

## Aspergilosis pulmonar semi-invasiva en un paciente con dermatomiositis juvenil

Dr. Jorge Zarco Román,\* Dr. Luis Carbajal Rodríguez,\* Dr. Oscar Vázquez Tsuji,\*\* Dr. Raymundo Rodríguez Herrera,\* Dr. José N. Reynés Manzur\*

### RESUMEN

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad sistémica del grupo de las miopatías inflamatorias idiopáticas. La aspergilosis pulmonar semi-invasiva es una neumonía necrosante, de curso subagudo con invasión micótica de la vasculatura pulmonar causante de infartos hemorrágicos. Se ha descrito en niños con granulocitopenia, que reciben corticosteroides, en pacientes con enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nodosa. Se presenta el caso de un niño de 11 años con DMJ que fue tratado con dosis altas de esteroides, con lo que mejoró. Sin embargo, un mes después sufrió una neumonía parahiliar derecha. En un examen directo de esputo se hallaron micelios de aspergillus; un cultivo en medio de Sabouraud desarrolló *Aspergillus fumigatus*; además se halló antígeno galactomanan positivo. Se trató con anfotericina B, posteriormente con itraconazol y disminución gradual de esteroides. Evolucionó favorablemente. Conclusión. Es importante sospechar esta infección pulmonar micótica en un paciente inmunocomprometido cuando se están efectuando trabajos de remodelación del hospital, como sucedió en este caso. El tratamiento antimicótico oportuno mejora el pronóstico como ocurrió en nuestro paciente.

**Palabras clave:** Aspergilosis, dermatomiositis juvenil, vasculatura pulmonar, antígeno galactomanan, esteroides.

### ABSTRACT

Juvenile dermatomyositis (JDM) is a systemic disease among the group of idiopathic inflammatory myopathies. Semi-invasive pulmonary aspergillosis is a necrotising pneumonia, with subacute course, and mycotic invasion to the pulmonary vascular system with secondary hemorrhagic infarctions. It has been reported in children with systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa who are being treated with steroids. We present the case of an 11 year-old boy with JDM. He was treated with high doses of steroids which improved his condition. However one month later he presented with right parahilar pneumonia. Direct examination of the sputum, showed aspergillus mycelia. Sabouraud culture showed *Aspergillus fumigatus*; and a positive galactomanan antigen. He was treated with amphotericin B, itraconazole and steroids were gradually reduced. He had a favourable course. Conclusion. It is important to suspect this mycotic pulmonary infection in immunocompromised patients when remodelling hospitals, like it happened in this case. Antimycotic treatment improves the prognosis as in our patient.

**Key words:** Aspergillosis, juvenile dermatomyositis, pulmonary vascular system, galactomanan antigen, steroids.

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad sistémica adquirida, del grupo de las miopatías inflamatorias idiopáticas; se caracteriza por vasculitis que afecta piel, músculo estriado y aparato digestivo principalmente.

Bohan y Peter<sup>1</sup> establecieron algunos criterios para el diagnóstico de esta enfermedad a saber:

1. Debilidad simétrica progresiva de los músculos proximales de las extremidades, que puede acompañarse de disfagia o de afectación de los músculos respiratorios.

2. Dermatitis clásica caracterizada por coloración lila de los párpados (heliotropo) y lesiones dérmicas eritemato-escamosas en el dorso de las manos, a nivel de articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas (pápulas de Gottron).

3. Elevación sérica de enzimas musculares, en particular creatinfosfoquinasa (CPK) y aldolasa.

4. Demostración por electromiografía (EMG) de unidades motoras polifásicas cortas de amplitud dis-

\* Departamento de Medicina Interna. INP

\*\* Servicio de Parasitología y Micología. INP. Laboratorio de Microscopía Electrónica y Biología Molecular INP. Dirección de Posgrado. Universidad La Salle

Correspondencia: Dr. Jorge Zarco Román. Departamento de Medicina Interna. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes sur 3700-C Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

Recibido: agosto, 2005. Aceptado: enero, 2006.

minuida. Aumento de la actividad de inserción con presencia de actividad en reposo (patrón miopático), así como descargas repetitivas de alta frecuencia.

