1990³, y desde entonces se han ido publicando algunos casos. En 2010 se describió el primer caso de esputo pigmentado cuyos flecos negros se atribuyeron a las hifas del hongo⁴. En 2017, Grenouillet et al. publicaron 2 casos de

pacientes con bronquiectasias persistentes y colonización crónica por *E. dermatitidis*, que llevó al diagnóstico de FQ².

Para el diagnóstico definitivo de este hongo, es imprescindible realizar cultivos de la muestra en agar Sabouraud, incubando a temperatura ambiente o a 30 °C, y obtener repetidos aislamientos. Los cultivos deben observarse durante 3-4 semanas, aunque normalmente se detectan colonias en menos de 7 días⁵. Las colonias son pequeñas al principio, y con el tiempo aumentan de tamaño y adquieren un color negro oliváceo intenso o marrón oscuro característico (fig. 1). Sin embargo, el aislamiento en ocasiones es complicado, y el uso de medios de cultivo apropiados como agar eritritol-cloranfenicol (ECA) puede aumentar su tasa de recuperación⁶. Las técnicas moleculares (LAMP o hibridación reversa) pueden ser alternativas potentes a los medios de cultivos, aumentando su porcentaje de detección en muestras de esputo⁶.

En pacientes con FQ el aislamiento de *E. dermatitidis* de forma crónica o intermitente, generalmente se presenta sin ninguna repercusión clínica, aunque hay casos como el de una niña con FQ que presentó síntomas de disnea debido a una neumonía por *E. dermatitidis*⁷. Así mismo, existen 2 estudios prospectivos sobre una cohorte sueca de 98 pacientes con FQ de más de 12 años de edad, en donde *E. dermatitidis* o niveles séricos elevados de IgG contra *E. dermatitidis* se asociaron con insuficiencia pancreática, colonización más frecuente por micobacterias no tuberculosas, aumento de los marcadores inflamatorios, requerimientos de tratamiento antibiótico vía intravenosa con mayor frecuencia y FEV₁ más bajo⁸. Aunque el impacto clínico de este patógeno es aún una cuestión pendiente de investigación, su presencia en las vías respiratorias debe ser objeto de vigilancia ya que

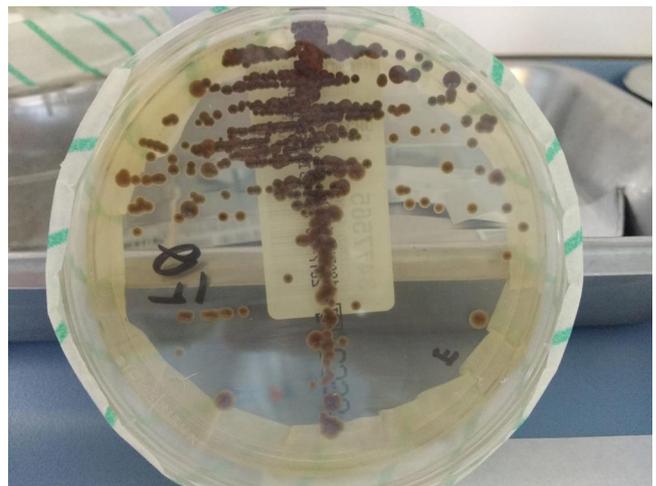


Figura 1. Colonias de *Exophiala dermatitidis* en placa de agar Sabouraud con cloranfenicol.