

# ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA TRAS CORTICOTERAPIA DE CORTA DURACION. PRESENTACION DE DOS CASOS

F.Campos Rodríguez\*, I.Alfageme Michavila,\*A.Vargas Puerto,\*J. Fernández Borge,\*F.Muñoz Lucena\*, J. López Garrido(\$ ) y A.I. Aller García(&).

\* Sección de Neumología. (\$)Servicio de Anatomía Patológica.(&).Servicio de Microbiología Hospital Universitario deValme Sevilla.

## RESUMEN

Se presentan dos pacientes que desarrollaron una Aspergilosis pulmonar invasiva. El único factor de riesgo encontrado en estos pacientes fue el tratamiento durante un corto período de tiempo con corticoides. Ambos estaban diagnosticados de bronconeumopatía crónica obstructiva (EPOC) y la causa por la que recibieron los corticoides estaba relacionada con la EPOC en un caso y sin relación con la misma en el segundo. El diagnóstico de sospecha se hizo por las alteraciones radiográficas y se confirmó mediante cultivo de material obtenido de una punción pulmonar transtorácica en un caso y por el estudio de la necropsia en el otro. El tratamiento consistió en Anfotericina B e Itraconazol. La evolución fue favorable en un caso y fatal en el otro.

Palabras clave:

- Aspergillus.
- Corticosteroides.
- EPOC.
- Aspergilosis pulmonar invasiva.
- Inmunodepresión.

## SUMMARY

We present two patients with Invasive Aspergillosis of the lung (IAL). The only risk factor found in these patients was a short period with corticosteroid therapy. Both patients had previous chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the cause for the corticosteroid therapy was related with the COPD in a patient and without relation in the remaining. Initial diagnosis of IAL was performed by the radiographic alterations and a definitive diagnosis was done by demonstration of Aspergillus in both culture and Immunosuppression.microscopic examination of specimen from Invasive aspergillosis transthoracic needle aspiration in a patient and from postmortem examination in the remaining. Treatment was amphotericin B and itraconazole. Clinical outcome was favorable in a case and fatal in the remaining.

Key words:

- Aspergillus.
- Corticosteroid.
- Chronic obstructive pulmonary disease.
- Immunosuppression.
- Invasive aspergillosis.

## INTRODUCCION

La Aspergilosis pulmonar invasiva (API) es unamiosis oportunista caracterizada por infección pulmonar aguda o subaguda por *Aspergillus*, cuyas hifas invaden y se diseminan rápidamente por el parénquima, con afectación vascular y tendencia a producir focos a distancia por vía hematogena<sup>(1)</sup>. Es una complicación de la inmunosupresión (generalmente después de trasplante renal o tratamiento inmunosupresor por neoplasias), pacientes con granulocitopenia y pacientes en tratamiento esteroideo. Los corticoides, provocan inmunosupresión y favorecen el desarrollo de infecciones oportunistas. Entre estas, destacan las debidas a hongos, como los del género *aspergillus* o *cándida*, que pueden cursar de forma fulminante, a pesar del tratamiento antifúngico<sup>(2,3,4)</sup>.

Presentamos dos casos de Aspergilosis pulmonar invasiva (API), cuyo único factor de riesgo fue el tratamiento esteroideo previo de corta duración.

### CASO 1

Varón de 75 años, que acudió al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital por un cuadro de 20 días de evolución, de disfonía, expectoración purulenta y dolor torácico. Había sido fumador de más de 40 cigarrillos al día en los últimos 30 años y estaba diagnosticado de EPOC e Insuficiencia mitral moderada. Dos meses antes de la consulta había sido diagnosticado de púrpura trombopénica autoinmune, iniciando tratamiento con prednisona 100 mg/día durante 20 días, disminuyendo posteriormente 10 mg/semana hasta una dosis de 40 mg/día. En la exploración física destacaba una disminución global del murmullo vesicular con roncus y crepitantes bibasales. TA 120/70mm.Hg y temperatura (Tª) 37°C. Presentaba en el hemograma 12.000 leucocitos con 89% neutrófilos, 100.000 plaquetas y VSG de 77 mm. La gasometría arterial con FiO<sub>2</sub> de 0.21 era de PaO<sub>2</sub> 68 mm. Hg, PaCO<sub>2</sub> 43 mm. Hg y pH 7.40. El resto de parámetros bioquímicos estándar fueron normales, así como otras determinaciones como el proteinograma, los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos anticentrómero de los neutrófilos (ANCA). La Rx de tórax y el TAC torácico mostraban múltiples nódulos cavitados en ambos pulmones (Fig. 1). TAC de senos paranasales y renal normales. El mismo día del ingreso se realizó fibrobroncoscopia donde se apreciaron placas blanquecinas que afectaban a cuerdas vocales, traquea y bronquio principal derecho, asimismo se practicó una punción aspirado pulmonar (PAP) de uno de los nódulos cavitados con control de TAC.



