

# Presentación inusual oportunista de aspergilosis y mucormicosis pulmonar invasiva en una paciente con hemopatía maligna. Reporte de un caso clínico

**Autores:** Ajata Alfredo<sup>1</sup>, Añez Cristian<sup>2</sup>, Vega Pedro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clínica del Pulmón

<sup>2</sup>Clínica Foianini

<sup>3</sup>ONCO'S

**Correspondencia:**

Alfredo Ajata  
alfrepulmon@gmail.com

Recibido: 16.08.2016

Aceptado: 17.10.2016

## Resumen

La Aspergilosis y la Mucormicosis Pulmonar Invasiva son enfermedades causadas por hongos ubicuitarios en pacientes inmunocomprometidos. Numerosas situaciones subyacentes han sido asociadas con esta condición, particularmente en pacientes con hemopatías malignas que reciben quimioterapia citotóxica.

Presentamos el caso clínico de una paciente con diagnóstico de Aspergilosis y Mucormicosis pulmonar invasiva, inicialmente tratada con citotóxicos debido a leucemia linfoblástica. El examen macroscópico, histológico y micológico practicado en los pulmones de dicha paciente, confirmó el diagnóstico.

**Palabras clave:** Aspergilosis, mucormicosis, infecciones fúngicas invasivas, leucemia linfoblástica,

## Abstract

### Opportunistic unusual presentation of pulmonary aspergillosis and invasive mucormycosis in a patient with malignant blood disorder. A case report

Invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis are diseases caused by the ubiquitous moulds in immunocompromised patients. Numerous underlying situations have been associated with this condition particularly in patients with haematologic malignancies who receive cytotoxic chemotherapy.

We present a case of a patient with diagnostic of Invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis first treated with cytotoxics due to a lymphoblastic leukemia. Macroscopic, histologic and mycological tests underwent in the mentioned patient lungs, confirmed the diagnosis.

**Key words:** Aspergillosis, mucormycosis, invasive fungal infections, lymphoblastic leukemia

## Introducción

El número de pacientes afectados por infecciones fúngicas invasivas (IFI) se ha incrementado en el curso de las últimas dos décadas<sup>1</sup>, debido al incremento de la esperanza de vida, a la existencia de pacientes inmunodeprimidos y a la aparición

de nuevas drogas antifúngicas e inmunosupresoras. Estas infecciones son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes que cursan con enfermedades hematológicas malignas y que reciben quimioterapia citotóxica<sup>2</sup>. Sin embargo, la coinfección de *Aspergillus* y *Mucormicosis* pulmonar que son hongos oportunistas, es bastante

rara<sup>3</sup>, razón por la cual se ha efectuado la presente revisión de caso.

El género *aspergillus* incluye cientos de especies omnipresentes, la mayoría de las cuales se reproduce asexualmente<sup>4</sup>, en el medio ambiente: suelo, aire, agua y sobre todo en el material orgánico en descomposición existente en el interior de domicilios y hospitales. La humedad y las altas temperaturas favorecen su desarrollo.

Las cabezas del *aspergillus*, que son sus órganos de reproducción, emiten esporas, las cuales al ser vehiculizadas en el aire a razón de 2 a 20 esporas por mm<sup>3</sup> de aire, pueden liberar en la atmósfera hasta 104 esporas que conservan su viabilidad. Dado su microscópico tamaño, 1 a 3 micras, pueden penetrar con toda facilidad en el árbol traqueo-bronquial.

La Mucormicosis es una infección oportunista causada por hongos del Orden de los Mucorales, rara o emergente en pacientes inmunocomprometidos. El hábitat de este hongo es similar al del *aspergillus* pues sus esporas, suspendidas en el aire, se dirigen fácilmente al sistema respiratorio por inhalación. Desde la nariz alcanzan los alveolos y penetran en los vasos sanguíneos, lo cual ha servido para incorporar a esta patología en el grupo de las enfermedades angioinvasivas que se caracterizan por provocar trombosis sanguínea y necrosis de los tejidos<sup>5</sup>.

## Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 30 años, secretaria, sin antecedentes familiares y personales de importancia.

Al inicio de la enfermedad, la paciente presenta fiebre, cefalea y malestar general de un mes de evolución. El diagnóstico evocado es Dengue Clásico por tratarse de una patología endémica regional y porque sus compañeros de trabajo cursaron con esta enfermedad, recibiendo el tratamiento sintomático acostumbrado.

