

Aspergilosis pulmonar crónica asociada a papilomatosis múltiple de la vía aérea. A propósito de un caso y revisión de la literatura

Lilian Rubilar O.¹, Julio Maggiolo M.¹, Ramiro González V.¹,
Guido Girardi B.², Carmen Mendoza N.³, Carlos Vildósola S.⁴

Resumen

Introducción: Las aspergilosis son raras en pediatría, sin embargo, *aspergillus* sp produce un amplio espectro de patologías. Las aspergilosis descritas son la invasiva aguda, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, el aspergiloma y las aspergilosis pulmonares crónicas (APC). **Objetivo:** Presentar nuestra experiencia en el manejo de una forma de APC en una paciente con papilomatosis múltiple pulmonar. **Caso clínico:** Se presenta a una paciente de 8 años de edad, portadora de una papilomatosis múltiple de la vía aérea, tratada con cirugía láser y mitomicina local en múltiples oportunidades, sin resolución completa. Presentó frecuentes infecciones pulmonares y síndrome bronquial obstructivo permanente. Durante la última exacerbación infecciosa pulmonar fue aislado *Aspergillus fumigatus* en 6 cultivos de secreción bronquial. Además la radiografía y la TAC de tórax mostraron múltiples cavidades pulmonares en el lóbulo superior derecho, por lo que se planteó el diagnóstico de aspergilosis pulmonar cavitaria crónica. La paciente se trató con itraconazol observándose una respuesta clínica y radiológica satisfactoria y negativización de los cultivos. **Conclusiones:** La APC es extremadamente infrecuente en la infancia, no obstante debe ser sospechada y tratada oportunamente, con la finalidad de evitar la progresión a la fibrosis pulmonar y posterior insuficiencia respiratoria.

(Palabras clave: aspergillus, aspergilosis pulmonar crónica, papilomatosis pulmonar, itraconazol).

Rev Chil Pediatr 77 (4); 382-387, 2006

Chronic pulmonary aspergillosis associated to multiple airway papillomatosis: Case-report and literature review

Background: Aspergillosis is rare in children, although *Aspergillus* species cause a wide spectrum of diseases. The host immune system is a major determinant in the development of particular forms of aspergillosis, such as acute invasive pulmonary aspergillosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, aspergilloma and chronic pulmonary aspergillosis (CPA). **Objective:** Present experience in the management of CPA in a patient with pulmonary papillomatosis. **Case:** 8 years-old girl with pulmonary papillomatosis,

1. Médico. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.
2. Médico. Profesor Asociado de Pediatría. Campus Sur. Universidad de Chile.
3. Médico. Laboratorio de Microbiología. Hospital Exequiel González Cortés.
4. Médico. Servicio de Radiología. Centro Médico Fleming.

Trabajo recibido el 06 de abril de 2006, devuelto para corregir el 20 de junio de 2006, segunda versión el 14 de julio del 2006, aprobado para publicar el 02 de agosto de 2006.

Correspondencia a: Dr. Julio Maggiolo M. E-mail: julio_vrs@latinmail.com

*treated with laser surgery and topic Mitomicin at different periods, without complete resolution. She presents frequent pulmonary infectious exacerbations; in the last one Aspergillus fumigatus was isolated in 6 cultures. The chest X-ray and tomography show multiple pulmonary cavities in the right upper lobe, leading to the diagnosis of CPA. The patient received therapy with Itraconazol, achieving clinical-radiological success and negative cultures. **Conclusions:** CPA is rare in children, however, it is necessary an early diagnosis in order to establish the adequate therapy that avoids pulmonary fibrosis and respiratory insufficiency.*

(Key words: *Aspergillus, chronic pulmonary aspergillosis, pulmonary papillomatosis, Itraconazol*).

Rev Chil Pediatr 77 (4); 382-387, 2006

INTRODUCCIÓN

Las diferentes formas de aspergilosis son raras en pediatría, siendo el pulmón el órgano más frecuentemente afectado¹. Se requieren condiciones especiales del huésped², como las inmunodeficiencias profundas en la aspergilosis pulmonar invasiva aguda³, la atopia en la aspergilosis broncopulmonar alérgica⁴, y las alteraciones locales, como cavidades pulmonares preexistentes en el aspergiloma⁵.

