

# Síndrome general, aortitis, nódulos pulmonares y linfadenopatía: Una manifestación atípica

## *Constitutional syndrome, aortitis, pulmonary nodules and lymphadenopathy: An atypical manifestation*

Adrián Suárez Piñera<sup>1</sup>, Ariadna Helena Andrade Piña<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Santiago de Compostela.

### ABSTRACT

We present the case of a man who consulted for general syndrome. In complementary studies, pulmonary nodules, lymphadenopathy and extensive aortitis were observed. The differential diagnosis of a constitutional condition accompanied by pulmonary nodules and lymphadenopathy associated with extensive aortic inflammation is proposed, trying to elucidate whether it is the same clinical entity or the coexistence of two pathologies.

**Keyword:** General syndrome, pulmonary nodules, lymphadenopathy, aortitis.

### RESUMEN

Presentamos el caso de un hombre que consulta por síndrome general. En los estudios complementarios se objetivan nódulos pulmonares, adenopatías y una extensa aortitis. Se plantea el diagnóstico diferencial de un cuadro constitucional acompañado de nódulos pulmonares y adenopatías asociado a una extensa inflamación aórtica, intentando dilucidar si se trata de una misma entidad clínica o la coexistencia de dos patologías.

**Palabras clave:** Síndrome general, nódulos pulmonares, adenopatías, aortitis.

### INTRODUCCIÓN

Varón de 78 años, fumador de 15 cigarrillos/día (IPA 20), con antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, EPOC, flutter auricular, lupus discoide crónico y carcinoma urotelial, que fue tratado 11 años antes de la consulta actual con instilaciones intravesicales de bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Además, al poco tiempo de iniciar el tratamiento, tuvo una posible osteomielitis aguda esternal (residía habitualmente en Madrid y no se disponía de informes médicos). Recibía tratamiento con metformina, simvastatina, omeprazol y fluticasona/vilanterol.

Consultó en el servicio de urgencias por astenia, anorexia, pérdida de 15 kg de peso y alternancia del ritmo intestinal en los últimos 4 meses, sin otra sintomatología acompañante. En la exploración destacaba hábito asténico e IMC de 20.7, el resto fue normal. Los análisis de urgencias mostraron hemoglobina de 11,3 g/dL, creatinina de 1,6 mg/dL y proteína C-reactiva de 24,6 mg/L. En la radiografía de tórax se observaba un engrosamiento hilar derecho. La radiografía de abdomen y el ECG fueron normales. Con todo, se decidió el ingreso en Medicina Interna para continuar los estudios diagnósticos.

Durante la hospitalización se realizaron análisis completos (con glucosa, función renal, iones, urato, perfil hepático y lipídico, ferrocínica, proteinograma, fracciones de inmunoglobulinas, ANA, ANCA, básico de orina y sedimento urinario) que únicamente mostraron hemoglobina 10 g/dL, VSG 114 mm/h, PCR 13,1 mg/L y FR 257 UI/mL, siendo el resto normal. Las pruebas microbiológicas iniciales (serologías para virus hepatotropos, VIH, sífilis, IGRA, urocultivo, hemocultivos de incubación prolongada) fueron negativas, al igual que la sangre oculta en heces. Una TC de tórax, abdomen y pelvis demostró nódulos subpleurales en ambos lóbulos superiores pulmonares, adenopatías supradiaphragmáticas (milimétricas, a nivel mediastínico, subcarinal e hilar bilateral), hepatomegalia y una ectasia aneurismática de 33 mm de la aorta abdominal infrarrenal. Se realizó una PET-TC que mostró

actividad hipermetabólica en el trayecto vascular desde la raíz de la aorta hasta las arterias femorales, adenopatías supradiaphragmáticas (supraclaviculares izquierdas, mediastínicas, paratraqueales izquierdas, hiliares bilaterales y retrooculares izquierdas), lesiones de aspecto micronodular en los dos parénquimas pulmonares e hipermetabolismo con áreas de aspecto fibrocicatricial en ápex. Por último, se realizó una broncoscopia diagnóstica, con un estudio microbiológico completo que únicamente demostró el aislamiento de 100.000 UFC de *S. maltophilia* en el BAS y un estudio anatomo-patológico (citología del BAL, anatomía patológica de biopsia transbronquial, biopsia por ecoendoscopia sobre conglomerado adenopático subcarinal e inmunohistoquímica del mismo) que fue negativo para malignidad y solo observó celularidad linfocitaria, edema, extravasación hemática y metaplasia escamosa superficial.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como primera aproximación hacemos un diagnóstico sindrómico: tenemos un paciente con síndrome general y hepatomegalia, anemia normocítica de perfil inflamatorio y un deterioro agudo de la función renal asociado a 3 hallazgos relevantes de donde partimos para articular el diagnóstico diferencial: adenopatías, nódulos pulmonares e inflamación de grandes vasos (vasculitis aórtica).

