

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Neumonía por hongos en un paciente con vasculitis y agranulocitosis

Editor: DR. RICARDO GAZITUA HARMSSEN  
*Profesor Auxiliar de Medicina*  
*Departamento de Medicina Interna*

Participantes: DR. GUILLERMO ACUÑA LEIVA  
*Profesor Auxiliar de Medicina*  
*Departamento de Medicina Interna*

DR. ANTONIO ARTEAGA LLONA  
*Profesor Titular de Medicina*  
*Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*

DR. EDMUNDO HOFFMAN FRENE  
*Becario del Departamento de Gastroenterología*

DR. DAVID ODDO BENAVIDES  
*Profesor Auxiliar de Anatomía Patológica*  
*Departamento de Anatomía Patológica*

DR. SANTIAGO RIVERO DIAZ  
*Profesor Adjunto de Medicina*  
*Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología*

Paciente de 64 años, de sexo masculino, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus diagnosticadas hace un año. Aproximadamente diez días antes de su ingreso notó aparición de lesiones cutáneas máculo-papulosas en extremidades superiores, que luego se extendieron a todo el cuerpo. En los días siguientes las lesiones progresaron hacia un púrpura palpable generalizado y en algunas zonas confluyente. Fue tratado con corticoides, obteniéndose una respuesta parcial. Progresivamente se agregaron compromiso del estado general, náuseas, vómitos y diarrea. El día antes del ingreso presentó rectorragia. En el examen físico destacaba que el paciente estaba consciente, enflaquecido, presión arterial 160/110 mmHg, pulso 102 l.p.m., afebril. En la piel había un púrpura palpable, generalizado, confluyente en algunas zonas. En la boca se observaban lesiones costrosas impetiginizadas. El examen pulmonar y el cardiaco no mostraban alteraciones semiológicas. El abdomen era blando, depresible, con ruidos normales, pero se generaba dolor con la palpación profunda en región periumbilical. La radiografía de tórax al ingreso fue normal (Figura 1).

Comenzó a ser tratado con hidrocortisona, ranitidina, nifedipino e hidratación parenteral. En los días siguientes se obtuvo el antecedente de uso de metamizol (Dipirona) en dos oportunidades antes de presentar el exantema.

Durante la hospitalización presentó diarreas y episodios de rectorragia. Una rectoscopia demostró una proctitis congestiva y erosiva aguda. Otros exámenes revelaron una insuficiencia renal, con riñones chicos. Por la persistencia de la diarrea se agregaron ciprofloxacino y metronidazol.

En esas condiciones, al séptimo día de hospitalización se agregó dolor abdominal intenso, evolucionando al colapso circulatorio, por lo que es trasladado a la unidad de tratamiento intensivo. Junto con caer la presión arterial se comprometió de conciencia, desarrollando polipnea, por lo que finalmente se conectó a ventilación mecánica.

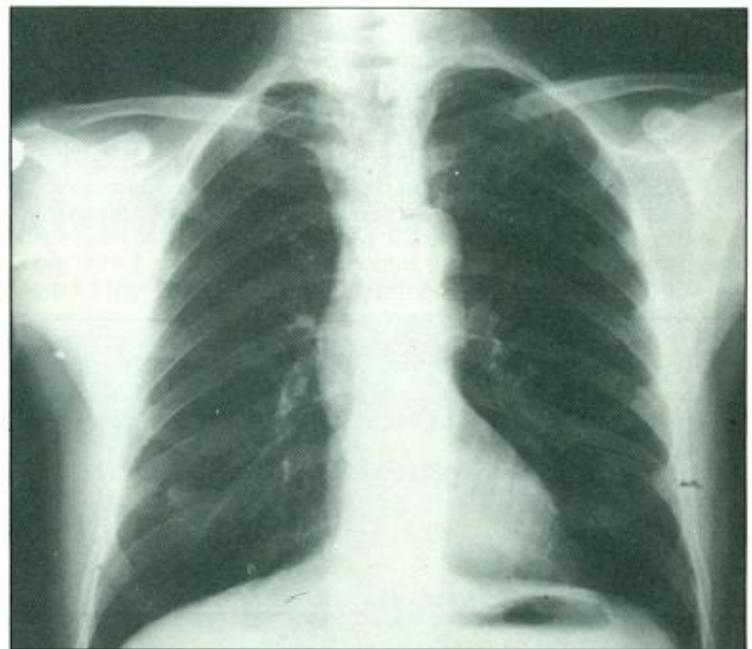


Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso.

