

ASPERGILOSIS PULMONAR DISEMINADA EN UN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Cruz Y¹, Gómez ME², Escudero S³, Salazar R², Villacís V², Villacís R⁴
¹Residente del programa de Medicina Interna Universidad Central del Ecuador,
²Reumatóloga, Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín
³Internista adscrito a la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín
⁴Reumatólogo, Jefe de la Unidad de Reumatología Hospital Carlos Andrade Marín

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo
 Recibido: 9/nov/2016
 Aceptado: 11/nov/2016
 On-line: 20/dic/2016

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico, micosis invasiva, aspergilosis diseminada, corticosteroides, inmunosupresión

Las infecciones representan en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) la principal causa de morbilidad y mortalidad. Alrededor del 20-40% de las muertes en pacientes con lupus se atribuyen a procesos infecciosos relacionados a la actividad de la enfermedad y al tratamiento inmunosupresor. A continuación, presentamos el caso de una paciente con lupus quién desarrolló infección diseminada por aspergillus con afectación en pulmón, globo ocular derecho y piel.

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:
 Received: November 9th, 2016
 Accepted: November 11th, 2016
 On-line: December 20th, 2016

Keywords:

Systemic lupus erythematosus, invasive mycosis, disseminated aspergillosis, Corticosteroids, immunosuppression

Infections in Systemic Lupus Erythematosus (LES) represent the main cause of morbidity and mortality. Around 20-40% of deaths in patients with lupus are due to infections related to disease activity and immunosuppressive therapy. This article will present the case of a patient with lupus who developed a disseminated infection caused by Aspergillus that compromised lung, right eyeball and skin.

CORRESPONDENCIA

Yessenia Cruz Castillo
 Universidad Central del Ecuador
 yessemallito@hotmail.com
 Quito, Ecuador

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Cruz Y, Gómez-Caballero ME, Escudero S, Salazar-Ponce R, Villacís V, Villacís R. Aspergilosis pulmonar diseminada en un paciente con lupus. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 23-28. Disponible en: www.serecuador.com.ec/revista/

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la principal causa de muerte en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ha sido la actividad de la enfermedad. Esto ha cambiado en la actualidad debido al diagnóstico y tratamientos oportunos, siendo las infecciones y enfermedades cardiovasculares la principal causa de muerte¹⁻³. Se estima que alrededor del 50% de pacientes con LES sufrirán un episodio infeccioso severo durante la evolución de la enfermedad⁴.

Se han descrito todo tipo de infecciones asociadas a LES: tuberculosis, toxoplasmosis, infecciones por candida, cripto-

tocosis, siendo poco frecuente la aspergilosis, esta última reportada en la literatura alrededor de 40 casos⁵. De acuerdo a las directrices de la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer/Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasivas y el Grupo de Estudio de Enfermedades por Infecciones Fúngicas (EORTC/MSG), hay tres niveles de probabilidad de infección fúngica invasiva: probada, probable y posible. El diagnóstico de una posible infección por hongos se basa sólo en los síntomas clínicos y los factores de riesgo en un paciente. Infecciones probadas y probables son, además, clasificadas de acuerdo con una muestra positiva resultante del cultivo y/o la detección de antígeno en suero⁶. En la Figura 1 se presentan los detalles

de la clasificación de acuerdo con las directrices EORTC/MSG. Además, en la tabla 1 se muestra los estudios tanto prospectivos y retrospectivos de infección fúngica en LES y en la tabla 2 las características de los pacientes con LES que desarrollaron micosis invasiva.

La aspergilosis invasiva es la primera causa de infección fúngica producida por hongos filamentosos^{2, 7}. Los factores de riesgo para adquirir aspergilosis en LES son: alta actividad de la enfermedad, neutropenia, corticoterapia y otros inmunosupresores e infecciones bacterianas concomitantes^{5, 8}.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 43 años de edad, residente en la ciudad de Quito, con antecedentes de síndrome antifosfolípido diagnosticado a raíz de trombosis venosa profunda en dos ocasiones y tromboembolia pulmonar por lo cual la paciente requería anticoagulación crónica con warfarina, portadora de prótesis de cadera derecha desde hace 15 años por necrosis avascular de cabeza femoral y lupus eritematoso sistémico. Su LES fue diagnosticado a los 24 años en otra institución, por lo que no hubo perfil inmunológico, presentó durante su evolución manifestaciones hematológicas (linfopenia y anemia de la enfermedad crónica), renales (proteinuria) y cutáneas (livedo reticularis, rash malar). En los dos últimos años en tratamiento con dosis alta de corticoide (prednisona 20-40 mg) y cloroquina 250 mg/día debido a múltiples recaídas y procesos infecciosos acompañantes.