En primer lugar, la presencia de este cuadro con nódulos pulmonares, adenopatías y hepatomegalia en un paciente fumador obliga a sospechar una neoplasia tanto hematológica como de órgano sólido. Además, tiene un antecedente de neoplasia urotelial, en cuyo caso la presencia de una vasculitis de grandes vasos podría explicarse como un fenómeno paraneoplásico que, aunque ha sido descrito, es más habitual que se presente como una vasculitis de pequeño vaso principalmente cutánea. Esto se descarta razonablemente al obtener biop-

sias tanto transbronquial como la biopsia endobronquial de las adenopatías negativas para malignidad, con un inmunofenotipo también negativo para neoplasia hematológica. Otro escenario poco frecuente que hemos de considerar, dada la afectación aórtica, es la enfermedad de Erdheim-Chester, una histiocitosis maligna en la que puede ocurrir una periaortitis asociada a adenopatías y afectación pulmonar. Sin embargo, esta afectación suele ser de un patrón intersticial (no nódulos) y acompañarse de afectación ósea (lesiones osteoescleróticas), cutáneas, u otros órganos como SNC por su afectación multisistémica, que no están presentes en este paciente y la biopsia adenopática no es compatible, por lo que descartamos esta posibilidad.

La siguiente consideración ha sido la etiología infecciosa: en cuadros clínicos con síndrome general y una presentación más larvada y subaguda pensamos en endocarditis infecciosa (EI) subagudas (en este caso causas de EI con hemocultivos negativos), tuberculosis y otras infecciones atípicas. Si bien la EI derecha puede producir nódulos pulmonares y fenómenos inespecíficos autoinmunes (FR positivo), no explicaría la vasculitis de grandes vasos (la vasculitis descrita en la EI es de pequeño o mediano vaso), además tampoco justificaría las adenopatías, no hay presencia de otros fenómenos embólicos y no hay antecedentes de riesgo para una EI derecha, con lo cual, si bien es cierto que en el estudio de este paciente podría incluirse la realización de un ecocardiograma y serologías de algunos gérmenes causantes de EI con cultivo negativo (*Coxiella burnetii*, *Bartonella spp*, *Chlamydia spp*, *Legionella spp*, *Mycoplasma* y *Bruceella*), consideramos poco probable esta entidad.

La tuberculosis es una causa probable en el contexto de nódulos pulmonares, adenopatías y hepatomegalia, sin embargo, el BAL y BAS tienen BAAR, cultivos y PCR negativos para *Mycobacterium tuberculosis*, la biopsia de las adenopatías no muestra granulomas necrotizantes ni hay hallazgos de calcificación o necrosis que son habituales en tuberculosis. Por otro lado, el IGRA es negativo que, si bien no lo descarta, no se espera un falso negativo ya que no es un paciente con inmunodepresión conocida. No obstante, pensamos en la posibilidad de otras infecciones por micobacterias no tuberculosas. Nuestro paciente tiene como antecedente haber recibido instilaciones intravesicales de BCG hace 10 años, y aunque la infección sistémica es más frecuente que se presente en los primeros 3 meses, está descrita esta afectación hasta 17 años después de la instilación presentándose entre el 1 a 5% de los pacientes<sup>1</sup>. Podría tratarse de una infección sistémica por BCG cuya presentación clínica incluye la afectación pulmonar nodular, adenopatías, hepatomegalia, incluso la presencia de aortitis, aunque bien es cierto que, en los casos revisados en la literatura, la aortitis por micobacterias incluida BCG suele ser focal y producir un aneurisma micótico más que una afectación lineal y difusa que hay en este paciente<sup>2,3</sup>. Otro aspecto es que el ensayo IGRA puede ser negativo en infección por otras micobacterias no tuberculosas ya que identifica la respuesta inmune celular de antígenos proteicos secretados por *M. tuberculosis* que no se comparte con el BCG. Añadiríamos otras muestras microbiológicas en el estudio de infección sistémica por micobacterias como: micobacterias en orina y la PCR de micobacterias en la muestra del ganglio.

