

# Nódulos Pulmonares Cavitados y Vasculitis ANCA Asociada, Secundarios a Infección por Zigomicetos

Lidia Hernández R.,<sup>1</sup> Gonzalo Correa C.,<sup>1</sup> Carolina Foster B.,<sup>1</sup> Felipe Aller R.,<sup>2</sup> Cristina Fernández F.,<sup>3</sup> Óscar Neira Q.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección Reumatología, Hospital del Salvador, Depto. de Medicina, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Unidad de Tratamientos Intermedios. <sup>3</sup>Depto. de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Tórax, Santiago, Chile

## Resumen

La presencia de nódulos pulmonares cavitados nos obliga a plantear varios diagnósticos diferenciales. El diagnóstico definitivo hay que definirlo en base a lo que nos aportan los exámenes serológicos, imagenológicos e histológicos, y correlacionar con la forma de presentación clínica.

Un diagnóstico importante que debe ser considerado es la Granulomatosis de Wegener (GW) que corresponde a una vasculitis, en la mayoría de los casos sistémica y en la que encontramos anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos e histología compatible con vasculitis.

Las patologías infecciosas son otra causa importante de lesiones nodulares en pulmón. Si estamos ante pacientes con algún grado de inmunosupresión, no debemos olvidar la etiología micótica y dentro de esta la infección causada por hongos del grupo Zigomicetes (*mucormycosis*), sobre todo por la urgencia de realizar tratamiento agresivo y su alta mortalidad.

**Palabras clave:** Vasculitis, ANCA, mucor.

## Cavitated Pulmonary Nodules and Associated ANCA Vasculitis, Secondary to Zygomycetes Infection

### Summary

The presence of cavitated pulmonary nodules obliges one to pose various differential diagnoses. A definite diagnosis must be defined based on serological, imageological and histological exams, and contrast these with the clinical manifestation.

An important diagnosis that must be considered is Wegener's granulomatosis, which corresponds to a Vasculitis, usually systemic, in which we find antineutrophil cytoplasmic antibodies and histology compatible with Vasculitis.

Correspondencia:

Lidia Hernández R. Becada de Reumatología. Sección Reumatología, Hospital del Salvador. Av. Salvador 364. Santiago. FAX: 5753590. E-mail: lidihernandez@hotmail.com

*Infectious pathologies are an important cause of pulmonary nodular lesions. If faced with a patient with a degree of immunosuppression, we must not forget the mycotic etiology, and within this the infection caused by fungi from the Zygomycetes group (mucormycosis), above all due to the urgency of aggressive treatment and its high mortality rate.*

**Key words:** Vasculitis, ANCA, mucor.

## INTRODUCCIÓN

La granulomatosis de Wegener es un tipo de vasculitis sistémica que compromete predominantemente el aparato respiratorio y riñones. Se caracteriza histológicamente por la presencia de granulomas y vasculitis necrotizante en vasos de mediano y pequeño calibre. La presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos es un elemento importante en el diagnóstico de esta enfermedad.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con enfermedades de origen infeccioso, neoplásico y otras patologías de origen autoinmune, lo que puede llegar a ser muy difícil en la práctica clínica.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 69 años, dueña de casa, de Santiago, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus diagnosticadas hace ocho años, en tratamiento con losartán, hidroclorotiazida y metformina.

Consultó por cuadro de tres meses de evolución, caracterizado por compromiso del estado general, tos seca y dolor torácico. En consulta previa en el extrasistema, se indicaron AINE y amoxicilina, sin respuesta favorable.

Presentó luego un episodio de hemoptisis asociado a disnea, por lo que es hospitalizada. Evoluciona taquicárdica, hipertensa y con altos requerimientos de oxígeno. Se realizó una angioTAC de tórax (Figuras 1 y 2), la que mostró dos lesiones cavitadas, la mayor en segmento

ápico posterior y lingular del lóbulo superior izquierdo, con pseudo aneurisma y hematoma con efecto expansivo. Se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona y metronidazol como tratamiento de una neumonía cavitada.

