

Aspergilosis invasiva: Reporte de un caso y revisión de literatura

Invasive aspergillosis: a case report and literature review.

Nicolás Sabillón V.,* Héctor Santiago Antúnez+
Rodrigo Martín Berríos+

RESUMEN. La aspergilosis invasiva es una enfermedad infecciosa producida por un hongo del género *Aspergillus*. La infección se adquiere generalmente por vía respiratoria al inhalar las esporas que se encuentran en altas concentraciones en el aire, el suelo y sobre todo en la materia orgánica en descomposición. El diagnóstico es difícil realizarlo, por tanto el tratamiento muchas veces se instaura de manera tardía; una vez instaurada la infección el pronóstico es muy malo. Se presenta el caso de un paciente masculino de 9 años de edad, con desnutrición severa y pancitopenia, atendido en el Hospital Materno Infantil de Tegucigalpa, a quien en la autopsia se le demostró aspergilosis invasiva. No se encontró publicaciones locales sobre este tema.

Palabras claves: *Aspergilosis. Aspergilosis invasiva. Aspergillus sp.,*

ABSTRACT. Invasive aspergilosis is an infectious disease caused by a fungus that belong to genus *Aspergillus*. The infection is generally acquired by inhalation of conidia which are found in high concentration in the air, soil and decomposed organic material. Its diagnosis is difficult, therefore the specific treatment is delayed and once the patient has the infection the prognosis is poor. Here we present a case of a nine-year

old boy with severe malnutrition and pancitopenia, who was evaluated at the Hospital Materno Infantil in Tegucigalpa, whose autopsy was performed revealing invasive aspergillosis. We did not find local reports on this topic.

Keywords: *Aspergillosis. Invasive aspergillosis. Aspergillus sp*

INTRODUCCIÓN

La aspergilosis invasiva es una enfermedad infecciosa producida por un hongo del género *Aspergillus*. El género incluye 185 especies de las cuales 20 han sido reportadas como patógenos. En el humano *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus* son responsables del 90% de las infecciones.¹ La exposición al hongo suele ser frecuente, pero la enfermedad es rara, observándose más bien en pacientes inmunosupresos.²

La infección se adquiere generalmente por vía respiratoria al inhalar las esporas que se encuentran en altas concentraciones en el aire, el suelo y sobre todo en la materia orgánica en descomposición³. Clínicamente se han descrito tres síndromes: a- Síndrome de hipersensibilidad (atópica, alveolitis alérgica y aspergilosis broncopulmonar alérgica), b-Síndrome no invasivo (otomicosis, sinusitis, aspergiloma) y c- Síndrome invasivo (aspergilosis pulmonar, ocular y endocarditis). En esta última, posterior a la inhala-

* Patólogo. Profesor Titular III. Departamento de Patología. UNAH.

+ Médico Residente de Anatomía Patológica. UNAH.

Dirigir correspondencia a: nsabillon2002@yahoo.es

ción de los conidios, hay germinación de los mismos, ya que no son destruidos por los macrófagos alveolares, lo anterior da lugar a la producción de hifas con capacidad de invadir la pared de los vasos sanguíneos produciendo trombosis, infarto y necrosis. Se puede desarrollar enfermedad invasora como un proceso neumónico agudo con o sin diseminación; desde los pulmones la enfermedad se puede propagar al aparato gastrointestinal, riñón, hígado, cerebro u otros órganos y producir abscesos y lesiones necróticas. Sin tratamiento oportuno el pronóstico de los pacientes con aspergilosis invasiva es pobre⁴.

Se presenta un caso de aspergilosis invasiva, diagnosticado por autopsia, en niño de 9 años de edad, atendido en el Hospital Materno Infantil de Tegucigalpa.

PRESENTACION DEL CASO

El niño de 9 años de edad, procedente de Santa Bárbara, ingresó el 2 de febrero del 2004 y falleció el 12 de febrero (10 días intrahospitalarios). Sus familiares refirieron una historia de doce días de evolución de presentar fiebre alta, continua; ocho días de tos seca, astenia, adinamia, hipoxia y palidez generalizada progresiva. Refirieron que tres días antes de su ingreso el paciente presentó dificultad respiratoria y edema de miembros inferiores, ascendente. No se obtuvieron otros antecedentes patológicos. Al examen físico del ingreso se encontró al paciente taquicárdico con frecuencia cardíaca de 140 /min, taquipneico con frecuencia respiratoria de 44 /min, con tinte icterico. Se auscultó un soplo cardíaco G II/VI. En Abdomen se detectó

