

# Endobronquitis por aspergillus niger en un paciente pediátrico con síndrome de down.

Leonardo Valero G

Residente de Pediatría.

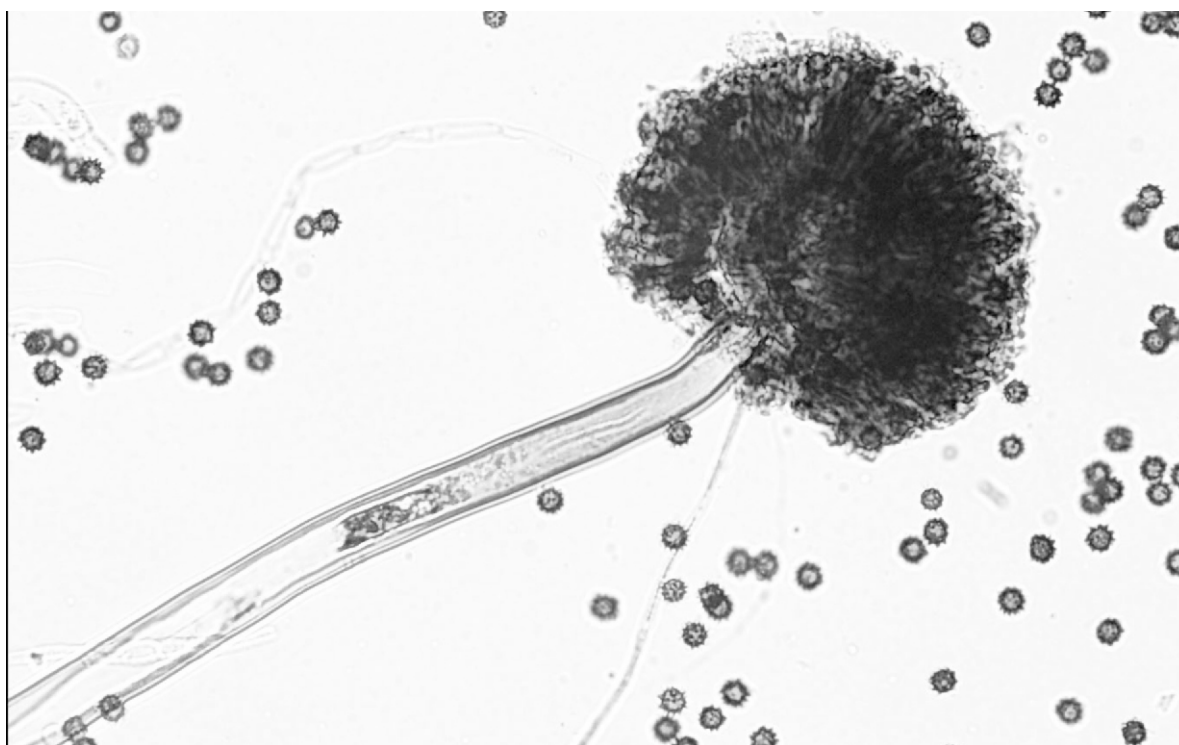
Universidad Nacional de Colombia.

Fundación Hospital de la Misericordia,

Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia,

Correo electrónico: lvalerog@unal.edu.co

## Resumen



Reportamos el caso de una paciente de trece años de edad con síndrome de Down, que presentaba síntomas respiratorios crónicos con exacerbaciones recurrentes que se consideraban secundarias a un sustrato fisiopatológico atópico y/o a infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior y del parénquima pulmonar. En su estudio se detectó la presencia de *Aspergillus niger* (*A. niger*) en su vía aérea inferior causando endobronquitis crónica. Haremos la descripción de su historia clínica, enfatizando que la importancia de

este reporte radica en brindar a la comunidad médica elementos a tener en cuenta cuando se sospecha infección respiratoria por *Aspergillus* sp., sustentando que la colonización e infección del sistema respiratorio por esta especie en particular, no necesariamente puede ser clasificada en uno de los cuatro cuadros clínicos respiratorios descritos causados por este hongo y que puede ocurrir en pacientes sin inmunodeficiencias primarias o secundarias severas.

**Palabras clave:**

Aspergilosis pulmonar, *Aspergillus niger*, bronquitis.