Se realizó una angiografía que mostró una rama lingular (5 mm) comunicada con cavidad de 4,7 a 5,2 cm en región singular (Figura 3); se intenta embolizar, pero el *coil* se desprende y bloquea pequeña rama distal. Entre los exámenes destaca una de orina normal, ANA (+) 1/160, ANCA-c (+) por IFI. Se solicita confirmación por ELISA.

Por el fracaso de procedimiento angiográfico, la persistencia de hemoptisis y una nueva angioTAC que mostró progresión del aneurisma se decide resolución quirúrgica.

Se realizó una lobectomía superior izquierda en la que se describe tejido granulomatoso sin encontrarse un pseudo aneurisma. La biopsia rápida de la muestra operatoria revela una granulomatosis de Wegener. Por tal razón se inicia tratamiento con metilprednisolona 1g por tres días, continuando luego con prednisona 0,5 mg /kg/día.

Se recibe posteriormente el resultado del ANCA por ELISA, que demostró MPO (+) y PR3 (-).

Evolución posterior regular, requiriendo apoyo ventilatorio con VMNI.

Se recibe resultado definitivo de biopsia de pieza operatoria: parénquima pulmonar con múltiples focos de neumonía organizativa, áreas de necrosis, proceso inflamatorio crónico granulomatoso asociado a vasculitis. Presencia de microorganismos del tipo *Mucor*, presentes en medio del material necrótico, así como en el espesor de los tejidos (Figura 4).

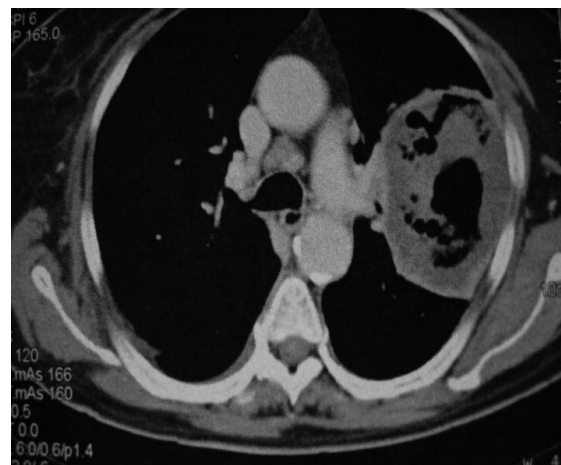


Figura 2. Angio TAC de tórax: lesión cavitada de lóbulo superior izquierdo.



Figura 3. Angiografía pulmonar: Rama lingular comunicada con cavidad de 4,7 a 5,2 cm en región lingular.

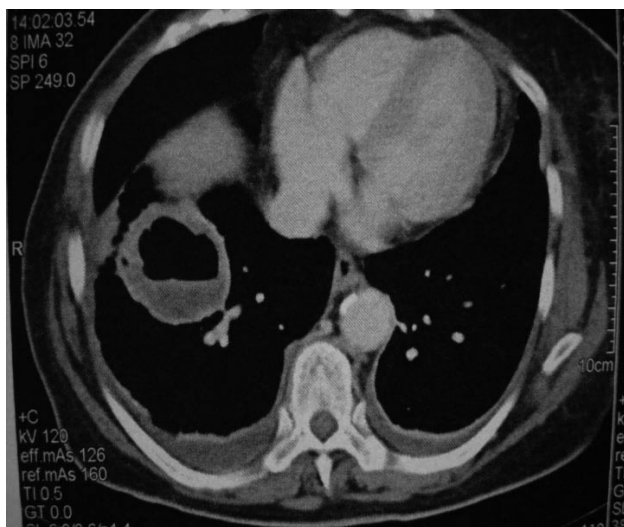


Figura 1. Angio TAC de tórax: lesión cavitada de lóbulo inferior derecho.