5. Histológicamente necrosis de fibras musculares tipos 1 y 2, miopatía perifascicular y variación en el tamaño de las fibras, fagocitosis, regeneración con basofilia, células con sarcolema grande y núcleo prominente y un infiltrado inflamatorio perivascular.

El diagnóstico de dermatomiositis se apoya en la presencia de cuatro de estos cinco criterios.

La aspergilosis es un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por el género *Aspergillus*. Las especies principales que afectan al humano principalmente son *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*. Se han descrito numerosos cuadros clínicos caracterizados por manifestaciones de hipersensibilidad en la vía respiratoria, colonización saprofítica de cavidades pulmonares preexistentes (como una cavidad por TB), enfermedad pulmonar invasiva o semi-invasiva, sinusitis invasiva primaria e infección diseminada.<sup>1,2-4</sup>

Son los hongos más comunes en todos los ambientes; se encuentran en el suelo y en la vegetación de todo el mundo; en desechos orgánicos; en alimentos en descomposición; en el polvo de construcciones y en los ductos de aire.

La aspergilosis nosocomial es la infección que adquiere un paciente que previamente no presenta datos de infección micótica y que inicia con manifestaciones clínicas 72 horas después de su hospitalización.<sup>5-7</sup>

La aspergilosis pulmonar semi-invasiva es una neumonía necrosante, de curso subagudo con invasión micótica de la vasculatura pulmonar causante de infartos hemorrágicos. Es la segunda micosis invasiva más común en huéspedes inmunocomprometidos (después de *Candida*). Se ha descrito en niños con granulocitopenia, que reciben corticosteroides y en pacientes con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la poliarteritis nodosa; en niños que reciben trasplante de órganos sólidos o trasplante de médula ósea; en pacientes con linfoma y neoplasias cerebrales, así como en otras inmunodeficiencias.

La hipercortisolemia endógena como en el síndrome de Cushing, predispone al desarrollo de aspergilosis invasiva. Sin embargo, la granulocitopenia es el factor de riesgo más importante.<sup>4</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño de 11 años, procedente de zona rural y medio socioeconómico pobre. Su padecimiento se inició cuatro meses antes de su ingreso al hospital en el cual se realizaban trabajos de remodelación. La enfermedad se caracterizó por debilidad muscular progresiva, mialgias y lesiones cutáneas; dificultad para la deglución. Exploración física. Había disminución de la fuerza de los músculos proximales, de la cintura pélvica y de la escapular; alteraciones de la voz y de la deglución. Mostraba placas escamosas de color rojo-pálido en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales (pápulas de Gottron), erupción eritematosa de color rojo-violáceo en los párpados superiores (heliotropo), e hiperpigmentación de la piel en el tronco y las extremidades. No se observó cicatriz de vacuna BCG. Laboratorio. Enzimas musculares: CPK elevada, 5536 u.i./mL; aldolasa elevada, 83 u.i./mL; TGO, 240 u.i./mL; TGP, 116 u.i./mL. Biometría hemática normal. Electromiografía: con patrón miopático.

Serie esófago-gastro-duodenal: Disminución de la motilidad a nivel del estómago y del duodeno. Radiografía de tórax normal.

Pruebas de función respiratoria: Patrón restrictivo moderado.



Figura 1. Heliotropo en párpados superiores.



**Figura 2.** Pápulas de Gottron en las articulaciones interfalángicas del dorso de la mano, en las metatarso-falángicas y en las proximales.

Histopatología: Polimiositis en músculo crural con datos de actividad de la enfermedad.

