

La aspergilosis pulmonar. Presentación de ocho casos en niños

Sergio Arturo Castañeda-Ramos,¹ Francisco Ramos-Solano,²
José Jesús Trujillo-López,³ Felipe de Jesús Quintero-Castro⁴

Resumen

Se revisaron los expedientes clínicos de ocho pacientes con diagnóstico histopatológico de aspergilosis entre 1976 a 1990. En la evolución clínica, siete presentaron desnutrición y sintomatología respiratoria, cuatro con fiebre de larga evolución y candidiasis oral. La imagen en la radiografía de tórax fue de opacidad; los resultados de laboratorio reportaron que, cuatro tuvieron leucopenia, linfopenia y neutropenia; dos con cultivo positivo a Aspergillus; cinco recibieron alrededor de cuatro a ocho diferentes antibióticos en su último cuadro clínico.

Todos presentaron la combinación de las diferentes formas clínicas de aspergilosis; en todos se observó la forma invasiva, cinco con la diseminada, tres con la broncopulmonar alérgica y uno con aspergiloma. Todos con invasión en el aparato respiratorio. Cinco fallecieron por septicemia y en tres hubo una relación directa con Aspergillus.

Palabras clave: Aspergilosis, micosis, necropsias

Summary

The clinical files were reviewed of eight pediatric patients who died between 1976 and 1990, having the pathological diagnosis of aspergillosis. During the clinical evolution seven displayed malnutrition and respiratory symptomatology, four had slow evolving fever and oral candidiasis. The image in all the chest X-Rays was opaque. In the laboratory four had leukopenia, lymphopenia and neutropenia; two with a positive culture of Aspergillus. Five received four to eight different antibiotics during the last clinical evolution.

All showed a combination of diverse forms of aspergillosis, all with the invasive form, five with the disseminated form, three bronchopulmonary allergic and one with aspergiloma. All had invasion of the respiratory system. Septicemia had the cause of death in four and three was direct relation with Aspergillosis.

Key words: Aspergillosis, mycosis, autopsies.

¹ Departamento de Neumología y Laboratorio de Fisiología Pulmonar.

² Departamento de Patología.

³ Departamento de Epidemiología.

⁴ Residente de Pediatría Médica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, Guadalajara, Jal

Introducción

La aspergilosis es una infección producida por *Aspergillus*. Existen más de 300 especies, las que con mayor frecuencia causan aspergilosis son las especies *fumigatus*, *flavus*, *niger*. Es un saprófito oportunista, de distribución mundial; su hábitat natural es el suelo y se adquiere por inhalación.

Sus características microscópicas son: termorresistente, crece a temperatura entre 12° y 53°C, se cultiva en medio de sabouraud agar dextrosa, sus hifas miden entre siete a diez micras de diámetro, son septadas y sus ángulos son de 45° en forma de horqueta.^{1,4}

Las formas clínicas de presentación de aspergilosis son: 1) *Aspergilosis* broncopulmonar saprófita: es la colonización del árbol traqueobronquial por el *Aspergillus*, sin invasión al parénquima y con poca manifestación clínica. 2) Aspergiloma: es la colonización por el *Aspergillus* de una cavidad preformada en el pulmón. En la radiografía de tórax tiene una imagen característica que recibe el nombre de balón o pelota fúngica. 3) Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA): es una respuesta bronquial de hipersensibilidad al hongo y clínicamente es similar al asma. 4) Aspergilosis invasiva (AI): es la penetración de las hifas al parénquima, con o sin invasión a vasos sanguíneos y con o sin trombosis sanguínea. 5) Aspergilosis diseminada o sistémica (AD): es la invasión de las hifas al parénquima de varios órganos.^{3,5} Los tratamientos con antimetabolitos, antibióticos, etc. aun cuando prolongan la vida, alteran los mecanismos de defensa y predisponen a enfermedad por agentes oportunistas, entre ellos *Aspergillus*.^{6,7}

La aspergilosis invasiva se presenta más en los pacientes con alteración de los mecanismos de defensa celular. Se desconoce su incidencia y es raro que produzca patología en un huésped normal. Sin embargo, se ha reportado producción de patología pulmonar en personas sanas cuando la duración y cantidad de exposición al hongo, es prolongada.^{1,3,8}

El objetivo de este trabajo es revisar y describir las características clínicas, radiológicas, de laboratorio y anatomoclínicas de un grupo de pacientes pediátricos con las diferentes formas clínicas de aspergilosis.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo revisando los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de aspergilosis por medio de necropsia, efectuado en el Departamento de Patología del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período de 1976 a 1990.