Una radiografía de tórax mostró que había aparecido una condensación pulmonar derecha extensa (Figura 2). Se agregó Dopamina y se cambió el esquema antibiótico a cefotaxima más clindamicina. Con esto se estabilizó algo la hemodinamia, pero durante el día siguió comprometiéndose hasta fallecer.

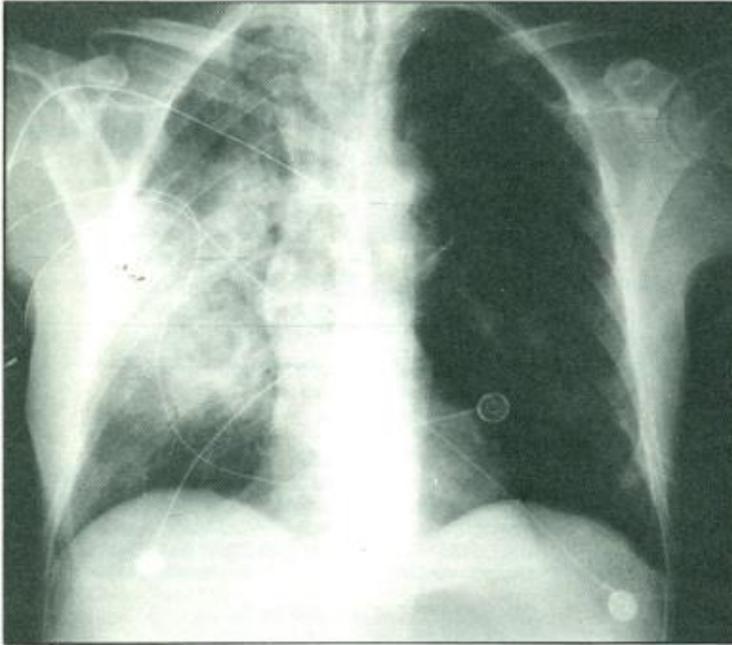


Figura 2. Radiografía de tórax al séptimo día de hospitalización.

Entre los exámenes efectuados antes del ingreso destacan: hemograma: hematócrito 48%; recuento de leucocitos 12.200/mm<sup>3</sup>, con 93% de neutrófilos (32% de baciliformes), sin eosinofilia; plaquetas normales al frotis; sedimentación globular: 3 mm a la hora. Uremia 1,24 g/l, creatinemia: 6,63 mg/dl, glicemia: 210 mg/dl, fosfatasas alcalinas: 439 U/l, GOT 21 U/L.

Los exámenes efectuados durante los primeros días de la hospitalización muestran lo siguiente: hemograma: hematócrito 42%; recuento de leucocitos 11.300/mm<sup>3</sup>, con 92% de neutrófilos, sin eosinofilia, plaquetas normales al frotis, sedimentación: 3 mm/h. Glicemia: 188 mg/dl, BUN: 98 mg/dl, colesterol: 87 mg/dl, proteínas 4,6 g/dl, albúmina 2,3 g/dl, calcemia 6,9 mg/dl, LDH: 470 U/l, GOT: 109 U/l, CK 505 U/l. Clearance de creatinina: 20 ml/min. Sedimento de orina: sin mayores alteraciones, salvo proteinuria en 24 horas de 0,2 g. Anticuerpos antinucleares, C3 y C4 normales. Factor reumatoide negativo. Cuantificación de inmunoglobulinas: IgG 1.400 mg/dl (N: 600-2.000 mg/dl), IgA 154 mg/dl (N: 60-290 mg/dl) IgM 17 mg/dl (N: 50-220 mg/dl).