**Aspergillus niger causing bronchitis in a pediatric patient with down syndrome****Summary**

We report a thirteen year old case with Down syndrome who presented with chronic respiratory symptoms and recurrent exacerbations, which were considered secondary to an atopic pathophysiological substrate and/or bacterial infections of the lower respiratory airway and lung parenchyma. His study detected the presence of *Aspergillus niger* (*A. niger*) in his lower respiratory airway, causing chronic bronchitis. We will make the description of his history, emphasizing that the importance of this report provides to the medical community elements to consider when respiratory infection by *Aspergillus* sp. is suspected, supporting that the colonization and infection of the respiratory system by this specie in particular, may not necessarily be classified into one of the four respiratory clinical pictures caused by this fungus and that may occur in patients without severe primary or secondary immunodeficiencies.

**Key words:**

Pulmonary aspergillosis, *Aspergillus niger*, bronchitis.

**Introducción**

La exposición al *Aspergillus* sp., puede producir diferentes afecciones del sistema respiratorio, con cuatro formas de presentación que se describen con mayor frecuencia (1). La aspergilosis pulmonar invasiva es la más severa, ocurriendo en sujetos con

inmunodepresión profunda como aquellos con neutropenia severa y prolongada y en los sometidos a regímenes de inmunosupresión durante los trasplantes de órganos. Se caracteriza por destrucción del parénquima pulmonar con graves secuelas, además de difícil tratamiento (2). La aspergilosis semi-invasiva se produce por aeroinvasión con daño de la vía aérea primero y luego del parénquima pulmonar si se propicia la inmunosupresión, pudiendo convertirse luego en una aspergilosis pulmonar invasiva (3).

El aspergiloma es una masa constituida por estructuras micóticas, detritus celulares y células inflamatorias en una cavidad previamente formada por otra patología, como las cavernas tuberculosas (3). La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es consecuencia de una reacción inflamatoria alérgica exagerada ante el *Aspergillus* sp., sin que haya invasión del hongo (4). Las manifestaciones clínicas de la aspergilosis pulmonar son diversas, dependiendo de las patologías subyacentes, pero la hemoptisis es la más frecuente (5).

Se han descrito alrededor de diecinueve especies de *Aspergillus* sp. infectando al humano; la mayoría de las infecciones se debe a *A. fumigatus*, en segundo lugar *A. flavus*, *A. terreus* en el tercero y en menos del cinco por ciento por *A. niger* (6). *Aspergillus* sp. forma hifas tabicadas ramificadas que producen cabezas conidiales cuando se exponen al aire (7). El hongo es ubicuo y las conidias son inhaladas constantemente; el desarrollo de enfermedad depende más de factores inmunológicos del hospedero que de la virulencia del microorganismo. Junto con el sistema respiratorio, el tracto digestivo constituye la vía de entrada más importante (8). Los casos de aspergilosis pulmonar aparecen en sujetos con alteraciones

inmunológicas, en la mayoría con compromiso profundo de su función (9). El tratamiento es agresivo y prolongado, de acuerdo a las condiciones clínicas particulares, usando como primera línea voriconazol o anfotericina, excepto en la ABPA donde los antimicóticos no cumplen papel alguno (10). Presentamos el caso de un paciente adolescente con síndrome de Down, con bronquitis crónica y agudizaciones frecuentes secundario a la infección por *A. niger*, para demostrar que la infección por este hongo y en particular esta especie que es de baja virulencia -y poco frecuente-, no produce enfermedad exclusivamente en sujetos con inmunodeficiencias profundas y que debe estar en la lista de los diagnósticos diferenciales del paciente con neumopatía crónica.

### Descripción

Es un paciente masculino de trece años de edad con síndrome de Down. Desde los diez años tuvo síntomas respiratorios, principalmente tos diaria y productiva; no aparecían desencadenantes identificables. Desde los once años tuvo episodios de disnea y fiebre, con aumento transitorio de la intensidad de los síntomas respiratorios, ocho exacerbaciones durante seis meses antes de que apareciera hemoptisis leve a los doce años; no se identificaron antígenos virales y no se obtuvo crecimiento bacteriano de su esputo durante las exacerbaciones.

Ante la presencia de hemoptisis que se hizo diaria, fue remitido a la consulta de neumología pediátrica. Las exacerbaciones de los síntomas y la hemoptisis aumentaron en los siguientes cuatro meses. En el examen físico del sistema respiratorio había estertores y sibilancias, sin que tuviera un síndrome de consolidación pulmonar. Las sospechas diagnósticas consideraban al asma, las neumonías y la tuberculosis.