En relación con otros gérmenes atípicos, hemos pensado en la posibilidad de una infección por *Coxiella burnetii*. La fiebre Q aguda podría explicar la afectación pulmonar, adenopatías y la hepatomegalia sin ictericia de este paciente. Sin embargo, la aortitis, que está bien descrita en la fiebre Q, suele ser una forma persistente (crónica) de esta

infección, con lo que habría que sugerir la coexistencia de una fiebre Q aguda con síntomas más típicos de formas persistentes; además esta aortitis suele ser una afectación focal/aneurismática y no extensa y lineal de la aorta. Pese a esto, una explicación podría ser la concomitancia de una fiebre Q con una vasculitis de grandes vasos secundaria al proceso infeccioso como ha sido descrito en algunos casos publicados en la literatura<sup>4,5</sup>. Sin lugar a duda, solicitaríamos una serología de este germen. Otras causas infecciosas atípicas mucho menos probables, pero que invitan a su discusión por ser causantes de aortitis son: la sífilis, que, en su forma terciaria, además de aortitis puede presentarse con adenopatías y afectación hepática, pero no explicaría la afectación pulmonar, ni se acompaña en este paciente de otros síntomas típicos y la serología es negativa. La brucelosis, causante más bien de una endarteritis focal que podría acompañar adenopatías, nódulos pulmonares y hepatomegalia, pero este caso la ausencia de fiebre y artralgiás no apunta esta entidad, tampoco estamos en un entorno epidemiológico muy sugerente, pero su sospecha podría justificar la solicitud de una serología. Y finalmente, la enfermedad de Whipple, a favor de ella, la infección por *Tropheryma whippelii* puede incluir la presencia de adenopatías además de una aortitis extensa inflamatoria, pero no explicaría esta afectación pulmonar (puede producir enfermedad intersticial o derrame pleural). Este paciente tampoco presenta síndrome malabsortivo típico ni afectación articular o de SNC, por lo que consideramos otras opciones mucho más probables.

Por otra parte, está la posibilidad de una enfermedad autoinmune o autoinflamatoria sistémica. En primer lugar, ante esta extensa inflamación vascular aórtica que se capta en grandes vasos en la PET-TC, nuestra primera sospecha ha sido la posibilidad de una vasculitis de grandes vasos, sobre todo de la arteritis de células gigantes (ACG), aunque este paciente no tiene síntomas craneales, esta puede presentarse sólo con síntomas sistémicos del 30 al 70% de los pacientes (un fenotipo más común en jóvenes), no obstante una ACG no explicaría por sí misma el resto de la clínica, sobre todo las adenopatías y nódulos pulmonares.

Otra posibilidad es que no estemos ante una entidad única sino ante la coexistencia o síndrome de superposición (*overlap*) de una ACG asociada a vasculitis-ANCA de pequeño vaso<sup>6</sup>, que podría justificar la asociación de nódulos pulmonares. No obstante, esta posibilidad es menos probable en cuanto la biopsia transbronquial no muestra datos de alveolitis o vasculitis. Nos ayudaría a completar la información la presencia o no de un sedimento "activo", ANCA y la biopsia algún nódulo pulmonar. Es interesante recordar que varias entidades tanto infecciosas como inflamatorias pueden "imitar" a las ACG como hemos descrito con las micobacterias y la *Coxiella*<sup>7</sup>. En última instancia, la sarcoidosis sistémica con afectación pulmonar, adenopatías y hepatomegalia, aunque en principio no explicaría la aortitis, hay casos publicados de vasculitis sarcoide-aortitis (TAK-like) similar a la enfermedad de Takayasu<sup>8</sup>, pero en la biopsia no se evidencian granulomas no necrotizantes y además, tomando en cuenta que la sarcoidosis es una posibilidad de muchos procesos sistémicos como este y que el diagnóstico es de exclusión, consideramos más plausibles otras entidades descritas previamente.

Finalmente, dentro de otras causas misceláneas, hemos distinguido a la enfermedad por IgG4. Pensamos en esta posibilidad por la aortitis, las adenopatías y la afectación pulmonar, sin embargo, no es la presentación habitual de esta rara entidad, el paciente no tiene otra afec-

tación de órganos (pseudotumor, afectación biliopancreática, glandular) y además en inmunofenotipo y la biopsia no son compatibles, por lo que también desechamos esta opción diagnóstica.

Tras discernir sobre todo el diagnóstico diferencial descrito, sugerimos dos posibilidades diagnósticas principales:

1. Una fiebre Q aguda con afectación aórtica o bien asociada a una vasculitis de células gigantes.
2. Una "BCGitis" con afectación aórtica o bien asociada a una vasculitis de células gigantes.