Se presenta a la reunión con los siguientes diagnósticos:

1. Vasculitis leucocitoclástica, secundaria a drogas, con compromiso cutáneo y visceral.
2. Shock séptico por neumonía intrahospitalaria.
3. Hipertensión arterial.
4. Diabetes mellitus
5. Desnutrición
6. Tratamiento esteroidal
7. Insuficiencia renal crónica, con componente agudo sobreagrado.

**Dr. S. Rivero:** En resumen, se trata de un paciente con antecedentes de diabetes mellitus del adulto e hipertensión arterial. Ambas condiciones pueden llegar a dar un compromiso vascular y visceral. En el caso de este paciente no sabemos desde cuándo tenía estas patologías, pero es posible que las tuviera desde hace mucho tiempo. Esto es apoyado por la presencia de desnutrición al momento del ingreso, lo que es importante para posteriormente interpretar mejor el compromiso renal.

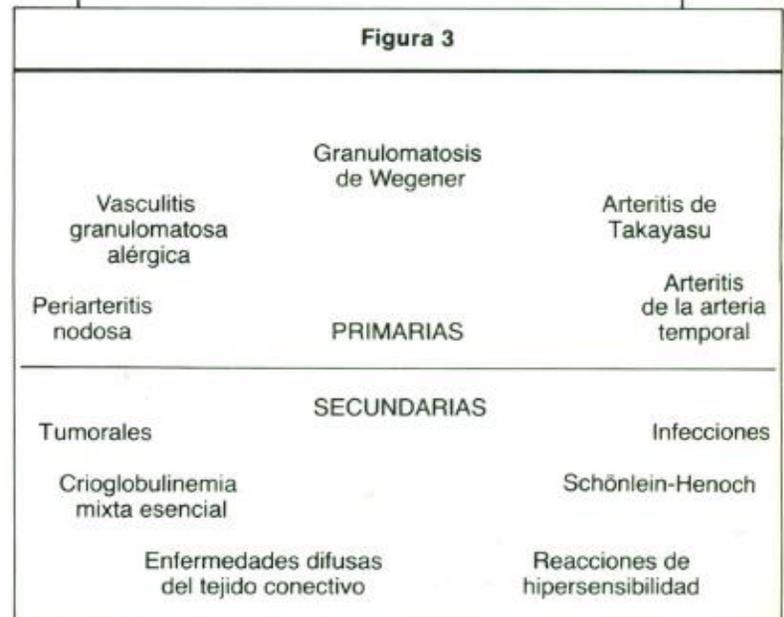
Con estos antecedentes, el paciente presentó en forma bastante rápida un compromiso cutáneo con las características ya descritas, especialmente en lo que se refiere al púrpura palpable, lo que sugiere una vasculitis de piel.

Dentro de las vasculitis, nos podríamos circunscribir a las de tipo leucocitoclásticas que afectan en forma preferente la piel. La mayoría de ellas son debidas a un efecto adverso de drogas o a enfermedades del tejido conjuntivo. Cuando ha habido una droga de por medio, en general se produce una reacción de hipersensibilidad que regresa con la suspensión del estímulo antigénico. En estos casos es bastante inhabitual que exista un compromiso visceral importante.

En el caso de este paciente hay dos compromisos viscerales aparentes: riñones y tubo digestivo. Si esto fuera una sola entidad, uno piensa que el compromiso no es solamente de vasos pequeños, como ocurre en las vasculitis leucocitoclásticas, sino también de vasos arteriales medianos, como se ve en la poliarteritis nodosa o en las vasculitis necrotizantes. Si es así, hay que tratar de ubicar a este paciente en una entidad que comparta ambas características. Existe otra alternativa, como sería alguna forma de vasculitis granulomatosa alérgica, del tipo Churg-Strauss. Llama la atención, sin embargo, que en ningún momento haya habido eosinofilia. En todo caso, como hipótesis diagnóstica me inclino más en favor de una vasculitis leucocitoclástica asociada a una lesión tipo periarteritis nodosa con compromiso visceral.