Recibió en tres ocasiones claritromicina oral, broncodilatadores inhalados, corticoides inhalados a dosis bajas e intermedias por más de tres meses y ciclos cortos con prednisolona. Su esquema de vacunación era completo y además recibió la vacuna antineumocócica de 23 valencias. En los estudios no se encontraron alteraciones de los leucocitos ni eosinofilia; tenía un buen estado nutricional y metabólico. Su sistema inmunológico en sus perfiles celular y humoral no tuvo alteraciones perceptibles por los métodos de estudios convencionales. Tuvo dos iontoforesis negativas.

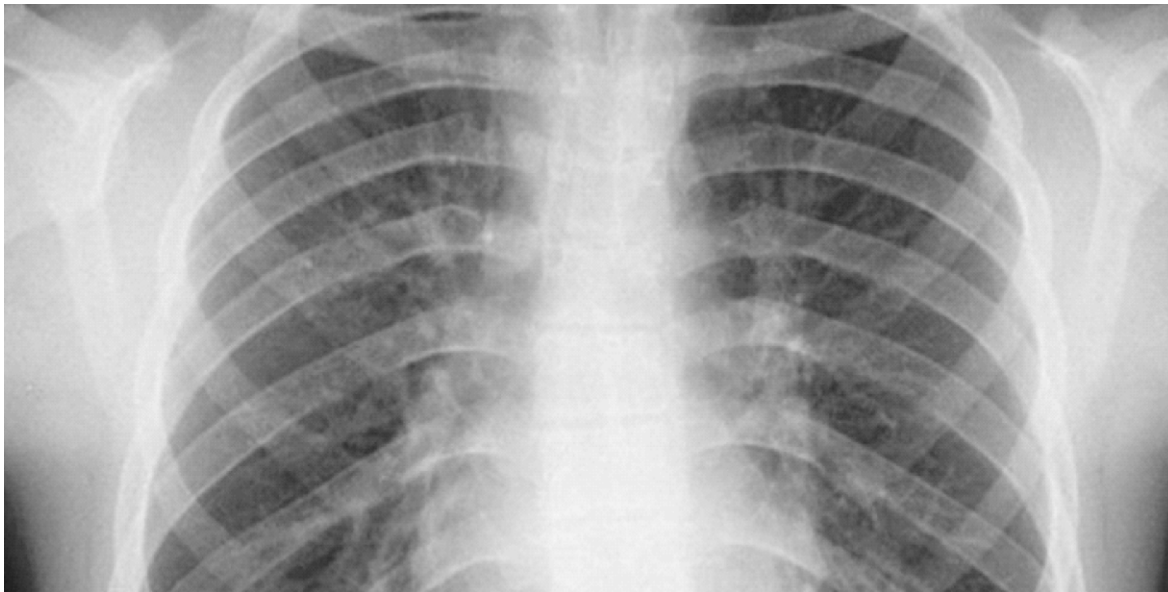
Los estudios microbiológicos no detectaron micobacterias (tres baciloscopias del esputo negativas y prueba intradérmica con tuberculina negativa), virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus ni virus de Epstein Barr. Tuvo dos pruebas de galactomanano en sangre negativas en las exacerbaciones. Se descartó reflujo gastroesofágico patológico y trastornos de la deglución.

La tomografía axial computada del tórax de alta resolución (TACAR) (fig. 1) mostró opacidades nodulares y lineales ramificadas con patrón en árbol de gemación, con áreas de vidrio esmerilado en el lóbulo inferior izquierdo y en la llingula, sugestivos de enfermedad de la vía aérea pequeña, hallazgos correlacionados con la radiografía de tórax (fig. 2).

El lavado broncoalveolar (LBA) no mostró bacilos ácido-alcohol resistentes y tampoco se obtuvo crecimiento de micobacterias; la revisión microscópica con KOH no mostró estructuras micóticas; con la coloración de Gram se evidenciaron escasos polimorfonucleares, con escasos cocobacilos Gram-negativos. El examen citopatológico en el LBA mostró una celularidad rica en macrófagos, ocasionales células gigantes y múltiples células