Se inició un tratamiento con bolos IV de metilprednisolona 30mg/k/dosis, cada 24 h durante tres días consecutivos; posteriormente, prednisona por vía oral a 60 mg/m<sup>2</sup>/día. Mejoraron la fuerza muscular y la deglución; las enzimas musculares disminuyeron. Un mes después, sufrió ataque al estado general, fiebre de 40°C y polipnea. En los campos pulmonares se escucharon estertores crepitantes bilaterales; había hipoventilación apical e interescapulovertebral en el hemitórax derecho. Biometría hemática. Leucocitos de 19,500/mm<sup>3</sup>; segmentados, 72%; plaquetas, 200,000/mm<sup>3</sup>. Rx de tórax. Mostró infiltrado redondeado parahiliar derecho (neumonía redonda). Se inició tratamiento con dicloxacilina + ceftriaxone y se disminuyó la prednisona a 30 mg/m<sup>2</sup>/día. Cinco días después seguía en malas condiciones generales; aparecieron distermias; las extremidades mostraban cianosis distal; tuvo hemoptisis. Una broncoscopia reveló endobronquitis moderada. Rx de tórax. Se observó una imagen numular con pared gruesa, datos compatibles con una caverna pulmonar. La TAC pulmonar mostró una lesión redondeada de 5 cm de diámetro, septada, con bordes irregulares y pared

gruesa, así como diferentes densidades en su interior (aire, tejido blando). Los estudios PPD, BAAR en jugo gástrico y expectoración fueron negativos (5 muestras); el PCR para *Mycobacterium* dirigidas hacia las secuencias IS6110 e IS1081 (características del complejo *M. tuberculosis*): negativas en suero. El examen directo de dos muestras de esputo mostró micelios dicotomizados septados; un cultivo en medio de Sabouraud desarrolló *Aspergillus fumigatus*, además de antígeno galactomanan positivo.

Se le trató con anfotericina B, 1mg/k/día que se suspendió al completar una dosis acumulada de 60mg/k y cuando cinco exámenes directos de esputo, cinco cultivos en serie para *Aspergillus* fueron negativos y el antígeno galactomanan también fue negativo. El paciente egresó con un tratamiento de itraconazol 200mg/día durante cuatro semanas y disminución gradual de la prednisona. La evolución clínica y radiológica fueron favorables.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Este trabajo hace énfasis en la importancia de sospechar esta infección pulmonar micótica, sobre todo cuando se hacen trabajos de remodelación del hospital, como en este caso, pues la enfermedad se adquiere por inhalación de conidiosporas suspendidas en el aire, cuya concentración está en relación directa con el número de casos de aspergilosis. El periodo de incubación en los diferentes cuadros de aspergilosis no se ha determinado y no existe la transmisión de persona a persona. Un factor determinante para padecer la enfermedad, es el estado inmunológico del paciente. En este caso se trataba de un paciente inmunocomprometido por el tratamiento con esteroides que recibía.

El espectro de las manifestaciones clínicas de la aspergilosis depende del grado de inmunosupresión. La depleción de células T CD4, puede predisponer a la traqueobronquitis por *Aspergillus* y aspergilosis semi-invasiva pulmonar (neumonía crónica necrosante). Por otra parte, la granulocitopenia es un factor de riesgo para la aspergilosis invasiva pulmonar. La aspergilosis semi-invasiva se ha descrito en pacientes con grados moderados de inmunosupresión, especialmente los que reciben corticoesteroides y los enfermos con SIDA.

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, tos con expectoración mucopurulenta, hemoptisis, astenia y adinamia,<sup>8,9</sup> como en este caso. Conforme el proceso avanza, aparece trombosis de los vasos y necrosis pulmonar localizada. La infección se puede diseminar a diversos órganos: hígado, corazón y sistema nervioso central. La forma semi-invasiva difiere de la invasiva en que el cuadro tiene curso subagudo y dura semanas o meses. Se sospechó oportunamente una aspergilosis nosocomial, en este caso una aspergilosis pulmonar semi-invasiva (APSI) por una imagen radiológica sugestiva, caracterizada por una "neumonía redonda," así como una pobre respuesta al tratamiento antimicrobiano.