Un mes después, la persistencia de la fiebre y el malestar general son motivo de consulta médica. La analítica reporta el hemograma con 36.400/ $\mu$ l glóbulos blancos, con 4% de granulocitos, 16% de segmentados y 80% de blastos, una hemoglobina de 9.4 gr/dl.

Comprobada la condición de déficit sanguíneo y demostrada la presencia de formas jóvenes de células blancas, se indica tratamiento con hierro y

transfusión sanguínea y se programa una punción biopsia por aspiración de medula en esternón.

El diagnóstico anatomopatológico es Leucemia Linfoblástica Pro célula B, según la Clasificación Internacional de Leucemia Aguda confirmado por pruebas efectuadas en el Instituto de Onco Hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés de La Paz.

Con el diagnóstico establecido se programa su internación para tratamiento según protocolo: quimioterapia de inducción para la remisión en tres sesiones y quimioterapia intratecal en dos sesiones. Ante la complicación intercurrente de un cuadro bronco neumónico se efectúa tratamiento antibiótico consistente en cefalosporinas de tercera generación, quinolonas, amino glucósidos y fluconazol, además de transfusiones de paquetes de glóbulos rojos y plaquetas.

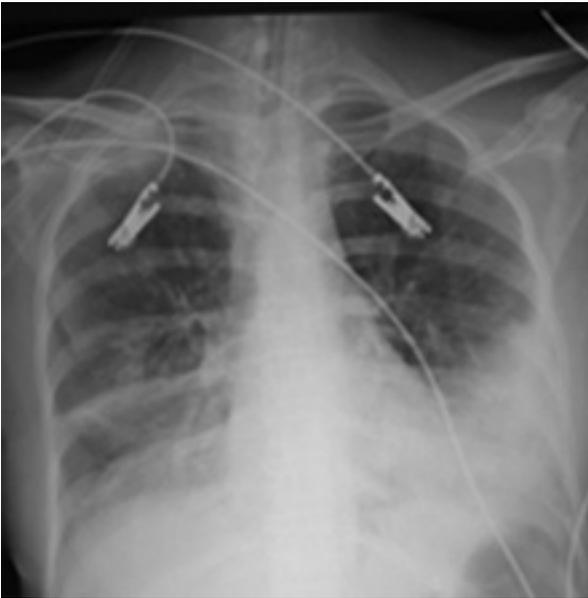
Cinco semanas después, la paciente es transferida a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) por insuficiencia respiratoria aguda, secundaria a la re-emergencia del cuadro neumónico previamente tratado. El laboratorio de ingreso a UTI muestra una neutropenia con 100 glóbulos blancos, 50000 plaquetas y 8gr de Hemoglobina. Se decide retomar la antibióticoterapia asociando Vancomicina, Meropenem, Fluconazol, Levofloxacino y Linezolidina además de Anidulafungina.

Se indica Ventilación Mecánica por acidosis respiratoria hipoxémica e hipercápnica.

Una nueva imagen radiológica de tórax muestra una radiopacidad en lóbulo inferior izquierdo, y un velamiento tenue en parte inferior de hemitórax derecho (Figura 1), la Tomografía Axial Computada de Alta Resolución (TACAR - Figura 2) describe imágenes nodulares, algunas de ellas en vidrio deslustrado y en media luna e imágenes de condensación y cavitación en distintos segmentos de pulmón izquierdo y otras en pulmón derecho.

La extrema gravedad del estado de la paciente y el estudio de las imágenes anteriormente descritas fuerza al equipo médico a efectuar una toracotomía en hemitorax izquierdo, sin proceder a otros procedimientos que se suelen efectuar con carácter previo, como el lavado bronquiolo alveolar endoscópico (BAL).

