

# ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA

## como complicación de influenza en un paciente pediátrico cardiópata

■ **Dr.** José Antonio Del Valle Martínez, **Dra.** Mariana Gil Veloz, **Dra.** Marcela Guerrero Lara,  
**Dra.** Corina Grisel Ayala Pérez **M en C. I.** Jesús Reséndiz Sánchez

### RESUMEN

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una infección fúngica grave, con una elevada tasa de mortalidad, su presentación en pacientes sin inmunocompromiso es rara. Se presenta paciente portador de una cardiopatía compleja cianótica, que requiere estancia intrahospitalaria prolongada por insuficiencia cardíaca, requiere ventilación mecánica invasiva (VMI), manejo con corticoides por tiempo prolongado, pancreatitis crónica; que presenta infección por influenza y después API. Se confirma diagnóstico por medio de examen directo, cultivo de secreción bronquial y galactomananos. Se trató con voriconazol mostrando mejoría. La posibilidad de API en pacientes inmunocompetentes debe ser considerada en aquellos críticamente enfermos con uso de esteroides sistémicos y deterioro de la función pulmonar.

### PALABRAS CLAVE

Aspergilosis, corticoides, influenza.

### ABSTRACT

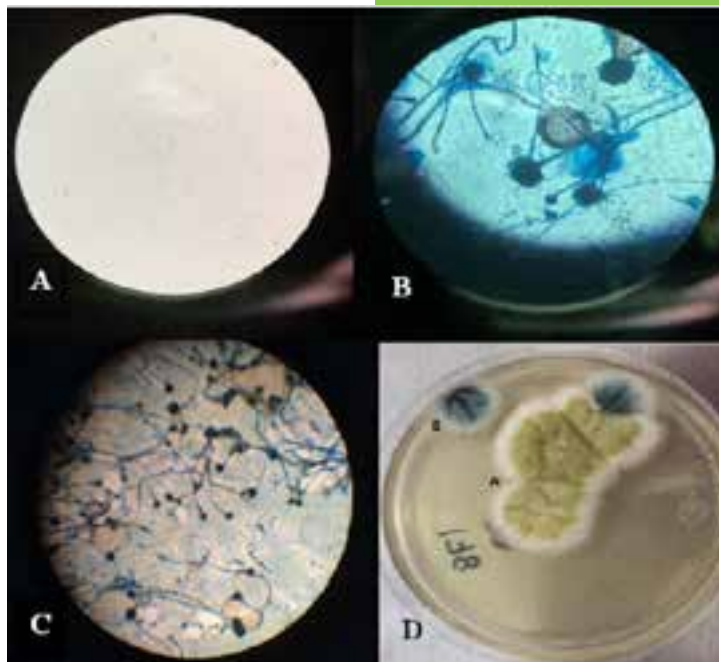
*Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is a serious fungal infection with a high mortality rate; its presentation is unusual found in non-immunosuppressive patients. We present a patient with complex heart disease, requiring prolonged in-hospital stay for cardiac failure, invasive mechanical ventilation and prolonged dose management with steroids chronic pancreatitis, and influenza complicated with API. Diagnosis is confirm by direct exam, culture secretion and galactomannan. Received management of choice with voriconazol showing improvement. The possibility of aspergillosis in immunocompetent patients should consider in those with critical diseases on systemic steroids and deterioration of pulmonary functions.*

### KEY WORDS

Aspergillosis, steroids, influenza.