*Figura 1. TACAR.*



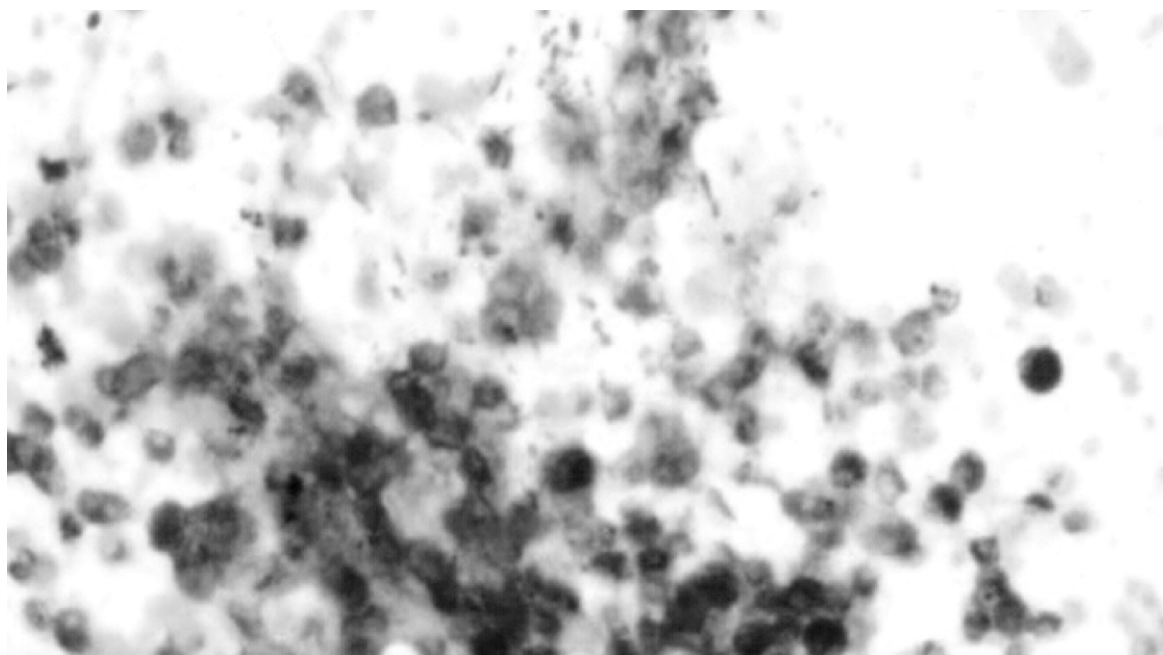
*Figura 2. Radiografía de tórax.*

endobronquiales ciliadas. La tinción con azul de prusia (fig. 3) mostró que 80% de los macrófagos estaban cargados con abundante hierro (hemosiderófagos), secundario al proceso productor de hemoptisis. La tinción con PAS mostró hifas septadas (fig. 4). En el cultivo para hongos se aisló *A. niger*, sensible a todos los antimicóticos. Ante este aislamiento, se consideró que este hongo era el agente etiológico responsable de la inflamación aguda de la mucosa bronquial y bronquiolar del paciente, así que se inició tratamiento con voriconazol

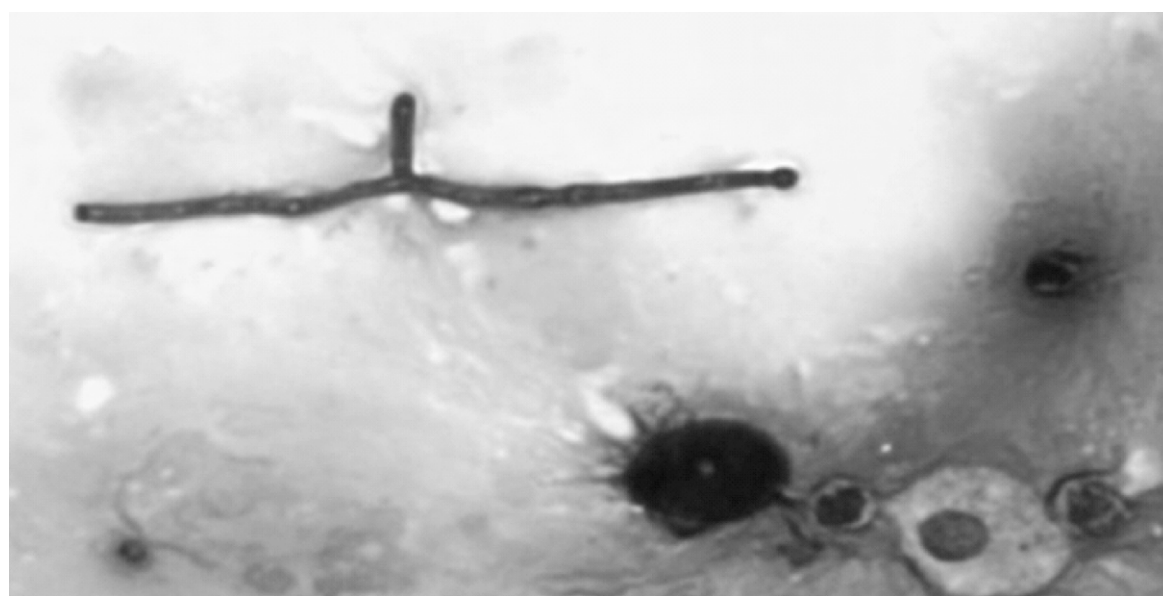
oral 200 mg cada 12 horas por seis semanas, continuando con voriconazol oral 200 mg diarios por doce semanas. Al terminar el tratamiento, casi desapareció la sintomatología respiratoria, no presentó exacerbaciones, no reapareció la fiebre y el examen físico en el control clínico posterior no encontró alteraciones respiratorias.