La toracotomía muestra zonas de hepatización, de necrosis, de caseificación y cavitación, razón por la cual se retira los segmentos antero y latero basal de lóbulo inferior y la llingula. El aspecto



**Figura 1.** Radiopacidad Lóbulo inferior izquierdo.



**Figura 2.** Imagen en vidrio deslustrado y media luna

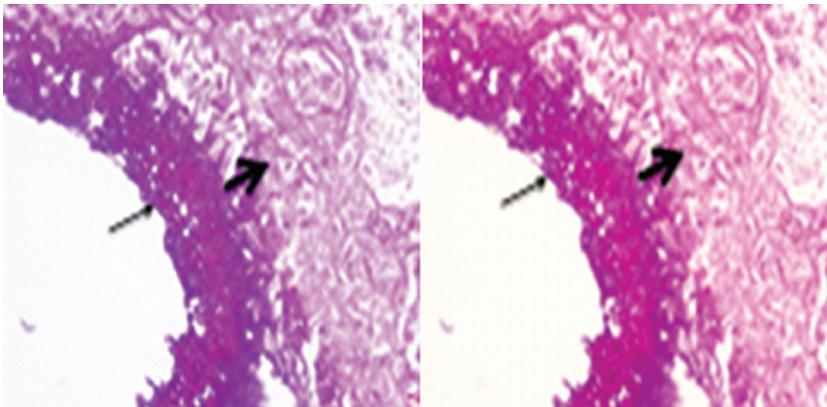
macroscópico de las lesiones es compatible con Aspergilosis, lo cual se confirma mediante cultivo para examen bacteriológico y por estudio histopatológico. El examen micológico muestra colonias de aspergillus, ante lo cual se administra Voriconazol, al que se añade posteriormente Anfotericina B por el hallazgo histopatológico de Mucormicosis.

Los hallazgos histopatológicos se caracterizan por extensa necrosis, vasos sanguíneos con abundante cantidad de hifas y esporas de hongos. En la Figura 3 se observa en la parte izquierda tinción Hematoxilina Eosina, hifas y esporas de aspergillus (flecha delgada) e hifas y esporas de zigomicetos (flecha gruesa), en la parte derecha, tinción de PAS, hifas y esporas de aspergillus (flecha delgada), hifas y esporas de zigomicetos (flecha gruesa).

Luego de mantener el tratamiento con los antifúngicos indicados, además de antibióticos de amplio espectro y control hemodinámico, se realiza una segunda toracoscopia que evidencia colapso pulmonar que se acompaña de una fistula bronco pleural, razón por la cual se opta por instalar una traqueotomía definitiva para un mejor manejo de la paciente.

Comprobado el deterioro gradual y progresivo del estado clínico y ante el pronóstico reservado de la enferma, se procede, a pedido de sus padres, a trasladarla a su domicilio, donde continua con monitoreo hemodinámico controlado por el mismo equipo profesional médico y de enfermería que se hizo cargo de su cuidado durante su internación hospitalaria.

La paciente fallece tres meses después.



**Figura 3.** Hifas y esporas de hongos que corresponde a Aspergillus y Zigomicosis.

## Discusión

La coinfección por *aspergillus* y mucormicosis es una afección pulmonar inusual que puede presentarse en pacientes con neoplasia hematológica, que son tratados con quimioterapia citotóxica.

Existe la posibilidad de que se haya producido un incremento de las infecciones graves producidas por hongos filamentosos, especialmente aspergilosis y mucormicosis<sup>6</sup> dado su carácter de oportunistas y el incremento del número de pacientes inmunocomprometidos.

Los principales factores de riesgo incluyen neutropenia, trasplante hematopoyético de células madre, de órganos sólidos, tratamiento prolongado con altas dosis de corticoides, neoplasias malignas entre ellas las hematológicas<sup>7</sup>, terapia citotóxica, enfermedades terminales, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y la Enfermedad Granulomatosa Crónica.

Establecer el diagnóstico es un desafío permanente y de suma importancia para el éxito de la terapia. El aumento de la sensibilidad al diagnóstico con la TACAR, tiene un valor decisivo para orientar el diagnóstico y la conducta posterior, principalmente por el signo del halo e imágenes en media luna<sup>8</sup>.

El signo del halo corresponde a un foco necrótico consecuencia de una angéitís invasiva, necrosis e infarto, observando un nódulo rodeado de una opacidad en vidrio deslustrado, el signo de la media luna también corresponde a una necrosis en su parte central, que hace disminuir su densidad, favoreciendo el atrapamiento aéreo.

El Documento de Consenso de las IFI<sup>9</sup>, basado en el nivel de certeza, está destinado a facilitar la identificación de grupos razonablemente homogéneos para la investigación clínica y epidemiológica, propone una revisión de las definiciones, guardando la clasificación original como “probada”, cuando resulta evidente que el hongo ha sido detectado mediante análisis histológico o de una muestra de tejido tomada en el sitio de la enfermedad, como acontece en el caso clínico presentado.

