



ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA POR *ASPERGILLUS FUMIGATUS* EN UN PACIENTE NO INMUNODEPRIMIDO

J. DURAN CANTOLLA, F. ZURBANO GOÑI, R. AGÜERO BALBIN, L. BORDERIAS CLAU,
J. TERAN SANTOS, C. QUEIPO CORONA y J. BARRIO SOTO

Sección de Neumología. Servicio de Neumología y Cirugía Torácica.
Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

A propósito de un caso clínico, se comenta la aspergilosis pulmonar invasiva y su escasa frecuencia en personas aparentemente sanas, así como los pasos que llevan al diagnóstico y los aspectos más importantes del tratamiento.

Como conclusión, insistimos en la necesidad de pensar en esta entidad, no sólo en pacientes inmunodeprimidos, sino también en aquellos que presentan fiebre e infiltrados pulmonares que no responden adecuadamente a los antibióticos. Particularmente, cuando se detectan aspergillus en los estudios microbiológicos, aunque aparentemente su respuesta inmune sea normal.

Arch Bronconeumol 1985; 21:134-136

Introducción

La aspergilosis pulmonar invasiva es una neumonitis necrotizante producida por hongos del tipo aspergillus, que se caracteriza por la proliferación de hifas en el parénquima pulmonar e invasión micótica de la vascularización pulmonar, con producción de infartos hemorrágicos¹. La mayoría de los casos están producidos por *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*², afectando fundamentalmente a pacientes con inmuno y mielosupresión³⁻⁵ siendo la segunda causa, después de la candida, de micosis invasiva en pacientes inmunodeprimidos^{6,7}.

A pesar de haberse aislado sólo ocasionalmente, revisando la literatura se encuentran casos de aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes no inmunocomprometidos⁸.

Presentamos un caso de aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente no inmunodeprimido.

Observación clínica

Paciente de 68 años de edad, agricultor-ganadero, entre cuyos antecedentes personales presenta únicamente un episodio de

Recibido el 10-7-1984 y aceptado el 18-12-1984.

Invasive pulmonary aspergillosis caused by *Aspergillus fumigatus* in a non-immunosuppressed patient

The authors present a case of invasive pulmonary aspergillosis, an infectious disease but rarely seen in apparently healthy individuals. A discussion of the diagnostic and therapeutic features is included and it is recommended that the entity should be suspected when patients with fever and pulmonary infiltrates —whether immunosuppressed or not— show a poor response to antibiotic therapy and in particular when aspergillus organisms are found in cultures even though the immune response is apparently normal.

neumonía a los 20 años, con buena resolución. Bebedor de 50 g/día de etanol y fumador de 5 cigarrillos/día. Sin otros antecedentes personales ni familiares de interés.

Previamente bien y haciendo una vida autónoma y activa, 20 días antes de su ingreso presenta un cuadro de malestar general, dolorimiento en punta de costado derecho, sin características pleuríticas, tos y expectoración purulenta, no maloliente y que en ocasiones fue hemoptoica, fiebre de hasta 38 °C y escalofríos, junto con disnea a medianos esfuerzos y cuadro constitucional con astenia, anorexia y pérdida de 10 kg de peso. Fue tratado ambulatoriamente con antibióticos, sin experimentar mejoría, por lo que ingresa el 25-1-81.

En la exploración física destacaba: TA 120/80; frecuencia cardíaca 100/min; T^a 38 °C; frecuencia respiratoria 20/min. Se auscultaban estertores crepitantes gruesos, tanto inspiratorios como espiratorios, en ambos hemitórax. Apreciándose una hepatomegalia, no dolorosa y de superficie lisa, a 4 cm bajo el reborde costal derecho.