Las aspergilosis pulmonares crónicas (APC) pueden presentar defectos inmunes locales o sistémicos leves o moderados⁶, y actualmente en adultos han sido clasificadas en 3 subcategorías: la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC), la aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (APNC) y la aspergilosis pulmonar fibrozante crónica (APFC)². Las APC se deben sospechar frente a un paciente que presente algún factor predisponente pulmonar o sistémico, con síntomas respiratorios o generales crónicos, asociados a cavidades pulmonares única o múltiples, además de cultivos de secreción bronquial y/o serología positivos para *Aspergillus* sp, con marcadores de la fase aguda de la inflamación positivos, como la proteína C reactiva (PCR). Paralelamente deben descartarse otros patógenos pulmonares relacionados con enfermedades de similar presentación tanto clínica como radiológica². El tratamiento se debe hacer con antifúngicos efectivos, con el fin de evitar la progresión a la fibrosis pulmonar y finalmente la insuficiencia respiratoria.

Nuestro objetivo es describir el primer caso pediátrico en nuestro medio de APCC, asociada a papilomatosis múltiple de la vía aérea, y además revisar lo descrito en la literatura internacional.

CASO CLÍNICO

Escolar con fecha de nacimiento 6/4/1999, sin antecedentes familiares a destacar. Producto de primer embarazo, parto vaginal, sin incidentes, a las 38 semanas de gestación. Peso de nacimiento 2 900 g, talla 47,5 cm. Apgar 9 y 10. Durante el período de recién nacido presentó una sepsis, permaneciendo hospitalizada durante dos semanas.

Sin morbilidad hasta 1 año 7 meses de edad (octubre/2000) en que presentó un episodio de laringitis aguda obstructiva (LAO) refractaria a tratamiento, fue hospitalizada en la ciudad de Viña del Mar, lugar donde se diagnosticó papilomatosis laríngea, mediante laringoscopia directa. Fue derivada al servicio de Otorrinolaringología del Hospital Barros Luco, donde la paciente inició tratamiento con cirugía láser y mitomicina tópica.

Evolucionó con gran morbilidad respiratoria, caracterizada por múltiples episodios de LAO y de síndrome bronquial obstructivo, desarrollando atelectasias en diversos lóbulos pulmonares y neumonías recurrentes.

A los 2 años 3 meses (junio/2001) presentó una LAO grado IV más una neumonía causada por virus influenza A, que progresó a una insuficiencia respiratoria global aguda, requiriendo traqueostomía, la que mantiene hasta la fecha.

En agosto de 2001, a la edad de 2 años 6 meses, presentó una traqueítis pseudomembranosa por *Staphylococcus aureus*, tratada con cloxacilina, presentando una evolución satisfactoria.

Pese al tratamiento de los papilomas, éstos continuaron reproduciéndose cada 1 a 2 meses, y avanzando hacia la zona distal de la vía aérea. A la fecha ha requerido aproximadamente 16 procedimientos con cirugía láser más mitomicina.

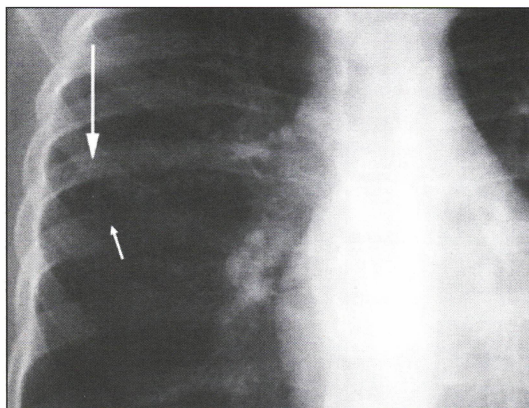


Figura 1. Radiografía de tórax anteroposterior, focalizada en el hemotórax derecho, muestra imagen redondeada y de paredes finas, en el lóbulo superior derecho (flechas).