Combinaciones de lesiones histopatológicas son perfectamente posibles en algunas vasculitis. En la Figura 3 se puede apreciar que hay vasculitis primarias y secundarias, siendo estas últimas mucho más frecuentes. Estas habitualmente están relacionadas con infecciones (E.B.S.A., virus, etcétera), uso de drogas, enfermedades difusas del tejido conectivo (L.E.S.), tumores. Habitualmente las vasculitis secundarias son leucocitoclásticas. Dentro de las vasculitis primarias, que como dije son menos frecuentes, destaca la poliarteritis nodosa, vasculitis granulomatosa (enfermedad de Wegener o vasculitis granulomatosa alérgica), de células gigantes (angeitis de Takayasu o de las arterias temporales). Siempre quedan pacientes con cuadros clínicos difíciles de clasificar.

Figura 3. Clasificación esquemática de las vasculitis.



Si ordenamos las vasculitis por grupos, destacan cuatro o cinco tipos diferentes, tal como se indica en la Tabla 1. Ellas son las vasculitis necrotizantes, granulomatosas, de células gigantes y leucocitoclásticas. Así y todo, hay un 20%-30% de cuadros que no pueden clasificarse en ninguna de las categorías anteriores.

A continuación le he pedido al Dr. Hoffmann que comente el compromiso del tubo digestivo.

**TABLA 1. CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE LAS VASCULITIS**

1. Vasculitis necrotizantes (ejemplo: periarteritis nodosa)
2. Vasculitis granulomatosas (ejemplo: enfermedad de Wegener)
3. Vasculitis de células gigantes (ejemplo: arteritis de Takayasu)
4. Vasculitis leucocitoclásticas
5. No clasificables (ocurre en 20%-30% de los casos)

**Dr. E. Hoffmann:** Las vasculitis producen a nivel abdominal dolor, fiebre, hemorragia digestiva (alta y/o baja), diarrea, obstrucción, perforación e infarto intestinal.

La poliarteritis nodosa presenta síntomas intestinales en el 65% de los casos. El compromiso vascular es intestinal y de la arteria hepática. En este enfermo había una alteración hepática manifestada por enzimas elevadas.

Un 10% a 60% de los cuadros de lupus sistémico pueden manifestarse con dolor abdominal. También puede haber dolor por serositis y pancreatitis. En el Schönlein-Henoch puede haber púrpura, artritis y dolor abdominal, constituyendo así la tríada clásica. También puede haber hemorragia digestiva alta o baja, úlceras isquémicas, por lo que es obligatorio hacer el diagnóstico diferencial con las enfermedades inflamatorias intestinales.

Frente a este paciente cabe plantearse si estamos frente a una enfermedad inflamatoria intestinal con manifestaciones cutáneas y vasculitis. En este sentido se pensaría en una colitis ulcerosa o en una enfermedad de Crohn, aunque éstas dan manifestaciones cutáneas clásicas, como son el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso. La otra alternativa es una vasculitis sistémica con manifestaciones intestinales, que es lo que se ha planteado en este paciente.

El aspecto endoscópico era el de una colitis bacteriana, amebiana o viral. En el fondo, era el aspecto de una rectitis aguda. Dentro de los virus hay que pensar en el citomegalovirus, aunque este enfermo no tenía elementos para pensar en una inmunodeficiencia, salvo la que pudiera estar determinada por su desnutrición. También cabría plantear una colitis isquémica o una colitis por antibióticos, aunque no había pseudomembranas.

Es probable que este enfermo tenga una vasculitis con compromiso intestinal. No se efectuó una colonoscopia por el riesgo de producir bacteremia, existiendo una mucosa desnuda, asumiendo que la lesión era bastante extensa.

Es posible que el enfermo tenga un daño hepático por su vasculitis o por drogas. También podría tener un daño hepático crónico.

**Dr. S. Rivero:** Respecto al compromiso renal, con riñones ligeramente disminuidos de tamaño, éste podría estar en el contexto de un compromiso renal previo, seguramente relacionado con el antecedente de hipertensión arterial y quizás de diabetes. A esto se agregó un componente agudo en relación a su vasculitis (en forma de glomerulonefritis o por compromiso vascular). Desgraciadamente tenemos poco seguimiento de los sedimentos urinarios.