En el 2014 presentó infección periprotésica de cadera por *Micobacteria kansasii* multiresistente y recibió tratamiento antifúngico por un año y medio. Además presentó ruptura timpánica complicada con mastoiditis hace 10 meses, pancreatitis aguda por páncreas divisum hace 6 meses el que requirió ingreso a terapia intensiva. Último cuadro infeccioso, neumonía adquirida en la comunidad dos meses previos a su ingreso.

La paciente fue admitida al servicio de emergencia por cuadro de 7 días de evolución con secreción conjuntival en ojo derecho que incrementó en forma progresiva, y se acompañó de dolor localizado y alza térmica, catalogada como endoftalmitis endógena aguda con necesidad de resolución quirúrgica. De manera concomitante, durante los últimos días la paciente presentó lesiones en piel predominantemente en brazos y piernas, induradas, eritemato-violáceas dolorosas a la palpación (figura 2) y, además, desde su última hospitalización persistió con tos y expectoración purulenta.

En tomografía de tórax se evidenció infiltrado paracardíaco derecho y parches múltiples bilaterales. Inicialmente se sospechó neumonía estafilocócica, por lo cual la paciente recibió terapia antibiótica de amplio espectro posterior a la toma de pancultivos. Se procedió a broncoscopia directa en la que se observó lesiones ulceradas en bronquio principal izquierdo, se tomó biopsias y se realizó lavado bronquio-alveolar con resultado de citología compatible

PROBADA	PROBABLE	POSIBLE
- Examen citológico o histopatológico de tejido pulmonar que muestra la hifa/cultivo positivo para <i>Aspergillus</i> sp. - Anormalidad clínica/radiológica consistente con la infección	- Factores de riesgo - Microscopía positiva para <i>Aspergillus</i> sp. o cultivo de esputo o LBA o ensayo de antígeno positivo - Criterios clínicos consistente con la infección	- Factores de riesgo - Criterios clínicos consistentes con la infección

Figura 1. Clasificación de infección invasiva de acuerdo a las guías EORTC/MSG 6

Referencias	Tipo de estudio	Ciudad	Total casos LES	Casos de LES + IFI	Periodo de estudio (años)	Prevalencia (%)	Incidencia (%/y)
Chen et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados	Taiwán (Toayuan)	2344	15	26	0.64	0.02
Fan et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados	China (Jinan)	1534	18	6	1.17	0.20
Gladman et al.	Estudio prospectivo de casos y controles de infecciones en LES ambulatorios	Canadá (Toronto)	363	1	5	0.28	0.06
Khalifa et al.	Cohorte retrospectiva de infecciones en LES hospitalizados	Tunisia (Sousse)	75	1	14	1.33	0.10
Kim et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados	Corea del Sur (Seúl)	1155	12	15	1.04	0.07
Martínez-Martínez et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados	México (San Luis Potosí)	309	10	7	3.24	0.46
Nishimaki et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados, incluido autopsias	Japón (Fukushima)	132	1	20	0.76	0.04
Weng et al.	Cohorte retrospectiva de IFI en LES hospitalizados	Taiwán (Tainan)	2397	20	21	0.83	0.04

Tabla 1. Prevalencia estimada de infecciones fúngicas invasivas (IFI) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y características de estudios sistemáticos que involucran enfermedad fúngica y lupus

Tabla 2 Características de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con infección fúngica invasiva (IFI)