#### **Discusión**

Identificamos una especie del género *Aspergillus* sp., que causa enfermedad con



*Figura 3. Hemosiderófagos teñidos con azul de prusia.*



*Figura 4. Hifa septada teñida con PAS.*

baja frecuencia, reportándose en casos que cursan con inmunosupresión importante, dada su baja virulencia en el inmunocompetente o en formas leves de inmunosupresión (11). No se trata de una aspergilosis pulmonar angioinvasiva, tampoco de una forma necrosante (semi-invasiva) o de un aspergiloma y no tiene los aspectos que identifican a una forma de ABPA. El galactomanano se identifica en sangre en pacientes con neutropenia severa, cuando el sistema inmunológico permite su

liberación al torrente sanguíneo (8, 12), explicando por qué no fue positivo en este caso. La presentación clínica es inespecífica y la hemoptisis es el síntoma más frecuente (1), como lo presentó este paciente. Nuestro caso no tenía una inmunosupresión profunda, aunque el síndrome de Down produce compromiso inmunológico (13) pero no en el grado descrito para las infecciones agresivas por *Asperillus* sp. No tenía un patrón sibilante por un sustrato fisiopatológico atópico y

las exacerbaciones traducían agudizaciones del proceso inflamatorio subyacente por la infección micótica persistente y no por infecciones bacterianas o virales demostradas, como sí sucede en muchos atópicos. El examen citopatológico microscópico explicó la relación de las manifestaciones clínicas con la inflamación producida por *A. niger*. El tratamiento con voriconazol resultó en una mejoría clínica, apoyando la afirmación de que este hongo era la etiología del cuadro respiratorio de este paciente.

Este caso nos obliga a sospechar del *Aspergillus* sp., aún de las especies que con menos frecuencia se reportan -como el *A. niger*-, como el responsable de algunos cuadros respiratorios en pacientes sin inmunodeficiencias severas, buscándolo activamente en el estudio de neumópatas crónicos con patrones sibilantes sin respuesta al tratamiento del atópico.

### Bibliografía

1. Sherif R, Segal BH. Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnostic tests, management and complications. *Cur Opin Pulm Med* 2010; 16: 242 – 50.
2. Steinbach W. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1779–87.
3. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *Q J Med* 2007; 100: 317–34.
4. Agarwal R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Chest* 2009; 135: 805–26.
5. Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, Müller NL. Aspergillus-related lung disease. *Can Respir J* 2005; 12 (7): 377–87.
6. Brakhage AA. Systemic Fungal Infections Caused by Aspergillus Species: Epidemiology, Infection Process and Virulence Determinants. *Curr Drug Targ* 2005; 6: 875-86.
7. Samson RA, Noonim P, Meijer M, Houbraken J, Frisvad JC, Varga J. Diagnostic tools to identify black aspergilli. *Stud Mycol* 2007; 59: 129–45.
8. Brahm HS. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1870-84.
9. Park SJ, Mehrad B. Innate Immunity to Aspergillus Species. *Clin Micr Rev* Oct 2009, 535–51.
10. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infec Dis* 2008; 46: 327–60.
11. Xavier OM, Uchoa MP, Peixoto JJ, Comarú A, Severo LC. Aspergillus niger causing tracheobronchitis and invasive pulmonary aspergillosis in a lung transplant recipient: case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41(2): 200-1.
12. Hatziagorou E, Walsh TJ, Tsanakas JN, Roilides E. Aspergillus and the paediatric lung. *Paed Resp Rev* 2009; 10: 178–85.
13. Cetiner S. Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *Int J Immunogenet* 2010 Aug; 37(4): 233-7.