

Coinfección aspergilosis pulmonar y enfermedad granulomatosa crónica complicada con síndrome hemofagocítico. Informe de caso

Juan Sebastian Theran-León¹ , Luis Andrés Dulcey-Sarmiento² , Laura Yibeth Esteban-Badillo¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Santander. Bucaramanga, Colombia.

²Universidad de Ciencias Médicas de los Andes. Venezuela.

RESUMEN

La enfermedad granulomatosa crónica es una inmunodeficiencia primaria causada por mutaciones en los genes de las cuatro subunidades del complejo Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa. Entre los hallazgos clínicos se encuentran linfadenopatías, hepatoesplenomegalias y neumonía recurrente. Se presenta el caso de un paciente masculino de 17 años con tos productiva, expectoración purulenta, disnea progresiva y pérdida de peso. A nivel cervical presenta adenomegalias bilaterales, roncus pulmonares diseminados sin alteraciones cardíacas, hepatoesplenomegalia, a su ingreso con pancitopenia y en la radiografía de tórax una imagen compatible con aspergiloma; se realizó aspirado de médula ósea con cultivo positivo para hongos compatibles con *Aspergillus*, tinción y citometría de flujo con confirmación de hemofagocitosis y enfermedad granulomatosa crónica. Se establece el diagnóstico de aspergilosis pulmonar complicada con síndrome hemofagocítico secundario a enfermedad granulomatosa crónica, el cual es excepcional porque es el primer informe donde coexisten las tres entidades en un mismo paciente.

Palabras clave: Aspergilosis pulmonar; Enfermedad granulomatosa crónica; Linfohistiocitosis hemofagocítica.

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria causada por mutaciones en los genes que codifican para cualquiera de las cuatro subunidades que conforman a la enzima Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, encargada de regular la producción de especies oxidantes microbicidas, que constituyen la primera barrera de defensa del ser humano contra los microorganismos infecciosos; esta es una deficiencia muy heterogénea que según el mecanismo de herencia se clasifica en enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma x (subunidad gp91-phox) y autosómica recesiva^{1,2}. Dentro de los hallazgos clínicos más frecuentes se encuentran entre otros las adenopatías, hepatoesplenomegalias y neumonías

a repetición^{3,4}. Esta enfermedad se caracteriza por infecciones recurrentes causadas por gérmenes piógenos catalasa positiva y otros patógenos de baja virulencia, entre los más frecuentes se encuentran bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Nocardia*, *Serratia*, entre otras, y hongos dentro de los cuales el *Aspergillus* se asocia a mayor mortalidad^{5,6}.

Por su parte, el síndrome hemofagocítico es una condición infrecuente y grave que se genera por una alteración en la función de las células T citotóxicas y natural killer que resulta en un estado de hiper inflamación sistémica con sobreproducción de citocinas, puede ser de origen primario o genético y secundario en relación a procesos infecciosos, autoinmunes, neoplasias hematológicas o fármacos⁷; si bien, son diversos los agentes microbiológicos asociados al síndrome hemofagocítico, su coexistencia con aspergilosis ha sido excepcional, se encontraron tres estudios que lo describen, el primero en una mujer de 78 años con leucemia mieloide crónica, el segundo lo describe en uno de tres niños con VIH y el tercero en un adulto con vasculitis de Churg-Strauss⁸.

 OPEN ACCESS

Correspondencia a: Juan Sebastian Theran-León
Correo electrónico: jtheran554@unab.edu.co

Publicado: 07/11/2022

Recibido: 11/11/2021; Aceptado: 08/03/2022

Citar como:

Theran-León JS, Dulcey-Sarmiento LA, Esteban-Badillo LY. Coinfección aspergilosis pulmonar y enfermedad granulomatosa crónica complicada con síndrome hemofagocítico. Informe de caso. Revista 16 de abril [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 61(286):e1551. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1679

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 17 años de edad de sexo masculino, procedente de zona rural de Lagunillas (Mérida, Venezuela), estudiante de secundaria, con antecedente de tuberculosis pulmonar a los 14 años recibió tratamiento por 6 meses, sin antecedentes familiares conocidos, con factores de

riesgo psicosociales por vivienda rural y alimentación deficiente por cantidad y poca proteína.