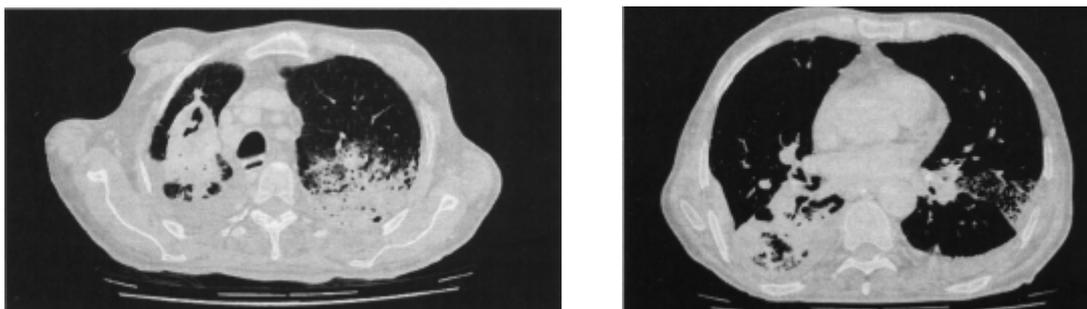
Fig.1. TAC de tórax correspondiente al paciente nº 1. Imagen cavitada periférica en el LSD.

Se inició tratamiento empírico intravenoso con cefotaxima, clindamicinay AnfotericinaB, a la vez que se disminuía la prednisona hasta 5 mg/día. Los hemocultivos, las baciloscopias y cultivos de Micobacterias en esputo y brocoaspirado (BAS) fueron negativos. Los cultivos de aerobios y anaerobios en las muestras de PAP fueron negativos. En los cultivos para hongos de esputo, BAS y PAP creció, tras 7 días de incubación, a 37°C y humedad

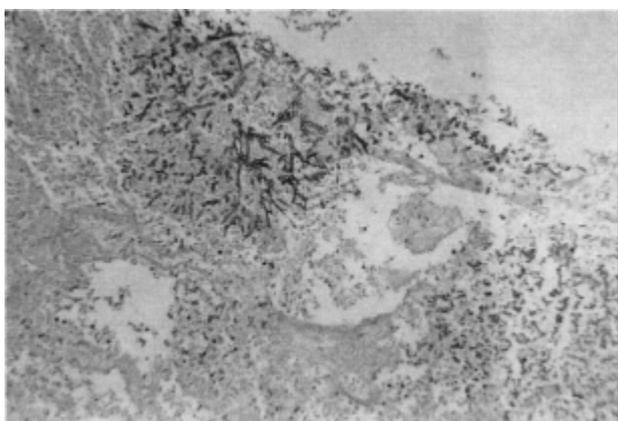
ambiente, en agar Saboureaud, *Aspergillus flavus*, y en el estudio anatomopatológico de la PAP se visualizaron hifas septadas. Hubo una lenta mejoría progresiva clínica y radiológica. Al llegar a la dosis de 1000 mg de Anfotericina B desarrollo insuficiencia cardíaca, renal, leucopenia y anemia, por lo que se sustituyó ésta por Itraconazol 200 mg/día desapareciendo los trastornos renales y hematológicos, y mejorando radiográficamente hasta la normalización en los siguientes 4 meses. El seguimiento del paciente en el año siguiente no mostró recaídas.