Características de los pacientes	Estadística	n (Total de reportados)
Demográficos		
Hombres: Mujeres	47:248	295
Edad al inicio de IFI (años)	35.8 (DE=13.5)	264
Duración de LES (años)	2 (RIQ: 0.5-7)	156
Nº. dentro del primer año de diagnóstico	67 (39%)	170
Nº. concurrente IFI con la primera actividad de LES	15 (9%)	163
Comorbilidades		
Diabetes mellitus	23 (27%)	85
Tuberculosis	6 (13%)	48
Otras infecciones	8 (13%)	64
LES manifestaciones orgánicas		
Renal	162 (87%)	186
SNC	20 (19%)	106
Pulmonar	28 (34%)	82
Hematológica	83 (67%)	124
Inmunológica	86 (90%)	96
Características de LES		
SLEDAI a la presentación	11 (RIQ: 7-18)	103
Nº. de LES activo (SLEDAI $\geq$ 4)	135 (86%)	157
Nº. uso de corticoides a la presentación de IFI	248 (90%)	277
Dosis media de corticosteroides (mg/día, equivalente a prednisona)	20 (RIQ 10-50)	211
Nº. dosis altas de corticosteroides ($\geq$ 60 mg/d)	72 (33%)	216
Nº. de concurrente/reciente pulso de corticosteroides	29 (21%)	137
Uso de inmunosupresores y otros agentes		
Total, del número de otros inmunosupresores	117 (53%)	222
Azatiopirina – Ciclofosfamida (reciente o concurrente)	41	
Micofenolato de mofetilo	37	
Ciclosporina	20	
Mizoribine	8	
Rituximab	5	
Metotrexate	4	
6-Mercaptopurina	3	
Etanercept	2	
Interferón	1	
Metoxsalen	1	
Otros agentes	1	
Hidroxicloroquina	14	
Plasmaféresis	2	

La estadística es reportada en porcentaje, media y desviación estándar (DE), o mediana y rangos intercuartiles (RIQ), dependiendo de la distribución de los datos.

Sistema Nervioso Central (SNC), infección fúngica invasiva (IFI), lupus eritematoso sistémico (LES), índice de actividad de la enfermedad de lupus eritematoso sistémico (SLEDAI)



Figura 2. Dermatitis en miembros inferiores caracterizada por lesiones nodulares eritemato-violáceas con centro ulceronecrotico en la paciente a su ingreso.

con proceso inflamatorio agudo severo. En cultivos realizados tanto de la secreción ocular y tejido ocular extirpado se aislaron colonias verduscas en medio de Sabouraud las mismas que fueron tomados para estudio microscópico evidenciando micelios compatibles con *Aspergillus fumigatus* (figura 3). En estudios histopatológicos realizados tanto en biopsia de piel y biopsia pulmonar se evidenció presencia de microorganismos con morfología compatible con *Aspergillus* (figura 4). De acuerdo a exámenes complementarios y cuadro clínico de la paciente se determinó actividad severa de enfermedad.

Ante la presencia de aspergilosis invasiva de origen respiratorio con diseminación sistémica, compromiso ocular y cutáneo en paciente inmunosuprimida por corticoterapia y patología de base se inició tratamiento antifúngico con respuesta parcial al mismo luego de lo cual presentó cuadro de sepsis con insuficiencia respiratoria aguda que no respondió a maniobras invasivas con posterior fallecimiento.

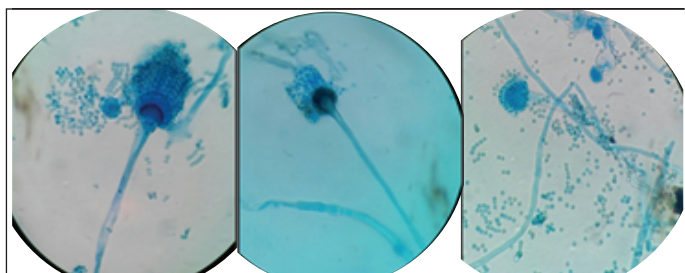


Figura 3.- Visualización mediante microscopía óptica de la hifa de *Aspergillus fumigatus* obtenido del cultivo de tejido ocular, de piel y de lavado bronquio-alveolar.