Datos complementarios: Hto, 43,1 %; Hb 14,6 g/dl; leucocitos 13.200 con 88 % segmentados, 8 % cayados, 2 % linfocitos y 2 % monocitos; VSG 89 a la primera hora. Gasometría arterial (Fi O₂ 0,21): PO₂ 48; PCO₂ 38; pH 7,43; Ex. B. + 3. Mantoux 100 u. PPD: 6 mm de induración; Latex (—); C₃ 145 mg/dl; ANA (—); AMA (—); IgG 1.430 mg/dl; IgA 303 mg/dl; IgM 166 mg/dl. ECG: ritmo sinusal sin datos a destacar. RX tórax: imagen de condensación no homogénea en segmento apical y posterior del lóbulo superior derecho.

En principio se valoró el cuadro como una neumonía con insuficiencia respiratoria severa. Iniciándose tratamiento con penicilina G Na iv a dosis de 1.200.000 UI/día y oxigenoterapia, a pesar de lo cual el paciente no experimentó mejoría.

Al 6.º día del ingreso se realizó una punción transtraqueal aspirativa, iniciándose tratamiento con penicilina a dosis millonaria y un aminoglucósido, sin que se evidenciara mejoría clínica

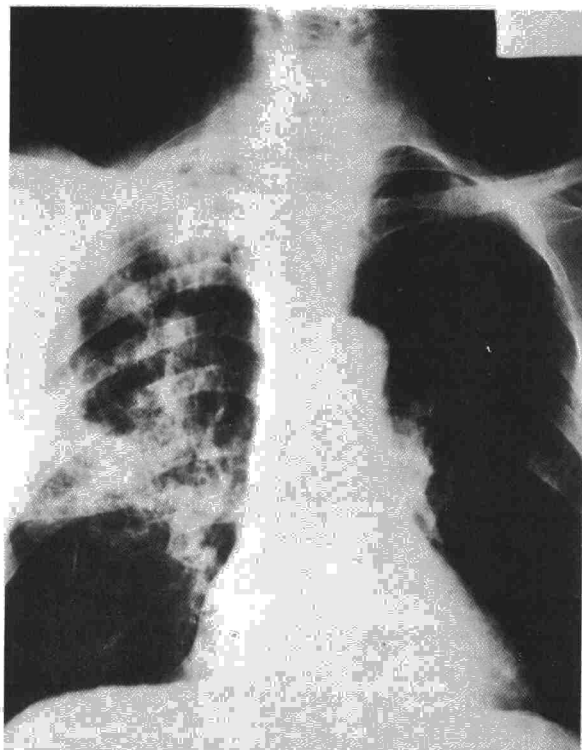


Figura 1

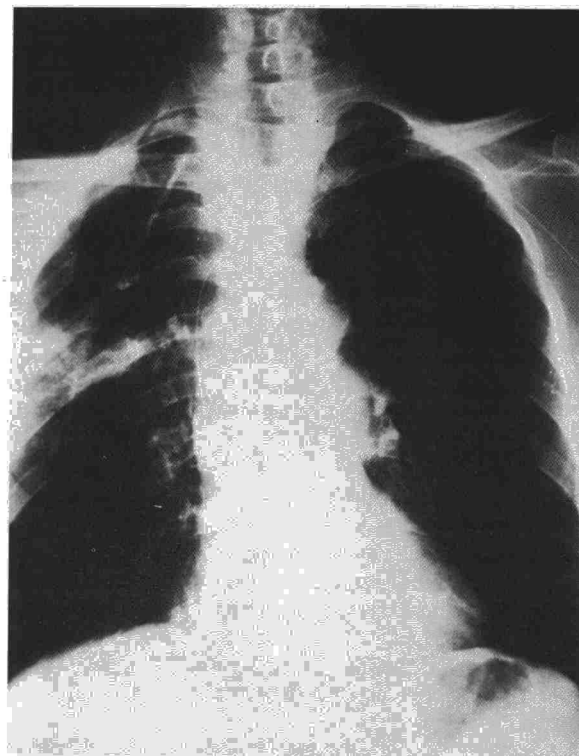


Figura 2

alguna, sino una clara progresión del cuadro infeccioso general y radiológico, con aparición de cavitaciones de pared gruesa (fig. 1). Los hemocultivos, cultivos de esputo y aspirado transtraqueal en medios aerobios y anaerobios, así como la tinción de Ziehl-Neelsen, fueron repetidamente negativos aislándose únicamente *Aspergillus fumigatus* en el aspirado transtraqueal. Se mantuvo el tratamiento antibiótico de amplio espectro durante siete días. En el día 13 del ingreso se realizó una broncofibroscopia, que reveló una morfología normal del árbol bronquial. En el cultivo de hongos del aspirado bronquial se aislaron *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*.