## RESOLUCIÓN DEL CASO

### Evolución clínica y pruebas realizadas durante el ingreso:

Durante la hospitalización presentó picos febriles diarios de predominio vespertino, entre 38.5-39°C, sin otra clínica acompañante. Varios análisis mostraron las alteraciones descritas previamente sin cambios, tres hemocultivos más y nuevas serologías (*Coxiella burnetii* y *Bartonella henselae*) fueron negativos. Finalmente, se obtuvieron los resultados del estudio para micobacterias en esputo y orina, con el aislamiento en orina de *M. bovis* (variante bacilo de Calmette-Guérin).

### Diagnóstico final y seguimiento ambulatorio:

Con los hallazgos clínicos, el aislamiento de BCG en orina y sus antecedentes personales, habiéndose descartado razonablemente otros procesos, se interpretó el cuadro como una infección diseminada por BCG con afectación posible pulmonar y de grandes vasos (aneurisma micótico)<sup>9</sup>. La BCGitis es un diagnóstico de exclusión, que no requiere aislamiento microbiológico, pero que debe estar apoyado por la respuesta al tratamiento antituberculoso. Nuestro paciente fue tratado con isoniacida, rifampicina y etambutol durante 2 meses e isoniacida más rifampicina hasta completar 6 meses<sup>10</sup>, con una respuesta clínica, serológica, microbiológica y de imagen completas, encontrándose asintomático y sin incidencias a los dos años de seguimiento. Además, se realizó un seguimiento estrecho para evaluar el solapamiento de enfermedades sistémicas, como vasculitis u otras infecciones, que pudieran justificar la afectación vascular tan difusa, pero tanto las serologías como las pruebas de imagen descartaron de forma repetida estas hipótesis. El aneurisma micótico es una manifestación muy rara y grave de la enfermedad, existiendo muy pocos casos descritos en la literatura<sup>11,12</sup>. El tratamiento estándar incluye cirugía abierta y antibioterapia, si bien en este caso se optó por un tratamiento más conservador, al tratarse de un paciente paucisintomático con poco riesgo de rotura aneurismática.<sup>2,13</sup>

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Pérez-Jacoite Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lumberras C, Tejido Á, San Juan R, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(17):236-54.
2. Coscas R, Arlet JB, Belhomme D, Fabiani JN, Pouchot J. Multiple mycotic aneurysms due to *Mycobacterium bovis* after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Vasc Surg*. 2009;50(5):1185-90.
3. Wolf YG, Wolf DG, Higginbottom PA, Dilley RB. Infection of a ruptured aortic aneurysm and an aortic graft with bacille Calmette-Guérin after intravesical administration for bladder cancer. *J Vasc Surg*. 1995;22(1):80-4.
4. Baziaka F, Karaiskos I, Galani L, Barmpouti E, Konstantinidis S, Kitas G, et al. Large vessel vasculitis in a patient with acute Q-fever: A case report. *IDCases*. 2014;1(3):56-9.
5. Sarra E, Mylonas CC, Tsekos G, Chochlakis D, Psaroulaki A, Chini M. Giant cell arteritis associated with acute Q fever - A case report. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2022;28(8):1177-9.
6. Coattreac Y, Muller YD, Spoerl D, Lobrinus JA, Seebach JD. Prevalence of large vessel vasculitis in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2021;41(12):2147-56.
7. Ramon A, Greigert H, Ornetti P, Bonnotte B, Samson M. Mimickers of Large Vessel Giant Cell Arteritis. *J Clin Med*. 2022;11(3):495.
8. Fernandes SR, Singens BH, Hoffman GS. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30(1):33-46.
9. Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, Furgeson S, Boktour MR, Septimus EJ, et al. Spectrum of bacille Calmette-Guérin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003;36(2):140-8.
10. Marques M, Vazquez D, Sousa S, Mesquita G, Duarte M, Ferreira R. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection with pulmonary and renal involvement: A rare complication of BCG immunotherapy. A case report and narrative review. *Pulmonology*. 2020;26(6):346-52.
11. Palmier M, Monnot A, Tenière T, Cohen Q, Plissonnier D. Mycotic arterial aneurysm secondary to BCG intravesical instillation: A review. *J Med Vasc*. 2022;47(2):94-105.
12. Kamphuis JT, Buiting AG, Miséré JF, van Berge Henegouwen DP, van Soolingen D, Rensma PL. BCG immunotherapy: be cautious of granulomas. Disseminated BCG infection and mycotic aneurysm as late complications of intravesical BCG instillations. *Neth J Med*. 2001;58(2):71-5.
13. Harding GEJ, Lawlor DK. Ruptured mycotic abdominal aortic aneurysm secondary to *Mycobacterium bovis* after intravesical treatment with bacillus Calmette-Guérin. *J Vasc Surg*. 2007;46(1):131-4.