dolor abdominal generalizado, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia. Además, edema de miembros inferiores y petequias generalizadas. Ingresó con diagnósticos de: 1. Cardiopatía hiperquinética, 2. Síndrome anémico, 3. Pancitopenia a investigar, 4. Hiperesplenismo, 5. Desnutrición Proteico-Calórica (DPC) grado III, 6. Síndrome mieloproliferativo 7. Leptospirosis. Durante su estancia intrahospitalaria además se consideró: insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda, lisis tumoral, crisis hemolítica, síndrome hepatorenal secundario a hepatitis fulminante, Coagulación Intravascular Diseminada, y encefalopatía metabólica. Los exámenes de laboratorio reportaron pancitopenia, hiperfosfatemia, hiperbilirrubinemia de predominio directo, hipoalbuminemia, elevación de la creatinina y de las enzimas hepáticas y tiempos de coagulación levemente prolongados. En el hemocultivo no hubo crecimiento de organismos patógenos. Las serologías para Leptospirosis y dengue y antígenos febriles fueron negativas. Otros cultivos como el de heces, orina fueron negativos. No se encontraron estudios radiológicos. El paciente se mantuvo en mal estado general, desarrolló agitación psicomotriz, mayor dificultad respiratoria e ictericia, equimosis y petequias; evolucionó de forma tórpida, falleciendo tras diez días de hospitalización. No se consideró aspergilosis como diagnóstico.

Hallazgos relevantes de la autopsia: Niño, desnutrido, icterico, con petequias y equimosis en miembros superiores e inferiores. **Pulmones:** aumentados de peso, con presencia de: 1. Infartos asociados a oclusión vascular por hifas de hongos, dispuestas en grupos, caracterizadas por ramificaciones en ángulo de 45 grados, compatibles con

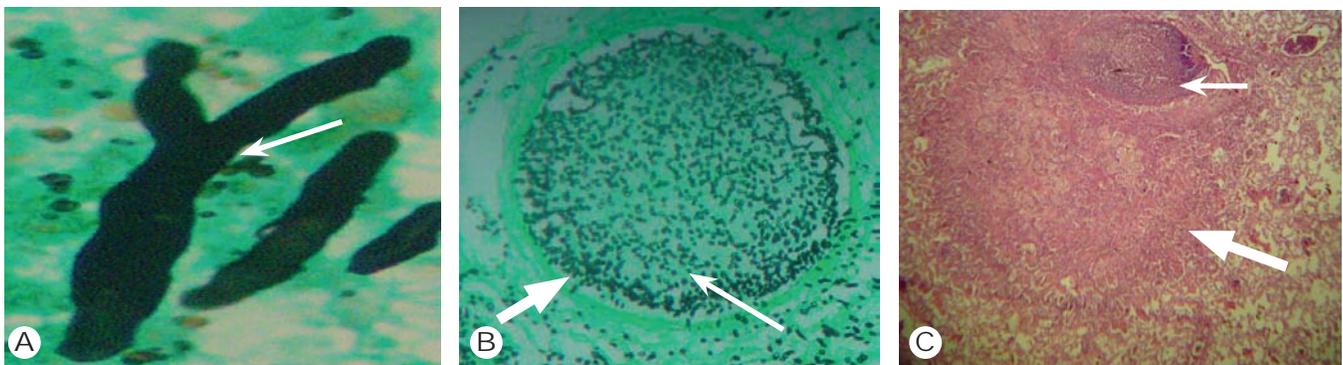


Figura No 1: A) Hifa de *Aspergillus* sp. Obsérvese la ramificación dicotómica en ángulo agudo (flecha). Tinción de Grocott. B) Corte transversal de vaso sanguíneo pulmonar que muestra en su interior múltiples hifas de *Aspergillus* sp (flecha delgada). La flecha gruesa señala la pared vascular. Tinción de Grocott. C) Histología de pulmón con vasculitis por múltiples hifas de *Aspergillus* sp (flecha delgada) con infarto adyacente (flecha gruesa). Tinción HE.