Las variables del estudio fueron: sexo, edad, lugar de residencia, enfermedad asociada a la infección por *Aspergillus*, evolución clínica y radiológica, datos de laboratorio, tratamiento recibido durante la última hospitalización, órganos invadidos, formas clínicas de la aspergilosis y causa de muerte.

Resultados

De las 925 necropsias revisadas, en ocho se confirmó el diagnóstico histopatológico de aspergilosis pulmonar, de los cuales cinco fueron del sexo masculino y tres del femenino; dos con antecedente de asma bronquial. La edad de inicio del padecimiento respiratorio en la última hospitalización varió de uno y medio meses a 15 años de edad. Las enfermedades asociadas con la infección por *Aspergillus* fueron: en dos pacientes diarrea de evolución prolongada, dos con anemia aplásica, uno con neumonía lipoidica exógena, uno con colontóxico amibiano, uno con pseudomotor inflamatorio granulomatoso retrofaringeo; en un caso no se comprobó enfermedad asociada.

El lugar de residencia no mostró relevancia. La enfermedad principal presentó exacerbación y remisión en varias ocasiones, pero la infección por *Aspergillus* se presentó en la última exacerbación sin remisión y su posterior defunción.

En la evolución clínica de la última exacerbación, los ocho pacientes requirieron hospitalización con duración de dos a 60 días, con promedio de 32 días. Los signos y síntomas presentados fueron: siete con desnutrición (tres de primero, tres de segundo y uno de tercer grado de desnutrición de acuerdo a la clasificación de Gómez), cuatro con estertores bronquiales, fiebre de larga evolución y candidiasis oral, tres con sibilancias e insuficiencia respiratoria, y uno con estridor laríngeo y hemoptisis.

El 87,5% (7/8 pacientes) manifestaron alguna patología respiratoria (Cuadro I). A seis pacientes se les tomó radiografía de tórax y en todos se encontró imagen de opacidad, sugestiva de neumonía. A dos se les realizó broncografía, observándose uno bronquiectasias cilíndricas en el lóbulo superior en segmento apical izquierdo (paciente 3), y el otro (paciente 8) en el lóbulo superior izquierdo con aspergiloma y posteriormente desarrolló bronquiectasias saculares en lóbulo superior derecho (Cuadro II) (Figuras 1-3).

Los resultados de laboratorio encontrados fueron: en la biometría hemática, en cuatro leucopenia, linfopenia y neutropenia, en dos linfopenia únicamente y dos normales; el 75% (6/8 pacientes) con linfopenia, 50% (4/8 pacientes) con leucopenia neutropenia. El estudio de la inmunoglobulinas demostró que tres pacientes tuvieron IgG, IgA e IgM normales y dos IgE aumentada (Cuadro III). Ningún paciente fue estudiado en laboratorio para demostrar inmunosupresión

Cuadro I. Manifestaciones clínicas en los pacientes con *Aspergilosis*

Número Paciente	Desnutrición (Grados)	Estertores Pulmonares	Fiebre	Candidiasis Oral	Insuficiencia Respiratoria	Sibilancias	Otras Manifestaciones
1	III (41%)	+	-	-	+	-	
2	I (12%)	+	+	+	-		
3	II (26%)	+	+	+	+		
4	II (35%)	+		+	-		
5	I (15%)	-	+	-	-	+	
6	II (38%)	-	-	-	-	+	
7	I (18%)			-	+	+	Estridor laríngeo, coma Hemoptisis, Posoperatorio de segmentectomía lóbulo sup. der. y Neumonectomía izq

+ = Presente - = Ausente

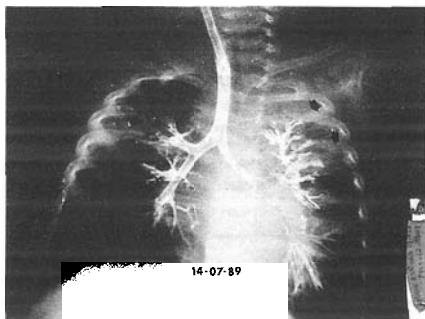


Figura 1. Paciente 3: Broncografía bilateral que muestra bronquiectasias cilíndricas en lóbulo superior izquierdo (flechas) y en el estudio histopatológico presentó aspergilosis pulmonar invasiva.