# Caso clínico

Se trata de masculino de seis años con diagnóstico tardío de cardiopatía congénita tipo tetralogía de Fallot. Un año después se evaluó anatomía por cateterismo cardiaco, reportando fístula sistémico-pulmonar (FSP) derecha disfuncional por lo que a los seis años se realizó segunda cirugía paliativa, FSP central, por la mala anatomía para su corrección total. Requirió vigilancia posquirúrgica en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), donde presentó un paro cardiorrespiratorio secundario a falla cardíaca, se complicó con neumonía asociada a la ventilación con derrame pleural izquierdo sin aislamiento microbiológico. Después presentó bacteremia relacionada con catéter y neumonía secundaria por *Staphylococcus coagulasa* negativa como complicaciones infecciosas. Recibió antibióticos de amplio espectro (cefalosporina de 4ª generación y vancomicina). Presentó pancreatitis crónica, con alteraciones exocrinas, morfológicas (Balthazar B) y con dolor recurrente por más de cuatro semanas; recibió nutrición paraenteral total (NPT) y alimentación por sonda nasoyeyunal. Se decidió oclusión de FSP derecha con dispositivo Amplatzer vascular debido a que le generaba alteración hemodinámica. Presentó posteriormente nuevo evento de fiebre, aumento del requerimiento de oxígeno y leucopenia, afección intersticial en la radiografía de tórax, se sospecha influenza y se corrobora el diagnóstico por reacción en cadena de polimerasa (PCR) para influenza, siendo positiva para H1N1. Recibió manejo con oseltamivir y esteroide inhalado; presentó deterioro respiratorio seis días posteriores al diagnóstico de influenza. Reingresó a UTIP con diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio (SDR) moderado, se agregó manejo con esteroide intravenoso con lo equivalente a 27 mg de prednisona al día por tres días. Evolucionó mejorando inicialmente, pero una semana después se deterioró. Se realizó examen directo con KOH a 40x observando hifas macrosifonadas, septadas hialinas (véase Imagen 1.A), cultivo de secreción bronquial, aislando dos morfotipos de hongos filamentosos en todos los medios, los que se identifican como *Aspergillus flavus* (véase Imagen 1.B) y *Aspergillus fumigatus*, (véase Imagen 1.C) de acuerdo con sus características microscópicas con azul de lactofenol de algodón y macroscópicas por su morfología colonial (véase Imagen 1.D). Se realizó perfil de susceptibilidad por microdilución en tubo para antimicóticos de ambas cepas, para *A. fumigatus* una concentración mínima inhibitoria (MIC) de  $\leq 0.12 \mu\text{g/L}$  para voriconazol y  $\geq 16.0 \mu\text{g/L}$  para caspofungina, para *A. flavus* de  $\leq 0.25 \mu\text{g/L}$  para voriconazol y  $\geq 16.0 \mu\text{g/L}$  para caspofungina; los cuales con susceptibilidad adecuada a voriconazol y alta para caspofungina. La determinación de galactomananos en secreción bronquial se reporta en 2.61 índice de galactomananos (IGM), siendo ésta positiva, con valor de corte de 0.8 IGM. La tomografía de tórax con ventana pulmonar muestra un nódulo pulmonar poste-

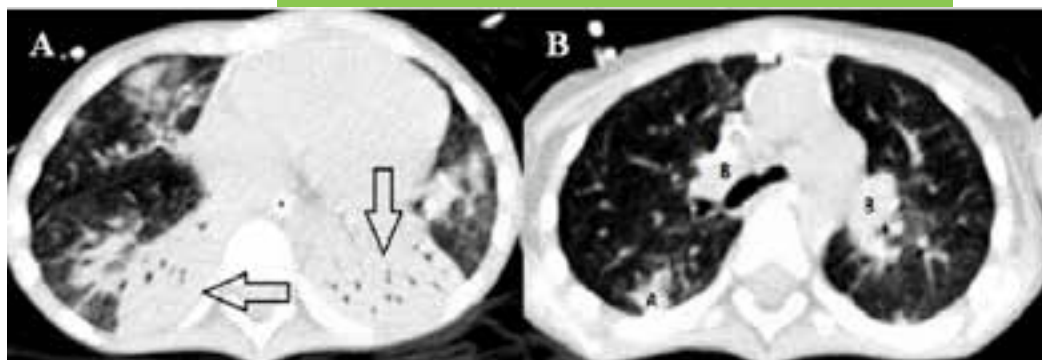


**Imagen 1.** A. Examen directo con KOH: hifas macrosifonadas, septadas, hialinas. B. Microscopía con azul de lactofenol de algodón 40X, se observan hifas, septadas y cabezas aspergiliares, correspondientes a *A. flavus*. C. Microscopía con azul de lactofenol de algodón 40X, se observan hifas, septadas y cabezas aspergiliares, correspondientes a *A. fumigatus*. D. Crecimiento de 2 morfotipos de especies de *Aspergillus*, *A. fumigatus* (A) y *A. flavus* (B).

rior mal definido, consolidación basal posteromedial en ambos pulmones y adenomegalias mediastinales pleomorfas (véase Imagen 2). Se realizó broncoscopia donde se observó laceración de cuerda vocal derecha, estenosis subglótica de aproximadamente 5-10% y traqueoendobronquitis moderada-severa.

Recibió tratamiento con voriconazol a dosis de impregnación de 6 mg/kg/día y de mantenimiento a 4 mg/kg/día, 22 días intravenoso y 27 días oral. Se logró extubar de manera electiva y se egresó después de cuatro meses de estancia hospitalaria.

**Imagen 2.** A. Consolidación basal bilateral. B. Nódulo pulmonar mal definido posterior en hemitórax derecho (A), adenomegalias mediastinales pleomórficas (B).