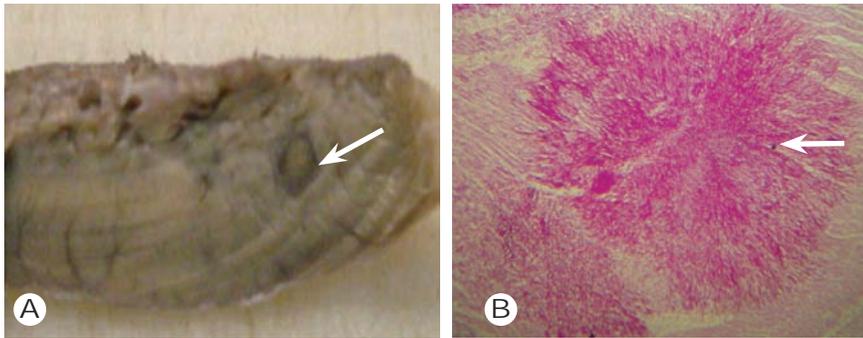


Figura 2. A) Corte macroscópico del corazón con absceso por *Aspergillus* sp. (flecha). B) Histología del absceso señalado en la figura 4. Todo lo rosado que señala la flecha son hifas de *Aspergillus* sp. Tinción PAS.

Aspergillus sp. (Figura No. 1 A-C) 2. Inflamación aguda y crónica severa asociada a presencia de abundantes hifas invadiendo el parénquima. 3. Hemorragia intraalveolar. **Corazón:** miocardio con área de infiltrado inflamatorio agudo y crónico con hifas de hongos de apariencia similar a las observadas en pulmones y degeneración de miocitos (figura No. 2 A,B). **Hígado:** aumentado de peso, con esteatosis severa y colestasis. Resto de los órganos sin alteraciones significativas.

Como causa inmediata de la muerte se determinó la presencia de miocarditis e insuficiencia respiratoria aguda secundaria a aspergilosis invasiva que ocasionó infartos, hemorragia e inflamación pulmonar aguda y crónica. Como causa básica de muerte se consideró: desnutrición proteico calórica Grado III.

DISCUSION

El *Aspergillus* es un hongo monomórfico descrito inicialmente por Micheli y Link en 1809. Recibió su nombre por la forma de sus cuerpos fructíferos que recuerda el aparato utilizado por los sacerdotes para esparcir el agua bendita (*aspergillum*).⁵ La aspergilosis invasiva es una enfermedad grave que afecta esencialmente a pacientes con una o varias de las siguientes condiciones: inmunodeprimidos congénitos o adquiridos, neutropénicos, trasplantados y sometidos a tratamientos prolongados con quimioterapia o corticoides. El grupo de riesgo más numeroso lo constituyen los enfermos hematológicos, con una prevalencia del 61% (Ref 6).

El órgano mas frecuentemente afectado es el pulmón (91%), mientras que la afectación cardiaca es rara⁷. En un

estudio realizado en 33 pacientes con VIH/SIDA y aspergilosis invasiva, solamente 2 (6%) presentaron afectación del corazón⁸; en otro estudio se encontró que de 11 casos con aspergilosis invasiva, 6 tuvieron afectación pulmonar y cardiaca.⁷

En el presente caso se encontró importante afectación pulmonar y cardiaca, por *aspergillus*, esta última muy probablemente se debió a diseminación hematogena del microorganismo desde el pulmón. La desnutrición proteico calórica, severa aunada a las alteraciones hematológicas (pancitopenia) fueron factores predisponentes muy importantes para adquirir la enfermedad. En la aspergilosis invasiva los neutrófilos juegan un papel muy importante, ya que son estos los responsables de eliminar los conidios y las hifas que escapan de la destrucción por los macrófagos (primera línea de defensa celular). Una característica importante del *Aspergillus* es la capacidad que tiene de producir diátesis hemorrágica, lo cual se considera es consecuencia de la presencia de enzimas elaboradas por este hongo,⁵ el paciente descrito cursó con petequias generalizadas.

El caso presentado se diagnosticó mediante la autopsia. Se ha descrito que el impacto de la aspergilosis invasiva radica en la estimación de que hasta un 30% de los casos ni se diagnostican ni se tratan, sino que son un hallazgo necrópsico.³ Lo anterior se relaciona con el hecho que las manifestaciones clínica se presentan en fases avanzadas y son inespecíficas, como en el presente caso, además que el diagnóstico laboratorial es difícil porque las pruebas microbiológicas que se vienen utilizando tradicionalmente resultan deficientes. Las muestras accesibles podrían permitir establecer el diagnóstico por cultivo, pero este, por si solo, tiene el inconveniente de no diferenciar fehacientemente entre colonización, invasión y contaminación⁹. Los hemocultivos – como en el presente caso- son invariablemente negativos¹, por lo que generalmente no se instaura un tratamiento rápido y efectivo.