La expresión “probable” corresponde a un concepto que se ha ampliado combinando los factores relacionados con el huésped y las características clínicas en las cuales la evidencia micológica debe estar presente.

La expresión “posible” se refiere a la enfermedad que tiene un alcance disminuido, más estricto,

incluyendo solo casos con factores del huésped apropiados con evidencia clínica consistente, sin evidencia micológica.

El éxito del tratamiento depende de la severidad de la enfermedad, el pronóstico conforme lo expresa la literatura es bastante pobre.

Existen varias opciones terapéuticas, con la disponibilidad de nuevas formulaciones lipídicas de Anfotericina B y el desarrollo de nuevos Azoles y Equinocandinas de amplio espectro<sup>10</sup>.

Históricamente, la Anfotericina B Desoxicolato fue la terapia de rutina en el tratamiento de la Aspergilosis invasiva, la cual debido a la alta incidencia de efectos secundarios (nefrotoxicidad), su costo elevado y las respuestas terapéuticas subóptimas, ha ocasionado su reemplazo por el Voriconazol<sup>11</sup> que ha mostrado una mejor respuesta clínica y una mejoría en la supervivencia, habiendo sido aprobado como droga de elección en el tratamiento de la aspergilosis Invasiva.

Los zigomicetos que constituyen la tercera causa de infección micótica en pacientes con neoplasias hematológicas son resistentes al Voriconazol *in vitro*<sup>12</sup>. Y, a pesar del riesgo de toxicidad renal, la Anfotericina B Desoxicolato, sigue siendo el agente antifúngico de elección. Actualmente, se dispone de formulaciones lipídicas de Anfotericina B que son de menor toxicidad y mucho más eficaces en el tratamiento.

La coinfección por *aspergillus* y mucormicosis en la mayoría de los pacientes cursa con una hemopatía maligna y una prevalencia mayor de factores de riesgo clásicos, entre ellos la neutropenia profunda<sup>13</sup> como el defecto más importante del sistema inmune haciendo más vulnerables a los pacientes a cualquier agresión externa.

## Conclusión

La asociación de aspergilosis y mucormicosis cuyo cuadro clínico es identificado como pulmonar invasivo, debe ser considerada en el diagnóstico de los pacientes que cursan con hemopatía maligna y se encuentren recibiendo quimioterapia citotóxica. Un alto índice de sospecha obtenido por una exploración semiológica y clínica cuidadosa, con el apoyo indiscutible de la TACAR, son la clave para su identificación temprana.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

## Bibliografía

1. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal Infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986-989.
2. Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, et al. Epidemiology and treatment outcomes of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2012 Dec; 96 (6): 748-57.
3. Mahadevaiah AH, Rajagopalan N, Patil M. Coinfection of pulmonary mucormycosis and aspergillosis presenting as bilateral vocal cord palsy. *BMJ Case Rep*. 2013 Aug; 1-4.
4. Auboyer C, Jospe R, Mahul P. Les aspergilloses invasives en reanimation. *Conferences d'actualisation 1998*, p. 679-691.
5. Muqetadnan M, Rahman A, Amer S, et al. Pulmonary mucormycosis: An Emerging Infection. *Case Reports in Pulmonology*. Volume 2012. Article ID 120809.
6. Chakrabarti A, Singh R. The emerging epidemiology of mould infections in developing countries. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Dec; 24 (6): 521-6.
7. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183: 96-128.
8. Caillot D, Couaillier J-F, Bernard A, et al. Increasing Volume and Changing Characteristics of Invasive Pulmonary Aspergillosis on Sequential Thoracic Computed Tomography Scans in Patients With Neutropenia. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 1 (January 1), 2001: 253-259.
9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* (2008) 46 (12): 1813-1821.
10. Metcalf SC, Dockrell DH. Improved Outcomes associated with advances in therapy for invasive fungal infections in immunocompromised hosts. *J Infect*. 2007 Oct; 55(4): 287-99.
11. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
12. Torres-Narbona M, Guinea J, Muñoz P et al. Zigomicetos y zigomicosis en la era de las nuevas terapias antifungicas. *Rev Esp Quimioterap*, diciembre 2007; Vol 20 (No 4): 375-386.
13. Pagano L, Akova M, Dimipoulos G, et al. Risk Assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 1: i5-14.