Fue llevado a consulta de urgencias por clínica de dos meses de evolución con pérdida de 10 kg de peso, en las últimas semanas asociado a fiebre no cuantificada de predominio vespertino, tos productiva con expectoración mucopurulenta y disnea que progresa de moderados a pequeños esfuerzos. A su ingreso se encontraba con signos de respuesta inflamatoria sistémica dados por taquicardia, taquipnea, hipotensión arterial e hipoxemia, a la exploración física con adenomegalias cervicales blandas y no adheridas, auscultación torácica con roncus difusos, a la palpación abdominal hepatoesplenomegalia con hepatometría 10 x 12 x 14 cm Boyd II, al examen neurológico con somnolencia, alerta al llamado, orientado en tres esferas.

Se realizaron estudios hematológicos que informaron hemograma con pancitopenia dada por anemia moderada microcítica normocrómica (Hemoglobina 7.6 g/dL, volumen corpuscular medio 75 y hemoglobina corpuscular media 27), leucopenia con neutropenia leve (leucocitos 2100, conteo de neutrófilos 1150) y trombocitopenia leve (conteo de plaquetas 122000), prueba de VIH negativa, aminotransaminasas, glucemia y azoados normales (glucosa 94 mg/dl, aspartato aminotransferasa (AST) 26, alanina aminotransferasa (ALT) 20, creatinina 0.8 mg/dl) y uroanálisis sin alteraciones; se realizó serología para micosis profundas con resultado positiva para aspergillus y ante pancitopenia es realizado un aspirado de médula ósea que informa compromiso de todas las líneas celulares con hemofagocitos y aumento de los sideroblastos en anillo con tinción de azul de Prusia positivo, el cultivo medular fue positivo para hongos tipo aspergillus. De forma complementaria fueron medidos niveles de inmunoglobulinas y recuento de CD4 y CD8 con niveles normales, los marcadores para células natural Killer (NK) estaban disminuidos y CD25 positivo, por lo cual, se realizó prueba de nitroazul de tetrazolio que mostró una disminución de la actividad de la NADPH compatible con enfermedad granulomatosa crónica.

En estudios imagenológicos, la radiografía de Tórax fue compatible con aspergiloma en campo pulmonar superior izquierdo (Figura 1) y la ecografía abdominal concluyó hepatoesplenomegalia sin signos de hipertensión portal. Posteriormente se realizó a biopsia de ganglio linfático cervical con tinciones para microorganismos y se encuentran hifas compatibles con aspergillus.

Con los hallazgos encontrados se consideró coinfección aspergilosis pulmonar y enfermedad granulomatosa crónica complicada con síndrome hemo fagocítico; se inició manejo con anfotericina B hasta llegar a dosis de 1.5 gramos.

Tres semanas después de la hospitalización, el paciente presentó deterioro clínico en relación a falla multiorgánica, con requerimiento de ventilación mecánica

invasiva y falleció a los dos días de la intubación orotraqueal.



Figura 1. Radiografía de Tórax posteroanterior: se observa lesión cavitada con bordes parcialmente definidos compatible con aspergiloma en campo pulmonar superior izquierdo.

DISCUSIÓN

Autores como Kalua⁹ y Van-de Peppel¹⁰ concuerdan en que la aspergilosis pulmonar es una entidad de baja frecuencia que depende de múltiples factores de riesgo, se considera una infección extraña en pacientes inmunocompetentes, siendo más frecuente en inmunocomprometidos^{11,12}, su forma complicada con síndrome hemofagocítico es rara y más aún en el contexto de enfermedad granulomatosa crónica¹³.

Existen reportes muy escasos de asociación entre la presencia de aspergilosis pulmonar complicada con síndrome hemofagocítico, sobre todo en pacientes con condiciones de inmunosupresión como en el caso de neoplasias hematológicas^{14,15}, en dichos casos la terapéutica está orientada a tratar la enfermedad de base^{16,17}. En este caso, el paciente era un adolescente inmunocompetente con factores de riesgo psicosociales y nutricionales quien cursó con las tres entidades de forma conjunta.

En cuanto al pronóstico, se ha descrito que Aspergillus es el microorganismo que la mayor mortalidad se produce en personas con aspergilosis crónica cavitada o fibrosante sin tratamiento la mortalidad a tres y siete años es del 25 y 70%, respectivamente¹⁸.