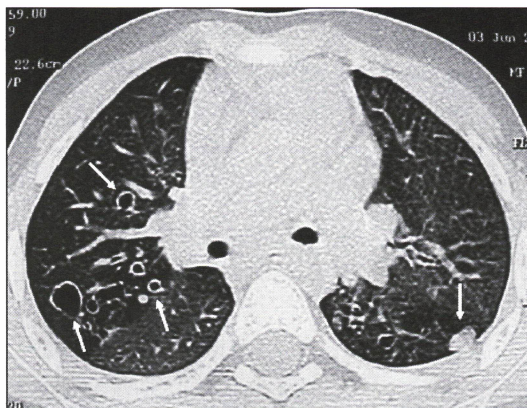


Figura 2. Tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución, en un corte a nivel subcarinal, muestra múltiples imágenes redondeadas de paredes relativamente gruesas, que corresponden a bronquiectasias cilíndricas y saculares en el pulmón derecho (flechas). Es también visible una lesión nodular subpleural en el lóbulo inferior izquierdo (flechas).

A fines de 2002 inició una reagudización respiratoria caracterizada por fiebre intermitente, tos emetizante en accesos, compromiso del estado general, disnea a medianos esfuerzos, broncorrea purulenta en moldes de mal olor. La auscultación pulmonar evidenció crepitaciones en el campo pulmonar inferior izquierdo. La paciente no respondió a las medidas terapéuticas habituales, permaneciendo varias semanas sin cambios. En la radiografía de tórax se observó una imagen redondeada anular en el lóbulo superior derecho (LSD) (figura 1). La PCR fue de 63 U/l, el hemograma reveló una leucocitosis de $18\,800/\text{mm}^3$; 3% de baciliformes y neutrofilia de 71%. Se solicitaron 6 cultivos seriados de secreción bronquial para hongos, mediante esputo inducido, aislándose en todos *Aspergillus fumigatus*, con la presencia de hifas. Las precipitinas y la IgG específica resultaron negativas.

La TAC de tórax de alta resolución y corte fino efectuada en abril de 2003 mostró imágenes cavitarias en el LSD y un nódulo subpleural en el pulmón izquierdo (figura 2).

La paciente presentó estudio inmunológico normal: quimiofagocitosis, CD3, CD4, recuento diferencial de inmunoglobulinas, además de VIH y test de estallido de polimorfonucleares negativos. Se descartó tuberculosis (TBC) pulmonar y fibrosis quística.

Con los antecedentes descritos se planteó el diagnóstico de APCC, y se inició

tratamiento con itraconazol, a razón de 3 mg/kg/día, durante 6 meses. La paciente evolucionó en las siguientes semanas afebril, con reducción de la tos, mejoría del estado general, presentó disnea sólo a grandes esfuerzos y la broncorrea se tornó mucosa, sin evidencias de reacciones adversas a medicamentos, la PCR. La imagen redondeada en la Rx tórax se aclaró quedando una zona aérea de pared fina que en el transcurso de los meses prácticamente desapareció.

En la TAC de tórax (junio/2003) se observó una disminución de las imágenes patológicas previamente descritas, aunque persistiendo algunas cavidades pulmonares. La última TAC practicada en noviembre/2005 no evidenció cavidades.

En los últimos 2 años la paciente ha reducido la frecuencia de las hospitalizaciones, aproximadamente 1 por año. Continúa requiriendo tratamiento para los papilomas, aunque con menor frecuencia, cada 2 a 3 meses. Ha seguido presentando reagudizaciones bronquiales con aparición de *Staphylococcus aureus* sensible en cultivos de expectoración y de la traqueostomía.

La madre maneja adecuadamente la traqueostomía y la paciente acude al colegio con escolaridad regular. Sigue siendo controlada en los servicios de otorrinolaringología y broncopulmonar.