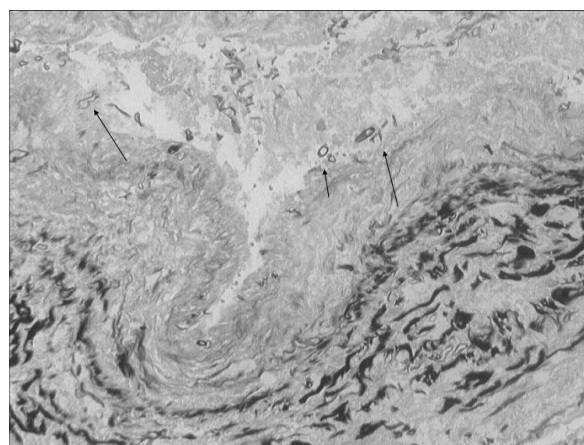


Figura 4. Tejido pulmonar con tinción de Grocott. Lumen de vaso sanguíneo con hifas de mucor.

Se inició tratamiento con anfotericina B y se realizó una nueva cirugía resectiva de la lesión pulmonar derecha. Evoluciona con escasa respuesta a terapia antifúngica, aumentando compromiso ventilatorio, elevación de parámetros inflamatorios y finalmente fallece.

## COMENTARIO

El diagnóstico de la granulomatosis de Wegener (GW) no es fácil, aun teniendo elementos de apoyo importante. Para realizar un diagnóstico certero deberíamos apoyarnos en cuatro bases fundamentales: la clínica, la imagenología, la serología y la histología.

Con respecto a la forma de presentación clínica, sabemos que se trata preferentemente de una enfermedad con compromiso sistémico; sin embargo se describen también formas limitadas hasta en un 25 % de los casos.<sup>(1)</sup> Los principales sistemas involucrados son el respiratorio alto o bajo y el renal, pudiendo afectar también a corazón, SNC, articulaciones, piel y ojo. Menos común es el compromiso genitourinario, tiroideo, parotídeo, hepático y mamario.<sup>(2)</sup> Si hablamos de las manifestaciones pulmonares, más de un tercio de los pacientes con compromiso pulmonar son asintomáticos. Entre los síntomas respiratorios clásicos se encuentran la tos, la disnea, el dolor pleurítico y la hemoptisis.

Las imágenes que nos apoyan en el diagnóstico son principalmente la radiografía de tórax y la TAC. Más de 70% de los pacientes presentan anormalidades en la radiografía de tórax durante el curso de la enfermedad, con un patrón variable, incluso en el mismo paciente. Podemos observar nódulos pulmonares solitarios o múltiples en un 20%-50%, de los pacientes y pueden ser cavitados en un 66%; también es posible encontrar infiltrados, condensaciones, linfadenopatías intratorácicas, engrosamiento y derrame pleural.<sup>(3)</sup> En el diagnóstico diferencial de la GW debemos considerar otras patologías que producen lesiones principalmente granulomatosas. Las infecciosas: TBC, micosis, abscesos pulmonares, y las no infecciosas: sarcoidosis, neoplasias, Churg-Strauss, artritis reumatoídea.

Al realizar el estudio histológico de la lesión, lo más común es encontrar granulomas necrotizantes e inflamatorios y signos de vasculitis necrotizante. Normalmente no es difícil identificar histológicamente el Wegener clásico, pudiendo observarse vasos con infiltrado inflamatorio y necrosis fibrinoide. En el tejido pulmonar se afecta principalmente a capilares alveolares septales, con presencia de capilaritis y ocasionalmente organización intraluminal, semejando una lesión de BOOP.