El tratamiento de los pacientes con aspergilosis está orientada a fármacos como la Anfotericina B en cualquiera de sus formas¹⁹, a largo plazo debe mantenerse terapia con Voriconazol o Posaconazol, en el presente caso se indicó Anfotericina B, pero no se logró iniciar terapia de mantenimiento por el fallecimiento del paciente.

Los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) describen que evitar la inhalación de esporas de Aspergillus es difícil porque es un hongo

común en el medio ambiente, no obstante, puede haber formas de reducir el riesgo de desarrollar una infección grave por *Aspergillus* que incluye evitar la exposición a áreas con mucho polvo o tierra y en personas con alto riesgo el uso profiláctico de medicamentos antimicóticos y pruebas para detectar la infección en sus primeras etapas²⁰.

CONCLUSIONES

Ante la presencia de una inmunodeficiencia primaria debemos considerar la posibilidad de infecciones recurrentes por gérmenes atípicos y como una complicación infrecuente pero posible un el síndrome hemofagocítico, ya que este puede conducir a una mayor tasa de mortalidad.

AUTORÍA

Juan Sebastian Theran-León: conceptualización, metodología, análisis formal de datos, investigación, supervisión, redacción - borrador original, redacción-revisión y edición.

Luis Andrés Dulcey-Sarmiento: conceptualización, metodología, análisis formal de datos, investigación, supervisión, redacción - borrador original, redacción-revisión y edición.

Laura Yibeth Esteban-Badillo: conceptualización, metodología, análisis formal de datos, investigación, supervisión, redacción - borrador original, redacción-revisión y edición.

FINANCIACIÓN

Para el presente manuscrito no existió fuente de financiación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roos D, de Boer M. Retrotransposable genetic elements causing neutrophil defects. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2018 [citado 18/01/2022]; (2):e12953. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12953>
2. Slack MA, Thomsen IP. Prevention of Infectious Complications in Patients With Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2018 May 9 [citado 18/01/2022]; 7(1):S25–30. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/7/suppl_1/S25/4994086
3. Connelly JA, Marsh R, Parikh S, Talano JA. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease: Controversies and State of the Art. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2018 May 9 [citado 18/01/2022]; 7(suppl_1):S31–9. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/7/suppl_1/S31/4994085
4. Henrickson SE, Jongco AM, Thomsen KF, Garabedian EK, Thomsen IP. Noninfectious Manifestations and Complications of Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2018 May 9 [citado 18/01/2022]; 7(suppl_1):S18–24. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/7/suppl_1/S18/4994084
5. Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic Granulomatous Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Genetic Basis of Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2018 May 9 [citado 18/01/2022]; 7(suppl_1):S2–5. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/7/suppl_1/S2/4994080
6. Bennett N, Maglione PJ, Wright BL, Zerbe C. Infectious Complications in Patients With Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2018 May 9 [citado 18/01/2022]; 7(suppl_1):S12–7. Disponible en: https://academic.oup.com/jpids/article/7/suppl_1/S12/4994083
7. Santos G Dos, Uría R, Silvera L, Santos C de los, Oliver C, Frantchez V, et al. Síndrome hemofagocítico: una rara complicación en el paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Urug Med Int* [Internet] [Internet]. 2017 Abr [citado 18/01/2022]; 2(1):25–31. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972017000100025
8. García Escudero A, Benítez Moya JM, Lag Asturiano E. Hemophagocytic syndrome and invasive aspergillosis in a patient with Churg-Strauss vasculitis. *Med Clin (Barc)*. [Internet]. 2000 [citado 18/01/2022]; 115(15):598. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/12188630_Hemophagocytic_syndrome_and_invasive_aspergillosis_in_a_patient_with_Churg-Strauss_vasculitis
9. Kalua K, Zimba B, Denning DW. Estimated Burden of Serious Fungal Infections in Malawi. *J Fungi* [Internet]. 2018 May 21 [citado 18/01/2022]; 4(2):61. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2309-608X/4/2/61/htm>
10. van de Peppel RJ, Visser LG, Dekkers OM, de Boer MGJ. The burden of Invasive Aspergillosis in patients with haematological malignancy: A meta-analysis and systematic review. *J Infect* [Internet]. 2018 Jun 1 [citado 18/01/2022]; 76(6):550–62. Disponible en: <http://www.journalofinfection.com/article/S0163445318301026/fulltext>
11. Iacobini M, Duse M, Di Coste A, Balducci L. Improvement of a rapid screening test for chronic granulomatous disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2013 Jul 1 [citado 18/01/2022]; 26(3):807–8. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463201302600329?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
12. Loeffert ST, Hénaff L, Dupont D, Bienvenu AL, Dananché C, Cassier P, et al. Prospective survey of azole

drug resistance among environmental and clinical isolates of *Aspergillus fumigatus* in a French University hospital during major demolition works. *J Mycol Med*. [Internet]. 2018 [citado 18/01/2022]; 28(3):469–72. Disponible en: <https://www.science-direct.com/science/article/abs/pii/S115652331730447X?via%3Dihub>