Tabla 1. Criterios propuestos para el diagnóstico de la Aspergilosis pulmonar crónica (APC)

Criterio	Definición
1	Síntomas pulmonares o sistémicos crónicos (3 o más meses) que incluya al menos uno de los siguientes síntomas: pérdida de peso, tos productiva o hemoptisis
2	Cavidades pulmonares con infiltrados pericavitarios, formación y crecimiento de nuevas cavidades
3	Serología positiva o aislamiento de <i>Aspergillus</i> sp desde el pulmón o de la cavidad pleural
4	Elevación de los marcadores de la fase aguda de la inflamación (PCR, VHS, viscosidad plasmática)
5	Exclusión de otros patógenos pulmonares asociados con enfermedades de presentación similar, como mycobacterias, hongos como <i>Coccidioides immitis</i> e <i>Histoplasma capsulatum</i>
6	Sin condiciones de inmunodeficiencias (SIDA, leucemia y enfermedad granulomatosa crónica)

Nota: Todos los criterios deben estar presentes. En el criterio 3 uno de ellos debe ser positivo. (Adaptado de Denning DW y colaboradores²).

PCR: Proteína C Reactiva.

VHS: Velocidad de Hemosedimentación.

DISCUSIÓN

En pacientes adultos Denning y colaboradores propusieron los criterios diagnósticos de las APC que se detallan en la tabla 1, dividiéndolas en 3 subcategorías, a saber: la APNC o subaguda, las aspergilosis pulmonares crónicas y la APFC², criterios según los cuales, nuestra paciente corresponde a una forma pediátrica de APCC.

La distinción clínico-radiológica entre las diferentes formas de APC no es absoluta, pudiendo superponerse, siendo en general una enfermedad de lenta progresión (meses o años), y afectando más frecuentemente a hombres de mediana edad.

Las APC se presentan en individuos con factores predisponentes, tanto en individuos inmunocomprometidos leves a moderados, como en inmunocompetentes⁶. La modalidad subaguda o APNC ha sido descrita en el SIDA, en la enfermedad granulomatosa crónica, en diabetes, alcoholismo y con el uso de bajas dosis de corticoides⁷.

Los pacientes con la forma cavitaria crónica en general son inmunocompetentes, pero con defectos locales o sistémicos predisponentes, entre los cuales se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la papilomatosis de la vía aérea^{8,9}. Nuestra paciente era portadora de esta última condición, sus papilomas presentaron extensión transbronquial, complicación que se obser-

va en menos del 5% de los casos, planteándose que existe diseminación del virus papiloma hacia distal durante las múltiples intervenciones quirúrgicas. Entre los defectos sistémicos han sido descritas ciertas alteraciones inmunológicas, como la de la proteína ligante de la manosa y del surfactante D, ambas ubicadas en el cromosoma 10, e igualmente se han descrito defectos del factor de crecimiento B¹⁰⁻¹².

Desde el punto de vista radiológico la APCC se caracteriza por la formación y crecimiento lento, en meses o años, de múltiples cavidades y bronquiectasias, especialmente en los lóbulos superiores, hecho observado en nuestra paciente (figura 1 y 2), formas de aspergilosis que de no ser tratadas adecuadamente progresan a fibrosis pulmonar, pasando a constituir la APFC¹³.

La forma APNC o subaguda consiste en la progresión de una cavidad, pudiendo en algunos casos alcanzar grandes dimensiones en pocas semanas, cavidad que puede comprometer la pared torácica, el plexo braquial, e incluso la columna vertebral¹³.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con infecciones como la histoplasmosis¹⁴, la coccidiomicosis¹⁵, la TBC¹⁶, además de la sarcoidosis¹⁷ y el carcinoma pulmonar.

La biopsia pulmonar en las APC muestra cavidades, inflamación crónica y en ocasiones fibrosis pulmonar, la que es más característica de la APCC y de la APFC,

pudiendo también observarse granulomas¹⁸. La presencia de hifas es más frecuente en la APNC.

El tratamiento se hace con itraconazol, voriconazol, anfotericina B, interferón más itraconazol o éste último luego de la anfotericina B¹⁹.

La cirugía juega un rol secundario por la escasa mejoría de la función pulmonar²⁰, no exenta de complicaciones como falla respiratoria, fístula bronco-pleural, y aspergilosis pleural, entre otras²¹.

El éxito del tratamiento se monitoriza a través de parámetros clínicos: ganancia de peso, disminución de la disnea, cese de la hemoptisis; y parámetros de laboratorio: reducción de los marcadores de la fase aguda, disminución del número y tamaño de las cavidades, ausencia de *Aspergillus* en el tracto respiratorio².