Cuadro II. Datos radiográficos

Imagen Radiográfica	Número de Pacientes	Lóbulos afectados
Opacidad	2	Superior: Izquierdo y derecho
	2	Inferior: Izquierdo y derecho
	1	Medio: Derecho
Balón de hongos	1	Izquierdo
Infiltrado reticular	1	Bilateral

Se obtuvieron cultivos positivos a *Aspergillus*, de los pacientes con muestras obtenidas por lavado bronquioalveolar, y en otro se encontraron hifas en líquido duodenal, pero no se identificó el hongo. Cinco pacientes recibieron en el tratamiento entre cuatro a ocho diferentes antibióticos de amplio espectro y cuatro corticoide (Cuadro IV).

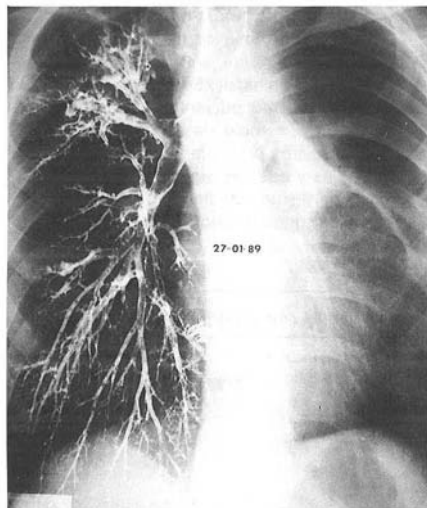


Figura 2. Paciente 8: Se le practicó lobectomía de lóbulo superior izquierdo portener un aspergiloma dos y medio años antes. El pulmón izquierdo residual está atrapado. La bronografía derecha muestra disminución del calibre de los bronquios, bronquiectasias saculares en lóbulo superior derecho, la tráquea con desviación a la izquierda y alteración a su calibre.



Figura 3. Paciente 8: Broncografía derecha realizada nueve meses después, muestra cavitación en lóbulo superior derecho producido por *Aspergillus*.

Cuadro III. Hallazgos de laboratorio

Datos de laboratorio	Pacientes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Leucopenia (menos de 5000/mm ³)	+	+	N	N	+	N	+	N
Linfopenia (menos de 1500/mm ³)	+	+	N	+	+	+	+	N
Neutropenia (menos de 500/mm ³)	+	+	N	N	+	N	+	N
IgG, IgA, IgM.	NR	NR	N	NR	NR	NR	N	N
IgE (UI)	NR	NR	+300	NR	NR	NR	NR	5200

+ = Presente N = Normal NR = No se realizó

UI = Unidades Internacionales

Todos los pacientes tuvieron AI y en siete se presentaron dos o más formas clínicas de aspergilosis. En cinco se asoció con AD, tres con ABPA y uno con aspergiloma (Cuadro V). Los órganos más invadidos fueron: pulmones (8/8) riñones (5/8) (Cuadro VI) (Figura 4).

Cuadro IV. Tratamiento recibido

Medicamentos	Pacientes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
No. de antibióticos	4	4	0	6	7	0	8	0
Corticoide	-	-	PDN	MTP	DX	-	-	PDN
Antimicótico	-	NS	KET	-	-	-	NS	ANF
Otros	-	MET	MET	OXI	SAL	-	OXI	SAL
			EMT					
			NPT					

- = No se aplicó. PDN = Prednisona. MTP = Metilprednisolona. DX = Dexametasona NS = N, stat na KET = Ketoconazol ANF = Anfoter c na B MET = Metronidazol EMT = Emetina NPT = Nutrición parenteral. OXI = Oximetolona. SAL = Salbutamol.

La causa de la muerte fue: septicemia en cinco, neumonía por *Aspergillus* en dos y uno por insuficiencia cardiopulmonar severa postoperatoria. En tres pacientes se observó una relación directa entre la muerte y la infección por *Aspergillus*.