## CASO 2

Varón de 67 años que ingresó por fiebre, tos y expectoración purulenta. Era fumador importante y estaba diagnosticado de EPOC desde hacía años, con múltiples ingresos hospitalarios por este motivo. Dos meses antes de la consulta, estuvo ingresado en otro Hospital por una reagudización de su cuadro bronquial siendo tratado con broncodilatadores, antibióticos y metilprednisolona a dosis de 120 mg/día; desarrolló un episodio febril con un infiltrado radiológico en LSD que se trató como una neumonía nosocomial evolucionando clínicamente bien aunque sin desaparición completa de la lesión radiográfica; al alta se incluyó en su tratamiento metilprednisolona 40 mg/día. Al ingreso en nuestro Hospital se trataba de un paciente con T° 39°C, grave afectación del estado general, TA 100/60, cianosis central y taquipnea a 30 respiraciones/min. Existían crepitantes en la base derecha y en el vértice izquierdo. Tenía 35.000 leucocitos con 88% neutrófilos. La gasometría arterial con FiO<sub>2</sub> de 0.21 era PO<sub>2</sub> 51 mm. Hg, PCO<sub>2</sub> 52 mm. Hg y pH 7,37. En la Rx de tórax se apreciaba un infiltrado alveolar en LID y otro cavitado en LSI; en la TAC torácica se evidenciaban las mismas lesiones (Fig 2A y 2B). Una fibrobroncoscopia fue normal.



*Figs. 2A y 2B. TAC de tórax del paciente nº 2. Múltiples imágenes de condensación en ambos hemitórax, localizadas en LSD, LSI y LID, algunas de ellas cavitadas.*



*Fig. 3. (Grocott, x250). Invasión vascular en Aspergilosis. Hifas micóticas típicas septadas con ramificaciones dicotómicas en paredes y luces vasculares.*

La tinción de Gram, baciloscopia y cultivo para aerobios y anaerobios del BAS y del cepillo telescópico ocluido (CTO) fueron negativos. Se inició tratamiento con cefotaxima y tobramicina, al tercer día el paciente experimentó un empeoramiento de su insuficiencia respiratoria con progresión del infiltrado izquierdo siendo trasladado a la UCI donde se añadió de forma empírica tuberculostáticos, anfotericina B, y vancomicina. A pesar de ello falleció al séptimo día del ingreso. En la necropsia, se visualizó la presencia de hifas septadas, que infiltraban parénquima pulmonar y vasos, compatible con aspergilosis invasiva. (Fig 3) Los hemocultivos, cultivos de Micobacterias y cultivos de hongos del BAS y del CTO fueron negativos.

## DISCUSION

Los aspergillus producen distintos tipos de patología pulmonar. Pueden comportarse como saprófitos, producir hipersensibilidad o provocar una enfermedad invasiva, de curso fatal a pesar de un tratamiento correcto<sup>(3)</sup>. La aspergilosis pulmonar invasiva (API), suele afectar a pacientes inmunocomprometidos, con especial prevalencia en casos de mielosupresión, linforas, trasplantados, niños con enfermedad granulomatosa crónica o pacientes sometidos a quimioterapia<sup>(3-7)</sup>. Los corticoides han sido descritos como factor de riesgo en la API, sobre todo, usados a altas dosis y durante largos períodos de tiempo<sup>(3-8)</sup>. Sin embargo, también se está observando dicha predisposición en pacientes que reciben tratamientos cortos con estos fármacos<sup>(8)</sup>. En nuestros pacientes, el único factor de riesgo encontrado, fue la toma de dosis altas de corticoides durante un breve período de tiempo. Uno de nuestros pacientes recibió una dosis de 4.450 mg de prednisona en 60 días y el otro 4.800 mg de metilprednisolona durante un período de tiempo similar. El origen de la infección micótica es difícil de establecer, una posibilidad es la infección exógena por vía inhalatoria y la segunda es a partir de una colonización broncopulmonar previa, aunque en ninguno de nuestros pacientes disponíamos de un cultivo de esputo o BAS positivo para aspergillus que nos permitiera confirmar esta fuente de infección. Aunque la utilidad del tratamiento con corticoides está bien establecida en el asma bronquial, no ocurre lo mismo con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>(9)</sup>, no obstante, dicho tratamiento se utiliza cada vez con más frecuencia en esta patología, sin tener en cuenta los efectos secundarios que conllevan<sup>(9)</sup>. Estos, aparecen sobre todo con tratamientos prolongados y con dosis elevadas de corticoides<sup>(6,7)</sup>. Por tanto, hay que valorar el riesgo de una posible infección oportunista como complicación del tratamiento esteroideo incluso durante cortos intervalos de tiempo y evitarlos en aquellas patologías en que su utilidad no está plenamente demostrada.

El diagnóstico de API se basa en la demostración histopatológica de la invasión tisular por Aspergillus<sup>(10)</sup>. El aislamiento de Aspergillus en tejidos requiere la utilización de técnicas invasivas como biopsias pulmonares o punción aspirado pulmonar<sup>(11)</sup>. Las técnicas serológicas tienen poca utilidad en el diagnóstico de la API. La RX de tórax no es específica, pero la presencia de cavitaciones múltiples producidas por infartos, al invadir el Aspergillus los vasos pulmonares suelen sugerir la etiología<sup>(12)</sup>. Los hemocultivos suelen ser negativos y los cultivos de esputo además de inespecíficos, son negativos en un 65-90%<sup>(3,4)</sup>.