En este periodo los estudios serológicos realizados por doble difusión en agar fueron positivos para el antígeno somático y metabólico de *Aspergillus fumigatus* y el antígeno metabólico de la *Candida albicans*. Los estudios realizados por contrainmunolectroforesis fueron positivos para el antígeno somático y metabólico del *Aspergillus fumigatus*.

Ante el progresivo deterioro clínico del paciente y la repetición de los cultivos, todos ellos positivos para el *Aspergillus fumigatus*, se sospechó la presencia de aspergilosis pulmonar invasiva (API) iniciándose tratamiento con anfotericina B el día 15 del ingreso, la dosis de mantenimiento fue de 0,75 mg/kg/día. Se objetivó mejoría clínica, debiendo no obstante, suspender la medicación por la aparición de una insuficiencia renal cuando se llevaba administrada una dosis acumulativa de 510 mg.

Una vez recuperada la función renal, se reinstauró el tratamiento, presentándose múltiples problemas con el mantenimiento de la vía parenteral, que el enfermo pierde con frecuencia. A pesar de lo cual se llega a una dosis acumulativa de anfotericina B de 2.187 mg el 24-4-81, objetivándose en ese periodo una importante mejoría clínica y radiológica (fig. 2).

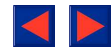
La aparición de una nueva tromboflebitis secundaria a venoclisis, así como la imposibilidad de conseguir una buena vía en la extremidad contralateral, junto con el hecho de la persistencia de *Aspergillus fumigatus* en el esputo y las imágenes radiológicas, nos decidieron a tomar una vía yugular para instaurar venoclisis, presentando el paciente inmediatamente des-

pués de la técnica un cuadro de hipotensión brusca y hemiplejía derecha, que se valoró como secundario a embolia, que afectaba al territorio de la arteria cerebral media izquierda (en la maniobra se evidenció punción arterial carotídea). Con posterioridad el cuadro neurológico empeoró progresivamente, el paciente desarrolló una sobreinfección por *Staphylococcus aureus*, infección gastrointestinal por *Salmonella enteritidis* e infección urinaria por *Citrobacter fraeundi*, permaneciendo en estado comatoso y séptico hasta su fallecimiento el día 14-5-81.

Los hallazgos necrópsicos fueron: aspergilosis pulmonar invasiva por *Aspergillus fumigatus* que producía bronconeumonía crónica abcesificada en el pulmón derecho a nivel del lóbulo superior y medio y en el pulmón izquierdo en el lóbulo inferior. Trombos murales en las ramas de la arteria pulmonar izquierda—tromboembolismo pulmonar—. Infarto cerebral en el hemisferio izquierdo en el territorio de la arteria cerebral media y otros hallazgos sin interés. No se evidenció extensión extrapulmonar de su aspergilosis.

Discusión

Las diferentes especies de aspergillus son contaminantes ubicuos del medio ambiente, con bajo potencial invasor para huéspedes normales^{1,2,8} por lo que, la aspergilosis pulmonar invasiva se da preferentemente en pacientes que por una u otra causa, tienen comprometido su sistema inmune³⁻⁵. Así, en las enfermedades hematológicas malignas, tratamientos con altas dosis de esteroides, quimioterapia con citostáticos, trasplante renal, médula ósea o cardíaco⁹. Considerándose clásicamente que, en este grupo de pacientes, la presencia de fiebre, infiltrado pulmonar y la no respuesta al tra-



tamiento antibiótico, debe hacernos sospechar la presencia de una enfermedad por hongos. Esto, que es válido en pacientes inmunodeprimidos, en nuestra opinión, debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes cuya respuesta inmune es normal, como el caso presentado, en el que todos los parámetros inmunológicos estaban dentro de la normalidad.