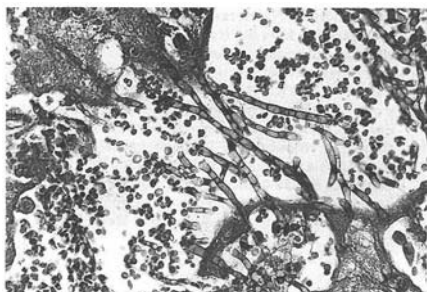


Figura 4. Corte histológico de pulmón que muestra hifas delgadas de *Aspergillus* con orientación paralela, septadas y ramificaciones dicotómicas (tinción de H-E X 400)

Cuadro V. Formas clínicas de la aspergilosis

Tipos clínicos de Aspergilosis	Número de pacientes
Invasiva + diseminada	4
Invasiva + diseminada+BPA+Aspergilloma	1
Invasiva + diseminada+ BPA	1
Invasiva + BPA	1
Invasiva	1

Cuadro VI. Resultados de estudios histopatológicos

Organo invadido	Pacientes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Pulmones	+	+	+	+	+	+	-	+
Riñones	+	+	+	+	+	-	-	-
Intestino delgado	-	+	-	+	-	-	-	-
Intestino grueso	-	+	+	+	+	-	-	-
Suprarrenal	-	+	+	-	-	-	-	-
Páncreas	-	+	-	-	-	-	-	-
Hígado	-	+	-	-	-	-	-	-
Peritoneo	-	-	-	+	-	-	-	-
Esófago	-	-	-	+	-	-	-	-
S.N.C.	-	+	-	-	-	-	-	-
Miocardio	-	-	-	+	-	-	-	-
Faringe	-	-	-	-	-	+	-	-

Discusión

Es escasa la información en la literatura médica sobre aspergilosis en niños con una casuística numerosa, y es más común encontrar el reporte de casos con una sola forma clínica de esta micosis.^{3,7,11}

Al parecer la edad y el sexo no influyeron en la frecuencia de la infección por *Aspergillus*. Se encontró en todos los pacientes algún factor de riesgo para la infección e invasión por *Aspergillus*, y en el 87.5% con desnutrición, (75%) linfopenia, (62.5%) tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro y (50%) leucopenia, neutropenia y tratamiento con corticoide.^{12,13,15}

La granulocitopenia fue encontrada en el 87.5%,^{7,8} si ésta persiste por más de tres semanas, representa un riesgo para la invasión por los agentes oportunistas hacia los tejidos.^{8,14,16-19}

En el 50% (4/8) se dió corticoesteroides, que está considerado como uno de los factores de riesgo más importante para la infección por un agente oportunista; el corticoide disminuye en cantidad y funcionalidad al polimorfonuclear, la producción de anticuerpos, la reacción de hipersensibilidad, la inflamación e inhibe a los neumocitos II en la fusión de sus membranas liposomales con las esporas, permitiendo su germinación intracelular y bloqueando su eliminación.^{15,17}

El 62.5% se manejó con antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado para su infección pulmonar crónica, este es otro factor de riesgo que conduce a una disminución del desarrollo bacteriano normal y potencializa la colonización por agentes oportunistas. La combinación de los factores, predispone a la invasión tisular de *Aspergillus*.

El cuadro clínico fue respiratorio en todos los casos, esto es posible porque se adquiere el hongo por inhalación, por lo tanto coloniza, y al alterarse los mecanismos de la defensa celular invade el aparato respiratorio y posteriormente se disemina por vía hematogena a distintos sitios. Las diferentes formas clínicas de la aspergilosis se presentaron clínicamente similares a lo descrito en la literatura. En nuestra casuística se encontró una invasión pulmonar del 87.5% igual a lo reportado por Hebert y Kuhlman.