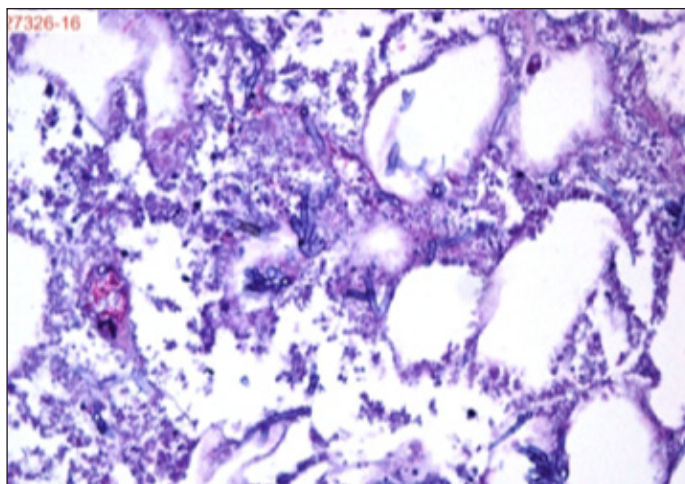


Figura 4.- Biopsia de piel muslo izquierdo en lente de 40x, a nivel del tejido celular subcutáneo se observan áreas de necrosis, asociadas a polimorfonucleares entre los adipocitos. Adicionalmente en las áreas de necrosis, se observan hifas gruesas con bifurcaciones a 45° y espora compatible con paniculitis lobulillar y micosis profunda altamente sugestiva de aspergillus.

DISCUSIÓN

La inmunosupresión secundaria a la enfermedad o al tratamiento predispone al paciente con LES a contraer infecciones en mayor proporción que la población general. Las infecciones son la principal causa de mortalidad en estos pacientes debido a la disfunción de los fagocitos, linfopenia, disminución de producción de citoquinas, reducción de producción de inmunoglobulinas y el complemento, entre otras muchas alteraciones presentes¹. El espectro de agentes infecciosos y factores de riesgo predisponentes de infección en los pacientes con LES varía significativamente en los diferentes grupos étnicos². En un estudio retrospectivo por 10 años en pacientes con LES se evidenció que la principal etiología de mortalidad por infección está determinada por bacterias seguida por virus y finalmente por hongos³. Las infecciones fúngicas invasivas en pacientes con LES varía ampliamente entre el 0.64% y 1.33%, y se cree que esta tasa es subestimada por un alto porcentaje de diagnóstico post-mortem. Las infecciones se presentan con mayor frecuencia en el LES durante estadios tempranos de la enfermedad, asociados también con alta actividad de la enfermedad y el uso de corticosteroides⁶. Nuestra paciente recibió alta dosis de corticoide debido a la elevada actividad del LES.

Aspergillus spp. es un hongo ubicuo adquirido por inhalación de esporas del ambiente. Hay tres formas de aspergilosis:

alérgica, crónica (saprofítico) e invasiva. El subtipo alérgico típicamente afecta a pacientes con asma y el subtipo saprofítico generalmente constituye formas leves de la enfermedad. La aspergilosis invasiva ha emergido como una causa de infección potencialmente grave en pacientes inmunocomprometidos⁹. Esta micosis ha sido documentada en pacientes con anemia aplásica, post-quimioterapia, VIH y receptores de trasplante de órganos, reportada con poca frecuencia en LES, posiblemente por falta de reconocimiento temprano, así como por el solapamiento frecuente entre actividad inflamatoria de la enfermedad y proceso infeccioso que en la mayoría de ocasiones dificulta su diagnóstico oportuno^{1, 2}.

En el caso presentado el compromiso fue pulmonar con diseminación a otros órganos como fue la piel y el globo ocular.

A pesar de que el hongo *Aspergillus* sp sea ubicuo, la coexistencia con LES no ha sido reportada extensamente, siendo el compromiso pulmonar el síndrome clínico más prevalente. El compromiso multisistémico por este germen oportunista, suele corresponder a estados avanzados de la enfermedad con una mortalidad mayor al 90% a pesar del tratamiento oportuno. Para poder tener éxito, primero se debe sospechar la entidad, sobre todo en pacientes con algún grado de inmunosupresión, tanto endógena como exógena, para así instaurar tratamientos tempranos agresivos e incluso empíricos ya que muchas veces se documenta este hongo solo en autopsias.

El diagnóstico de aspergilosis invasiva es complejo debido a la poca especificidad de signos y síntomas, ya que la participación multisistémica puede imitar manifestaciones del LES. De hecho, en nuestro caso la paciente cursaba con actividad alta de su enfermedad y fue el compromiso ocular severo y la extirpación emergente del mismo que permitió el aislamiento del germen y sospechar que el mismo era el causante de las manifestaciones pulmonares y cutáneas.