Es difícil hacer el diagnóstico antemortem de APSI, debido a que los cultivos de esputo rara vez son positivos en las etapas tempranas de la enfermedad; a que las pruebas serológicas para identificar anticuerpos son poco confiables, ya que se trata de pacientes inmunocomprometidos. Por otro lado, siendo el *Aspergillus* un hongo contaminante común en nuestro ambiente, en contacto constante con el hombre, puede haber títulos positivos en ausencia de enfermedad. Este inconveniente puede superarse mediante el examen directo de la expectoración o del aspirado bronquial aclarado con hidróxido de potasio para la búsqueda del micelio dicotomizado septado, aunado a la detección de antígeno galactomanan para especies de *Aspergillus* en el suero.



**Figura 3.** Radiografía de tórax normal (al ingreso).

Los niveles de antigenemia se modifican en pacientes que han iniciado un tratamiento antimicótico empírico cuando se realiza la prueba de detección de antígeno días después de iniciado el tratamiento, ya que el efecto antimicótico de los medicamentos impide el crecimiento del hongo a nivel de sus terminales distales y por consiguiente, disminuyen los niveles de antigenemia. En estos casos, la prueba puede resultar negativa a pesar de que el paciente sufra un cuadro de aspergilosis grave.<sup>10,11</sup>

La radiografía de tórax es anormal en el 75-100% de los pacientes en las fases tempranas de la enfermedad. Las lesiones pueden ser infiltrado intersticial, infiltrado micro y macronodular, bronconeumonía, consolidación lobar, neumonía segmentaria, nódulo cavitado o lesiones nodulares múltiples que semejan embolia séptica. Estos datos en pacientes neutropénicos pueden evolucionar rápidamente hacia infiltrados pulmonares que causan opacificación completa de lóbulos. En el presente caso la lesión inicial fue una imagen redondeada que posteriormente presentó una cavidad septada, demostrada por TAC pulmonar (Figuras 3 a 8)<sup>12-14</sup>



**Figura 4.** Imagen densa redondeada apical derecha (neumonía redonda).





**Figura 5.** Imagen redondeada, con pared gruesa, compatible con caverna pulmonar.



**Figura 6.** Misma lesión en resolución con pared más delgada.



**Figuras 7 y 8.** TAC pulmonar. Se observa una lesión redondeada, de 5 cm de diámetro y diferentes densidades (aire y tejidos blandos), tabicada de bordes irregulares con una pared gruesa.

Esta patología tiene una mortalidad elevada. La sobrevida de estos pacientes depende del diagnóstico temprano y de medidas terapéuticas específicas.<sup>15</sup>

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bohan A, Peter JB. Polymiositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975;292:344

2. Oren LL, Goldstein N. Invasive pulmonary aspergillosis. Curr Op Pulm Med 2002;8:195-200
3. Wallace TM. Aspergillosis: A disease with many faces. Semin Roentg 1996;31:52-66
4. Pittet D, Huguenin T. Unusual cause of lethal pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Crit Care Med 1996;154:541-44
5. Vázquez TO. Estrategias en la prevención de aspergilosis nosocomial. Rev Enf Infec Ped 1999;47:193-4

6. Oren I, Haddad N, Finkelstein R. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction. *Am J Hematol* 2001;66:257-62
7. Hajjeh RA, Warnock DW. Counterpoint: invasive aspergillosis and the environment—rethinking our approach to prevention. *Clin Infect Dis* 2001;33 :1549-52
8. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:25-31
9. Gefer WB. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorac Imag* 1992;7:56-74
10. Vázquez TO, Gutiérrez CP. Utilidad de la detección de antígeno de aspergillus en el rastreo y diagnóstico de aspergilosis nosocomial. *Rev Mex Patol Clin* 2001;48:70-7.
11. Crosdale DJ, Poulton KV, Ollier WE. Mannose-binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis* 2001;184:653-6
12. Vázquez TO, Mora TM. Radiologic patterns in the early stages of pulmonary aspergillosis. A study of 15 children. *Acta Pediatr Mex* 2002;23:132-38.
13. Caillot D, Couaillier JF. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253-9
14. Hoffer F, Gow K, Flynn PM. Accuracy of percutaneous lung biopsy for invasive pulmonary aspergillosis. *Pediatr Radiol* 2001;31:144-52
15. Herbrecht, Auvrignon A. Efficacy of amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in immunosuppressed pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:77-82

medigraphic.com