La sospecha de que se trataba de una aspergilosis pulmonar invasiva, surgió al aislarse *Aspergillus* en el aspirado transtraqueal, junto con la falta de respuesta al tratamiento antibiótico y la progresión del cuadro radiológico, así como la repetición de los cultivos, todos ellos positivos para *Aspergillus fumigatus*, siendo negativos el resto de los estudios bacteriológicos.

Se sabe que entre el 10 y el 25 % de los pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva, presentan diseminación extrapulmonar en la autopsia⁷, dato que no confirmamos en nuestro paciente.

El tratamiento extensamente aceptado, se basa en la utilización de anfotericina B^{1,2,10,11} sola o en asociación con otros preparados como rifampicina^{1,2}, fluorocitosina² e incluso tetraciclinas², teniendo aun poca experiencia con estas asociaciones terapéuticas.

La aspergilosis pulmonar invasiva puede tratarse con éxito, incluso en pacientes con inmunosupresión^{2,6} dependiendo de la rapidez en el diagnóstico y el inicio temprano del tratamiento. Nosotros iniciamos el tratamiento en el día 15 del ingreso, con lo que el paciente experimentó una mejoría clínica y radiológica objetivable. Desafortunadamente, la aparición de una complicación yatrogénica ensombreció el pronóstico, apareciendo posteriores complicaciones infecciosas, que concluyeron con el fallecimiento del enfermo. Un año después tuvimos un nuevo caso de aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente aparentemente sano de 82 años de edad, que se recuperó «ad integrum» con el tratamiento de anfotericina B rifampicina, del que estamos pendientes de publicación.

Como conclusión, pensamos que la aspergilosis pulmonar invasiva es una enfermedad que ocurre con mayor frecuencia de lo que clásicamente se ha pensado y en la cual, no sólo debemos pensar ante pacientes que tienen comprometido su sistema inmune, sino también en aquellos, aparentemente sanos, que presentan un infiltrado neumónico que no responde a los antibióticos, especialmente en la senectud y ante cualquier prueba microbiológica y/o serológica que indique la presencia de *Aspergillus*.

BIBLIOGRAFIA

1. Herbert PA, Bayer AS. Fungal pneumonia (part 4): Invasive pulmonary aspergillosis. *Chest* 1981; 80:220-225.
2. Pennington JE. Pulmonary aspergillosis. *Med Clin North Am* 1980; 64:473-489.
3. Singer C, Armstrong D, Rosen PP, Walzer PD, Yu B. Diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: Prospective study of 80 cases. *Am J Med* 1979; 66:110-120.
4. Pennington JE, Feldman NT. Pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancy: assessment of transbronchial biopsy. *Am J Med* 1977; 62:581-587.
5. Young RC, Bennet JE, Geelhoed GN, Levine AS. Fungemia with compromised host resistance: a study of 70 cases. *Ann Intern Med* 1974; 80:605-612.
6. Sinclair AJ, Rossof AH, Coutman CA. Recognition and successful management in pulmonary aspergillosis in leukemia. *Cancer* 1978; 42:2018-2024.
7. Young RC, Bennet JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillosis: the spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine* 1970; 49:147-173.
8. Brown E, Freedman S, Arbeit R, Come S. Invasive pulmonary aspergillosis in an apparently nonimmunosuppressed host. *Am J Med* 1980; 69:624-627.
9. Ramsey PG, Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS, Greene R. The renal transplant patient with fever and pulmonary infiltrates: etiology, clinical manifestations and management. *Medicine* 1980; 59:206-222.
10. Aisner J, Schimpff SC, Wiernik PH. Treatment of invasive aspergillosis: relation of early diagnosis and treatment response. *Ann Intern Med* 1977; 86:539-543.
11. Medoff G, Kobayashi GS. Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *New Engl J Med* 1980; 302:145-155.