El diagnóstico estándar de aspergilosis incluye tomografías computarizadas, biopsias, imágenes microscópicas y cultivos de muestras de tejidos. La determinación de componentes de la pared (galactomanano) mediante ELISA en suero también se realiza en líquido de lavado bronquioalveolar (LBA), siendo este último, más sensible y específico⁶. En el caso presentado se aisló el hongo en cultivo de sabouraud y se visualizó directamente por microscopía óptica tanto en el LBA como en la biopsia pulmonar y de piel que permitió su diagnóstico.

Los factores de riesgo para la aspergilosis invasiva incluyen neutropenia prolongada (<500 células. mm3 por >10 días), trasplantados (pulmonar, hematológica), terapia inmunosupresoras incluyendo dosis altas de corticosteroides de forma prolongada (> 3 semanas), neoplasias hematológicas, quimioterapia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida avanzada (SIDA) y enfermedad crónica granulomatosa⁵. En la población con LES los factores de riesgo más importantes para micosis invasiva están relacionados con la actividad de la enfermedad (leucopenia, linfopenia y neutropenia) y su tratamiento (inmunosupresores y corticoides)⁹. En el caso presentado se evidenció enfermedad muy activa con SELENA-SLEDAI de 19, en la tabla 2 un valor mayor a 4 fue ca-

racterístico en pacientes con infecciones fúngicas invasivas; y uso de corticoides en dosis altas prolongadas que llegaron hasta 40 mg diarios previo a su hospitalización.

El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse tempranamente especialmente con anfotericina B, voriconazol, itraconazol y equinocandina. El voriconazol es el tratamiento actual de elección para aspergilosis, sin embargo, la anfotericina B liposomal debe indicarse en los casos de intoleran-

cia a la droga o enfermedad refractaria.

La muerte asociada con aspergilosis invasiva en pacientes con lupus fue descrito en 50%⁹. El compromiso multisistémico alcanza una mortalidad superior al 90% y ocurre en estados avanzados de la enfermedad¹. Siempre es prioritario descartar la presencia de infecciones oportunistas desde el primer momento que un paciente inmunocomprometido presenta fiebre y síntomas respiratorios.

REFERENCIAS

1. Cendales JG, Gómez M, Silva LE, Prada LP, Buitrago AF. Falla orgánica múltiple por aspergilosis angio- invasiva en un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico : correlación clínico patológica Multiple organ failure due to an angioinvasive aspergillosis in a patient with systemic lupus erythematosus : patholog. 2012;14(1):45-48.
2. Chen D, Xie J, Chen H, et al. Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors. J Rheumatol. 2016. doi:10.3899/jrheum.151523.
3. Fei Y, Shi X, Gan F, et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years. Clin Rheumatol. 2014;33(1):57-63. doi:10.1007/s10067-013-2383-3.
4. Vinicki JP, Catalan Pellet S, Pappalardo C, et al. Invasive fungal infections in Argentine patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2013;22(9):892-898. doi:10.1177/0961203313496342.
5. Pamuk ON, Pamuk GE, Barutcu E, Celik AD. The development of pulmonary aspergillosis and pneumothorax in a patient with neutropenic systemic lupus erythematosus and successful treatment of the first case. BMJ Case Rep. 2014;2014:2013-2015. doi:10.1136/bcr-2013-200818.
6. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: A systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. Semin Arthritis Rheum. 2014;44(3):325-330. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.06.001.
7. Lumbreras C, Gavalda J. [Invasive aspergillosis: clinical manifestations and treatment]. Rev Iberoam Micol. 2003;20(3):79-89.
8. Macêdo DPC, Heraldo MSJ, De Souza-Motta CM, Milan EP, Neves RP. Invasive aspergillosis associated with systemic lupus erythematosus and cardiac postoperative complication. Brazilian J Microbiol. 2009;40(1):180-183. doi:10.1590/S1517-838220090001000031.
9. Silva MF, Ribeiro AS, Fiorot FJ, et al. Invasive aspergillosis: a severe infection in juvenile systemic lupus erythematosus patients. Lupus. 2012;21(9):1011-1016. doi:10.1177/0961203312442752.