La API se asocia con una evolución fatal hasta en un 80% de los casos. En gran parte de los casos fatales se encuentra relación con el retraso en el inicio del tratamiento, generalmente por la falta de sospecha clínica de esta enfermedad<sup>(3,5)</sup>. En nuestros casos, la instauración precoz del tratamiento antifúngico dio lugar a la curación del enfermo, mientras que el retraso del mismo pudo influir en la evolución fatal del otro paciente. Por ello parece recomendable el inicio empírico de tratamiento antifúngico en pacientes previamente tratados con corticoides y que presentan una infección pulmonar de curso tórpido. La Anfotericina B es, actualmente, el tratamiento de elección de la API<sup>(3,12)</sup>. Su efecto depende de la dosis acumulada, que debe ser al menos de 1 gr. Sin embargo, este fármaco no es inocuo, presentando con cierta frecuencia toxicidad hematológica y renal. Las medidas adicionales encaminadas a evitar la aparición de toxicidad como la administración de gran cantidad de líquidos intravenosos o la utilización de preparados especiales como la Anfotericina liposomal no siempre están disponibles o es posible usarlas. Por todo ello los nuevos antimicóticos como el Itraconazol, que permite la administración por vía oral o inhalada podrían ser útiles en estas infecciones<sup>(11-13)</sup>. La dosis recomendada es de 200 a 600 mg/día y la duración óptima del tratamiento está aún por determinar. En nuestro caso se mantuvo hasta la práctica normalización de las lesiones Pulmonares.

En nuestra experiencia, la API debe ser sospechada en pacientes con antecedentes de tratamiento corticoideo, incluso por corto período de tiempo, que presenten infecciones pulmonares de curso tórpido o que no respondan a un tratamiento antibiótico estándar, en ausencia de otras complicaciones.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Pennington JE. Opportunistic fungal pneumonias: Aspergillus, Mucor, candida, Torulosis. En Pennington JE Ed. respiratory infections: Diagnosis and Management. New York. Raven Press, 1988; 443-456.
2. Pennington JE. Aspergillus lung disease. Med Clin North Am 1980;64: 475-490.
3. Fisher BD, Armstrong D, Yu B, Gold JWM. Invasive aspergillosis: Progress in early diagnosis and treatment. Am J Med 1981;71: 571-577.
4. Wiest PM, Flanigan T, Salata RA, Shlaes DM, Katzman M.3.Serious infectious complications of corticosteroid therapy for COPD. Chest 1989;95:1180-1184.
5. Weiland D, Ferguson RM, Peterson PK, et al. Aspergillosis in 25 renal trasplant patients. Ann Surg 1983; 198:622-629.
6. Gustaffson TL, Schaffner W, Lavelly GB, et al. Invasive aspergillosis in renal trasplant recipients: Correlation with corticosteroid therapy. J Infect Dis 1983; 148:230-238.
7. Matthay RA, Greene WH. Infecciones pulmonares en pacientes con deficiencia inmune. Med Clin North Am 1980; 64: 529-551.
8. Crean JM, Niederman MS, Fein AM, Feinsilver SH. Rapidly progressive respiratory failure due to Aspergillus pneumonia: a complication of short-term corticosteroids therapy. Crit Care Med 1992;20:148-150.
9. Shan SA. Corticosteroids in Chronic Bronchitis and pulmonary Emphysema. Chest 1978;73:389-396.
10. Davies SF. An overview of pulmonary fungal infections. Clin Chest Med 1987;8:495-512.
11. Rodríguez-Arrondo F, Iribarren JA, Arrabalaga J, Grocir At, von Wichman MA, Garde C. Aspergilosis invasiva en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enf Infec y Microbiol Clin 1991;9:477-483.
12. Jennings TS, Hardin TC. Treatment of aspergillosis with Itraconazole. Ann Pharmacother 1993;27:1206-1211.
13. Spencer DA, John P, Ferryman SR, Weller PH, Darbyshire P. Succesful treatment of invasive pulmonary aspergillosis in chronic granulomatous disease with orally administered Itraconazole suspension. Am J Respir Critic Care Med 1994;149:239-241.