13. Fernandes J, Hamidi F, Leborgne R, Beau R, Castier Y, Mordant P, et al. Penetration of the human pulmonary epithelium by *aspergillus fumigatus* hyphae. *J Infect Dis* [Internet]. 2018 [citado 18/01/2022]; 218(8):1306–13. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/218/8/1306/5005025>

14. Majima S, Okachi S, Asano M, Wakahara K, Hashimoto N, Sato M, et al. Pseudomembranous Invasive Tracheobronchial Aspergillosis with Fulminant Hepatitis and Hemophagocytic Syndrome. *Intern Med*. [Internet]. 2018 [citado 18/01/2022]; 57(16):2371–5. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/57/16/57_9673-17/article

15. Yamada A, Moritake H, Sawa D, Shimonodan H, Kojima

H, Kamimura S, et al. Refractory acute myeloid leukemia developed malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis during treatment of invasive fungal infection. *Japanese J Clin Hematol* [Internet]. 2013 [citado 18/01/2022]; 54(4):383–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23666221/>

16. Foley JM, Borders H, Kurt BA. A Diagnostic Dilemma: Similarity of Neuroradiological Findings in Central Nervous System Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Aspergillosis. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2016 Jul 1 [citado 18/01/2022]; 63(7):1296–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.25967>

17. Calmettes C, Gabriel F, Blanchard E, Servant V, Bouchet S, Kabore N, et al. Breakthrough invasive aspergillosis and diagnostic accuracy of serum galactomannan enzyme immune assay during acute myeloid leukemia induction chemotherapy with posaconazole prophylaxis. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Jun 1 [citado 18/01/2022]; 9(42):26724–36. Disponible en:

<https://www.oncotarget.com/article/25477/text/>

18. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012 [citado 8/2/2022]; 30(4):201–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-aspergilosis-formas-clinicas-tratamiento-S0213005X12000316>

19. Bagshaw E, Enoch DA, Blackney M, Posthumus J, Kuessner D. Economic impact of treating invasive mold disease with isavuconazole compared with liposomal amphotericin B in the UK. *Future Microbiol* [Internet]. 2018 Sep 1 [citado 18/01/2022]; 13(11):1283–93. Disponible en: <https://www.future-medicine.com/doi/abs/10.2217/fmb-2018-0119>

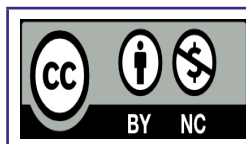
20. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades CDC. 2019. «Risk & Prevention». Riesgo y prevención de la aspergilosis [citado 24/03/2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/spanish/risk-prevention.html>

Coinfection pulmonary aspergillosis and chronic granulomatous disease complicated with hemophagocytic syndrome. Case report

ABSTRACT

Chronic granulomatous disease is a primary immunodeficiency caused by mutations in the genes of the four subunits of the Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH) complex. Clinical findings include lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and recurrent pneumonia. We present the case of a 17-year-old male patient with a productive cough, purulent expectoration, progressive dyspnea and weight loss. At the cervical level, he presented bilateral lymph nodes, disseminated pulmonary rhonchi without cardiac abnormalities, hepatosplenomegaly, on admission with pancytopenia and a chest X-ray image compatible with aspergilloma; Bone marrow aspirate was performed with positive culture for fungi compatible with *Aspergillus*, staining and flow cytometry with confirmation of hemophagocytosis and chronic granulomatous disease. The diagnosis of pulmonary aspergillosis complicated with hemophagocytic syndrome secondary to chronic granulomatous disease is established, which is exceptional because it is the first report where the three entities coexist in the same patient.

Key Words: Pulmonary Aspergillosis, Chronic granulomatous disease; Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.



Este artículo de *Revista 16 de Abril* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Revista 16 de Abril*.