La evolución final se caracterizó por un componente séptico, en el que destaca una neumonía grave intrahospitalaria.

En resumen, se presenta un paciente con hipertensión arterial y diabetes mellitus que desarrolla una vasculitis que compromete vasos de pequeño y mediano calibre y que en el hospital evoluciona hacia un cuadro séptico, con una neumonía intrahospitalaria.

**Dr. A. Arteaga:** Destaca que la presencia de riñones chicos aleja la posibilidad que la nefropatía sea primariamente diabética y que esa observación apoyaría otras alternativas. Cree que el paciente falleció de una sepsis y queda con la impresión que la cobertura antibiótica fue tardía.

#### RESULTADO DE LA AUTOPSIA

**Dr. D. Oddó:** La autopsia mostró principalmente un estado séptico, con compromiso de ambos pulmones. Ellos estaban muy aumentados de peso y presentaban lesiones vasculares locales, que correspondían a infartos nodulares hemorrágicos por hongos. Había una combinación de hongos del género *aspergillus* y mucorales. Además existía una bronconeumonía lobulillar bacteriana con elementos cocoides grampositivos. Este componente séptico también está presente en el intestino grueso, en donde hay una colitis ulcerada bacteriana. Esta podría haber sido la complicación final del paciente.

En la Figura 4 se muestra un vaso arterial intrapulmonar invadido por una corona micótica. Prácticamente no hay infiltrado o exudado inflamatorio. El compromiso es fundamentalmente vascular. En las Figuras 5 y 6 se muestran los elementos del género *aspergillus* y mucorales que comprometen distintos vasos.

Además había infartos múltiples del bazo, lo que podría explicar las manifestaciones abdominales agudas, asociados a una peritonitis fibrinosa.

No había elementos precursores de la serie blanca en la médula ósea. Los megacariocitos estaban muy disminuidos. La causa de la agranulocitosis no se puede precisar en la autopsia.

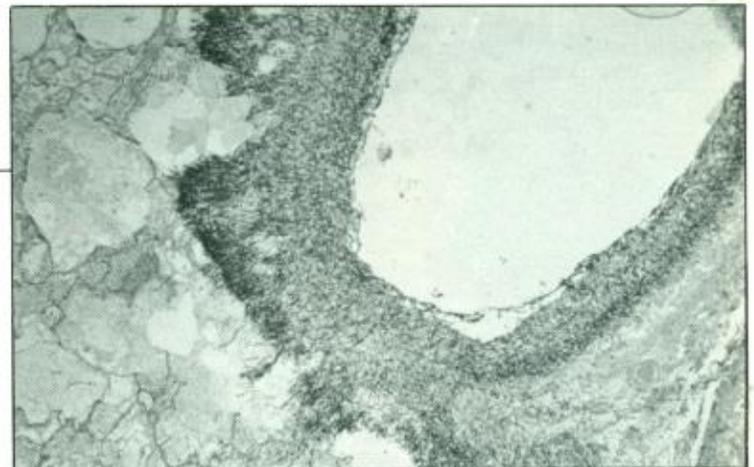


Figura 4. Vaso arterial intrapulmonar invadido por una corona micótica.

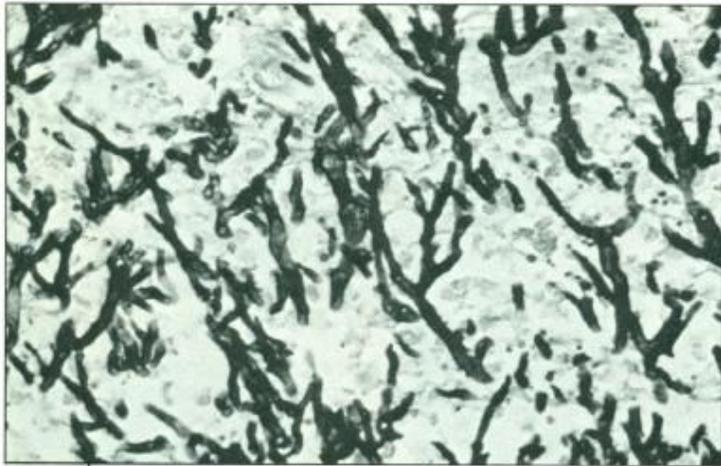


Figura 5. Hongos del género aspergillus, invadiendo la pared de vasos del tejido pulmonar.