La alteración serológica más característica para el

diagnóstico de Wegener es la positividad de los anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA), siendo positivos en un 90% de los casos de GW sistémico, positividad que se reduce a un 60% en las formas localizadas de la enfermedad. El patrón de distribución observado en la inmunofluorescencia en los pacientes con GW corresponde en un 90% a un patrón citoplasmático difuso o ANCAc.<sup>(5)</sup> Debemos recordar que la técnica de inmunofluorescencia es subjetiva, ya que es operador-dependiente. Es una técnica poco específica, con un valor predictivo positivo de 45% y valor predictivo negativo de 97%. La técnica de ELISA, en cambio, es más específica, con un VPP de 83% y un VPN de 96%.<sup>(6)</sup> Idealmente siempre se debe corroborar un ANCA por IFI con técnica de ELISA, teniendo en cuenta, además, la calidad del laboratorio en cuestión. Muchas patologías y condiciones clínicas pueden cursar con ANCA positivos, desde infecciones, micobacterias, virus, hongos, drogas como PTU, hidralazina, cocaína, etc., neoplasias, principalmente hematológicas, además de otras mesenquimopatías incluyendo, por supuesto, otras vasculitis ANCA asociadas.

En este caso, los cuatro puntos antes mencionados presentan un importante número de diagnósticos diferenciales, entre los que se encuentra la micosis.

La mucormicosis, también llamada Zigomicosis (del grupo Zigomicetos), es una enfermedad oportunista que produce hifas aseptadas, largas y con forma de cinta. Son saprófitos ambientales y se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza (suelo, estiércol y materias vegetales).<sup>(7)</sup> Característicamente son angioinvasivos. Las infecciones causadas por estos patógenos son poco frecuentes y se asocian a factores predisponentes del huésped. Casi todos los pacientes presentan algún factor de riesgo conocido. Los más comunes son: diabetes 36%, neoplasias hematológicas 17%, trasplante de órgano sólido o MO 12% y otros como terapia corticoidal, terapia con desferoxamina, SIDA, malnutrición.

La mucormicosis pulmonar es una infección rápidamente progresiva. Se inicia con inhalación de esporas al bronquiolo y alvéolo, que causan neumonía con infarto y necrosis. Puede expandirse a estructuras vecinas o por vía hematogena a otros órganos. Posee un importante riesgo de mortalidad y alcanza hasta un 90%-100% en enfermedad diseminada.<sup>(8)</sup> Los síntomas más comunes son fiebre, hemoptisis, dolor pleurítico y compromiso del estado general progresivo. Su diagnóstico es siempre histopatológico, que puede ser apoyado con cultivos tisulares. En cuanto a su tratamiento, son tres los pilares fundamentales: la cirugía, la terapia antifúngica y la eliminación de factores de riesgo. La cirugía está orientada a eliminar los

tejidos comprometidos y debe ser realizada apenas esté confirmado el diagnóstico.<sup>(9)</sup> La terapia antifúngica también debe ser iniciada lo antes posible. Anfotericina B, aun sin dosis máximas establecidas para esta patología, podría tener mejor resultado en combinación con caspofungina, aunque esta última no presenta actividad *in vitro* contra este microorganismo.

Ante los datos revisados en este caso, debemos recordar la importancia de considerar la amplia gama de diagnósticos diferenciales presentes en cada paciente y la no baja posibilidad de la presencia de patologías no comunes, sobre todo en individuos predispuestos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003 (Aug); 48(8):2299-309.
2. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488.
3. Gomez-Puerta JA, Hernandez-Rodríguez J, Lopez-Soto A, Bosch X. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides and Respiratory Disease. *Chest* 2009; 136: 1101-1111.
4. El-Zammar OA, Katzenstein A-LA. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology* 2007; 50:289-310.
5. Susan L. Hogan, Ronald J. Falk, Hyunsook Chin, Jianwen Cai, Caroline E. Jennette, J. Charles Jennette, Patrick H. Nachman. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005 (November 1); 143:621-631.
6. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368:404-18.
7. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep.* 2007 (Nov); 9 (6):435-40.
8. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005 (Sep 1); 41(5):634-53.
9. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994 (Apr); 57(4):1044-50.