Nosotros utilizamos itraconazol con respuesta favorable tanto clínica, como de laboratorio con normalización de la PCR. Además desde el punto de vista radiológico observamos reducción y prácticamente desaparición de las cavidades pulmonares, en tanto los cultivos se negativizaron.

En el caso presentado, destacamos que esta es la primera publicación de un caso de APCC en pediatría y se realiza una revisión de esta patología poco frecuente en niños, la cual debe ser sospechada oportunamente y tratada correctamente, para evitar las complicaciones de estas.

REFERENCIAS

- 1.- Denning DW: *Aspergillus*. En: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders 2000; 2674-82.
- 2.- Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H: Chronic Cavitary and Fibrosing Pulmonary and Pleural Aspergillosis: Case Series, Proposed Nomenclature Change, and Review. Clin Infect Dis 2003; 37 (Supl 3): 265-80.
- 3.- Denning DW: Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805.
- 4.- Nelson LA, Callerame ML, Schwartz RH: Aspergillosis and atopy in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1979; 120 (4): 863-73.
- 5.- Massard G, Roeslin N, Wihlm JM, Dumont JP, Morand G: Pleuropulmonary aspergilloma: clinical spectrum and surgical treatment. Ann Thorac Surg 1992; 54: 1159-64.
- 6.- Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. Medicine (Baltimore) 1982; 61: 109-24.
- 7.- Denning DW, Follansbee SE, Sclaro M, et al: Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991; 324: 654-62.
- 8.- Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles: Invasive pulmonary aspergillosis in patient with chronic obstructive pulmonary disease report of eight cases and review. Clin Infect Dis 1998; 26: 1473-5.
- 9.- Oleszek-Raske, Cremin BJ: Computed Tomography in pulmonary papillomatosis. British J of Radiol 1998; 61: 160-1.
- 10.- Crosdale D, Poulton K, Ollier W, Thomson W, Denning DW: Mannose binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. J Infect Dis 2001; 184: 653-6.
- 11.- Madan T, Kishore U, Singh M, et al: Protective role of lung surfactant protein D in a murine model of invasive pulmonary aspergillosis. Infect Immun 2001; 69: 2728-31.
- 12.- Madan T, Kishore U, Singh M, et al: Surfactant proteins A and D protect mice against pulmonary hypersensitivity induced by *Aspergillus fumigatus* antigens and allergens. J Clin Invest 2001; 107: 467-75.
- 13.- Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. Approach to management. Chest 1997; 112: 541-8.
- 14.- Rubin H, Furcilow ML, Yates JL, Brasher CA: The course and prognosis of histoplasmosis. Am J Med 1959; 27: 278-88.
- 15.- Salkin D, Hubbert M: Review of 706 cases of pulmonary cavities in the coccidiomycosis. Cooperative Study (abstract 12). En: Proceeding of the 23rd annual Coccidiomycosis Study Group meeting (Beverly Hills). California Thoracic Society 1978.
- 16.- Hafeez I, Muers MF, Murphy SA, Evans EG, Barton RC, McWhinney: Non-tuberculosis mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotizing pulmonary aspergillosis Thorax 2000; 55: 717-9.
- 17.- Israel HL, Ostrow A: Sarcoidosis and aspergilloma. Am J Med. 1969; 47: 243-50.
- 18.- Yousem SA: The histological spectrum of chronic necrotizing forms of pulmonary aspergillosis. Hum

- Pathol 1997; 28: 650-6.
- 19.- *Caras WE, Plus JL*: Chronic necrotizing pulmonary: pathologic outcome after itraconazol therapy. Mayo Clin Proc 1996; 71: 25-30.
- 20.- *El-Oakley R, Petrou M, Goldstraw P*: Indications and outcome surgery for pulmonary aspergilloma. Thorax 1997; 52: 813-5.
- 21.- *Battaglini JW, Murray GF, Keagy BA, Wilcox BR*: Surgical management of symptomatic pulmonary aspergilloma. Ann Thorac Surg 1985; 39: 512-6.