Figura 6. Hongos del género mucorales, que también se encontraron en pulmón.

También hay un estado de shock, con compromiso pulmonar, hepático agudo (no crónico) y renal. En el riñón había un daño vascular arteriolar (arteriolesclerosis hialina) y una necrosis tubular aguda leve y multifocal.

No se encontraron elementos sugerentes de anguitis en piel ni en vísceras. Respecto a la biopsia de piel que se efectuó en vida del paciente, no se puede garantizar que fuera representativa debido a las condiciones en que estaba el paciente.

La causa de muerte fue un estado séptico que se asoció a una agranulocitosis.

#### COMENTARIO POST-NECROPSIA

**Dr. G. Acuña:** Aun conociendo el resultado de la autopsia, es difícil reconstruir la historia del paciente. Este hombre trabajaba en construcción, con contacto con polvo y tierra, que es donde se encuentran los hongos del género aspergillus y mucorales, por lo que probablemente éstos colonizaban el árbol respiratorio del paciente. Mientras su sistema inmunitario funcionó normalmente no causaron problemas.

Es atractivo pensar que hubo una reacción a drogas y entre éstas incriminar a la Dipirona. Al ingresar al hospital fue visto por el grupo de dermatólogos, a quienes las manifestaciones cutáneas les impresionaron como secundarias a drogas. Aunque no se hizo biopsia de piel en ese momento, sino más tarde, ésta no dio mayor información sobre lo que estaba ocurriendo.

El enfermo evolucionó posteriormente hacia una agranulocitosis, sin mayor compromiso de la serie roja o plaquetaria. Incluso no hubo una clara manifestación en la sangre periférica, salvo un recuento de leucocitos de 2.400 por mm<sup>3</sup>, que se registró el día que falleció. Esto se puede ver en septicemias por gérmenes Gram-negativos debido a su consumo.

La ausencia de precursores de la serie blanca en la médula ósea establece el diagnóstico de agranulocitosis. Esto condicionó una grave inmunodeficiencia que favoreció las infecciones desarrolladas por el paciente.

El dolor abdominal parece explicarse por los infartos sépticos a nivel del bazo. La infección bacteriana probablemente se debió a una flora mixta. Junto a la infección por hongos, determinó un estado séptico irreversible que dio cuenta de la vida del paciente.

La posibilidad de haber hecho el diagnóstico de la infección por hongos en vida del paciente era muy escasa. Habría que haber efectuado una biopsia pulmonar, capaz de mostrar vasos sanguíneos infectados. Incluso teniendo el diagnóstico, los medicamentos de que hoy en día se dispone para tratar estos hongos no habrían sido capaces de controlar la situación. En todo caso, debe sacarse como enseñanza cómo estas infecciones por hongos se pueden presentar en condiciones bastantes agudas. Esto nos debe llevar a pensar en ellos más frecuentemente.

**Dr. S. Rivero:** Este enfermo es excepcional, ya que si uno se vuelve a enfrentar a un paciente con esta forma de presentación, con este compromiso cutáneo, uno va a volver a pensar en una vasculitis leucocitoclástica. Yo en realidad sigo pensando que la tuvo, ya que en el contexto de una agranulocitosis es prácticamente imposible demostrarla. Es posible que en algún momento de la evolución pudiera haberse demostrado histopatológicamente, antes que se desarrollara la agranulocitosis. En todo caso, hay que reconocer que no hubo compromiso vasculítico de arterias un poco más grandes. En resumen, podemos decir que pudo haber habido una vasculitis leucocitoclástica relacionada a drogas, produciéndose además una agranulocitosis que dio lugar a una sobreinfección grave, con flora bacteriana mixta y dos tipos de hongos.

#### DIAGNOSTICO FINAL

1. Vasculitis leucocitoclástica?
2. Agranulocitosis
3. Estado séptico. Infección por dos tipos de hongos: aspergillus y mucorales.