Los neutrófilos destruyen los conidios de *Aspergillus*, por lo tanto, en pacientes neutropénicos existe mayor riesgo de infección. En los pacientes con SIDA no enmarcada la neutropenia, la aspergilosis no es tan común como lo es la criptococosis y la candidiasis.^{21,22} La imagen radiográfica encontrada en todos los pacientes, fue la opacidad que sugiere una neumonía, la cual es común en AI; sin embargo, se describen otras imágenes radiológicas en las diversas formas clínicas.^{23,24}

El diagnóstico etiológico de la infección micótica pulmonar en el inmunocomprometido es difícil, se requiere de procedimientos como cultivos, serología o la biopsia pulmonar a cielo abierto. En todo inmunocomprometido con factores de riesgo que persisten por más de tres semanas y que su patología respiratoria crónica no mejora con antibióticos, debe descartarse la posibilidad de una infección micótica.

Referencias

- Kurup PV, Kulmar A. Inmunodiagnosis of aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1991; 4:439.
- Hebert AP, Bayer SA. Fungal pneumonia (part IV). Invasive aspergillosis. Chest 1981; 80:220.
- Castañeda RSA, Aguilar BS, Ramos SF, Arenas AP, Garzón MM. Aspergillosis pulmonar. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; 46:51.
- Rippon WJ. Medical mycology: The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. En Freeman AB, eds: Textbook of microbiology. Philadelphia 1979:717.
- Oddo D, González S. Aspergillosis pulmonar: Estudio morfológico de 15 casos de autopsias. Rev Med Chil 1984; 112:247.
- Gerson LS, Talbot HG, Hurtwitz S, Strom LB, Lusk JE y col. Prolonged granulocytopenia. The major risk for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1984; 100:345.
- Mills AS, Wolfe GW. Infecciones del pulmón por microorganismos oportunistas. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica 1980; 4:915.
- Lake BK, Browne MP, Dyke VJ, Ayers L. Fatal disseminated aspergillosis in an asthmatic patient treated with corticosteroids. Chest 1983; 1:138.
- Yu LV, Murder RR, Poorsattar A. Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Results from three year prospective study. Am J Med 1986; 81:249.
- Laufer P., Fink NJ, Bruns T, Unger FG, Kalfleisch HG y col. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Cystic Fibrosis. J Allergy Clin Immunol 1984; 73:44.
- Chetty A, Menon RK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in children. Indian J Pediatr 1982; 49:203.
- Soria RC, Arbo SA, Basurto CG, Santos IJ. Capacidad de reconocimiento opsonico de los neutrófilos polimorfonucleares en niños desnutridos. Bol Med Hosp Infant Mex 1990; 47:65.
- Rochester FD, Esau AS. Malnutrition and the respiratory system. Chest 1984; 85:411.
- Karp EJ, Burch AP, Mertz GW. An approach to intensive antileukemia therapy in patients with previous invasive aspergillosis. Am J Med 1988; 85:203.
- Rhine DW, Arwin MA, Stevenson KD. Neonatal aspergillosis, a case report and reviewed of the literature. Clinical Pediatr (Phila) 1986; 25:400.
- Karam HG, Griffin Jr MF. Invasive pulmonary aspergillosis no immunocompromised no neutropenic hosts. Rev Infect Dis 1986; 8:357.
- Clarke A, Skelton J, Fraser SR. Fungal tracheobronchitis report of 39 cases and review of the literature. Medicine 1991; 70:1.
- Gustafson LT, Schaffner W, Lavelly BG, Stratton WC, Johnson KH y col. Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: Correlation with corticosteroid therapy. J Infect Dis 1983; 148:230.
- Stevens AD, Denning WD. Pulmonary aspergillosis in AIDS. N Eng J Med 1991; 325:355.
- Kulman EJ, Fishman KE, Burch AP, Karp EJ, Zerhouni AE y col. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT early diagnosis and aggressive management. Chest 1987; 92:95.
- Chung Y, Kraut JR, Stone AM, Valaitis J. Disseminated aspergillosis in a patient with Cystic Fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Pediatr Pulmonol 1994; 17:131.
- Diamond RD, Huber E, Huadenschild CH. Mechanisms of destruction of *Aspergillus* hyphae mediated human monocytes. The Journal of Infectious Diseases 1983; 147:474.
- Mintzer AR, Rogers FL, Kruglik GD, Rosenberg M, Neiman LH y col. The spectrum of radiologic findings in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Radiology 1978; 127:301.
- Marti EJ, Paniagua JC, Vilar J. La resonancia magnética en el estudio de la patología torácica. Arch Bronconeumol 1991; 27:89.