El caso presentado se diagnosticó mediante la autopsia. Se ha descrito que el impacto de la aspergilosis invasiva radica en la estimación de que hasta un 30% de los casos ni se diagnostican ni se tratan, sino que son un hallazgo necrópsico.³ Lo anterior se relaciona con el hecho que las manifestaciones clínica se presentan en fases avanzadas y son inespecíficas, como en el presente caso, además que el diagnóstico laboratorial es difícil porque las pruebas microbiológicas que se vienen utilizando tradicionalmente resultan deficientes. Las muestras accesibles podrían permitir establecer el diagnóstico por cultivo, pero este, por si solo, tiene el inconveniente de no diferenciar fehacientemente entre colonización, invasión y contaminación⁹. Los hemocultivos – como en el presente caso- son invariablemente negativos¹, por lo que generalmente no se instaura un tratamiento rápido y efectivo.

Para diagnosticar mejor esta enfermedad se sugiere basarse en dos puntos: 1. Identificar a los pacientes con riesgo elevado y 2. Mejorar las pruebas diagnósticas disponibles. Respecto al primer punto es básico estratificar a la población por grupos de riesgo siguiendo los criterios de Prenti-

ce: se consideran de alto riesgo para aspergilosis invasora: 1. La neutropenia (menor de 100 neutrófilos/mm³ por mas de tres semanas o menos de 500 neutrófilos/mm³ por mas de cinco semanas), 2. La colonización por *Cándida tropicalis* en receptores de trasplantes de médula ósea alogénicos 3. La existencia de enfermedad del injerto contra el huésped. 4. El uso de corticosteroides (mayor de 2 mg/kg más de dos semanas o mayor de 1 mg/kg con neutropenia). 5. Altas dosis administradas de arabinósido de citosina o fludarabina. El presente caso adolecía de desnutrición severa y pancitopenia, la cual no podía explicarse por invasión micótica a medula ósea ya que no se encontró tal hallazgo en la misma.

Respecto al segundo punto, puesto que los procedimientos microbiológicos tradicionales para diagnosticar aspergilosis invasiva son tardíos, se han desarrollado una serie de marcadores de enfermedad invasiva por *Aspergillus* sp, que permiten establecer el diagnóstico de forma precoz y así tener la posibilidad de instaurar un tratamiento anticipado que disminuya la mortalidad³, entre estos se menciona el antígeno galactomanano, el cual se considera el principal exoantígeno liberado por el *aspergillus* durante la invasión tisular⁹. El diagnóstico definitivo se obtiene por la biopsia y cultivo del tejido. La observación microscópica de las hifas en el tejido requiere la utilización de tinciones especiales como Grocott, que tiñe las hifas de color negro y la coloración de PAS que las tiñe de color rosado. Sin embargo el mal estado general del paciente no permite en muchas ocasiones utilizar métodos diagnósticos invasivos.

La mortalidad global por esta enfermedad es alrededor del 80 %, (Ref No. 10). Se ha descrito que la muerte pue-

de ocurrir en un lapso de 1 a 2 semanas⁵. El caso que se presenta estuvo 10 días intrahospitalarios, teniendo una evolución tórpida y fatal.

REFERENCIAS

1. Montejo M. Infección invasora por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos en enfermos con trasplante de órgano sólido. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 9–12.
2. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16 edic. Mc Graw Hill. 2005.
3. Pazos Pacheco C. Diagnóstico de las micosis invasoras. Detección de antígeno de galactomanano. *Rev Esp Quimioterap* 2004; 17: 79 – 82.
4. Brooks GE, Butel JS, Morse SA. *Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg*. 18 edic. Editorial Manual Moderno. 2005.
5. Rippon JW. *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. 3er. ed. Saunder Co. 1988.
6. Saballs B, López Colomé JL, Cobos JG, Knobel H. Tratamiento de la aspergilosis invasiva. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: S93 – S96.
7. Xie L, Gebre W, Szabo K, Lin JH. Cardiac Aspergillosis in Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome. A Case Report and Review of the Literature. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 511 – 515.
8. Lotholary O, Meyohas MC, Du pont B, et al. Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of 33 cases. *Am J Med* 1993; 95:177-187.
9. del Palacio A, Cuétara MS, Pontón J. La aspergilosis invasora. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 77–78.
10. Meersseman W, Wilmer A. Invasive aspergillosis in a medical ICU: the spectrum of disease in 89 nonhaematology patients. 2004; 8 (suppl 1): 228.