# Discusión

*Aspergillus* spp. es un organismo ubicuo y patógeno que causa infecciones oportunistas en hospederos inmunocomprometidos.<sup>1</sup> Las especies más comunes aisladas son *flavus*, *fumigatus* y *terreus*.<sup>2</sup>

La afección por *Aspergillus* en el paciente se puede encontrar en tres escenarios: invasiva, saprofitica y alérgica.<sup>3</sup> Las infecciones invasivas incluyen infección de vías respiratorias bajas, senos paranasales y piel como puerta de entrada al sistema nervioso central (SNC), cardiovascular y otros tejidos como resultado de diseminación hematogena o por continuidad.<sup>4</sup>

La infección se adquiere por inhalación de conidios, éstos entran en contacto con el epitelio respiratorio y con macrófagos alveolares,<sup>5</sup> provocando una respuesta inflamatoria sistémica secundaria después de la germinación de los conidios en hifas. Estos mediadores producen reclutamiento de neutrófilos y la activación de inmunidad celular, lo cual es crucial para el control y evitar la propagación de la enfermedad.<sup>6</sup> Las condiciones subyacentes que comprometen la respuesta inmunológica sirven como factores de riesgo para el desarrollo de AI. Los factores de riesgo clásicos incluyen:

- 1) Neutropenia grave y prolongada
- 2) Glucocorticoides a dosis altas
- 3) Tratamiento inmunosupresor

Se ha informado que la AI puede ocurrir en pacientes menos inmunosuprimidos, como los pacientes críticamente enfermos,<sup>7</sup> los factores predisponentes en una serie de 119 pacientes no hematológicos con infección por hongos filamentosos encontrados fueron la estancia prolongada en UCIP, asociada a VMI y/o NPT, en un 20.1%.<sup>8</sup> Recientemente se encontró en pacientes infectados por el virus de la influenza H1N1 (pandemia 2009), la presencia de AI como complicación.<sup>9,10</sup> Se han reportado alteraciones en la mediación celular inflamatoria, alteración en el aclaramiento ciliar<sup>11</sup> y leucopenia,<sup>12</sup> en pacientes con neumonía por influenza, situaciones que sumadas al uso de altas dosis de corticoides para el manejo del SDR, asociado, podrían formar un nuevo grupo de riesgo para AI.

A pesar de la controversia de su uso, los corticoides se administran en un 25-69% como manejo de SDR en pacientes con influenza por H1N1<sup>13</sup> con el objetivo de disminuir la inflamación del parénquima pulmonar. Los corticoides disminuyen la respuesta inmunológica del hospedero inhibiendo la vía de transcripción del factor-Kappa B nuclear (NF- $\kappa$ B) llevando a la inhibición de la inmunidad celular, monocitos, linfocitos T y polimorfonucleares (PMN), la cual es esencial para la defensa contra la AI. El tiempo reportado entre el diagnóstico de influenza

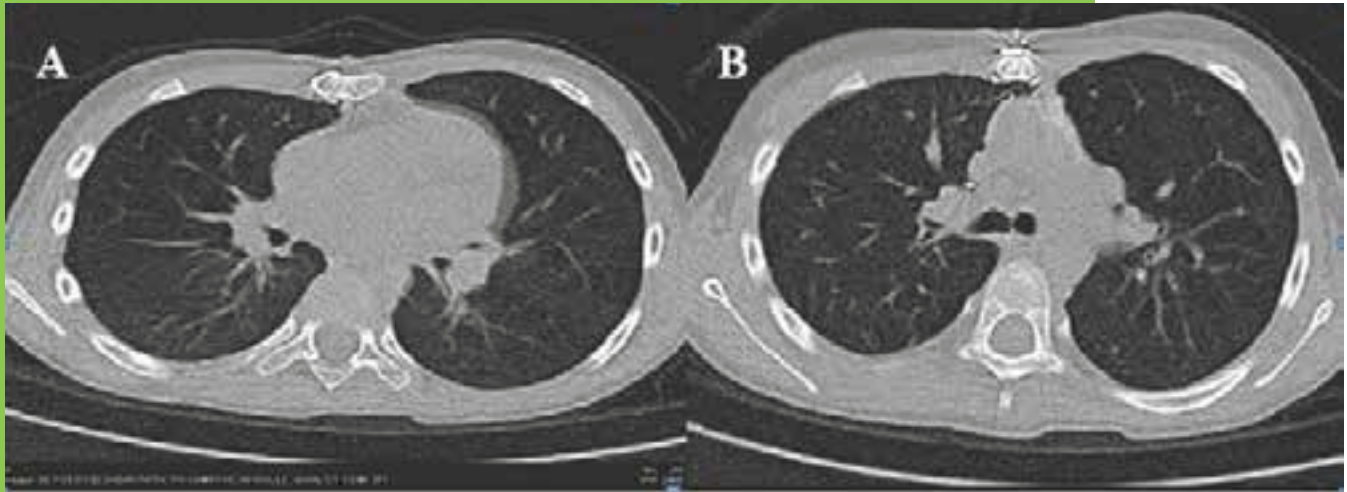
y la aparición de AI fue de 2-3 días (rango 0-8 días)<sup>14,15</sup> en este caso el paciente presentó AI a las tres semanas posteriores de la neumonía por influenza. El uso de corticoides previo al ingreso a UTIP parece ser un riesgo mayor en pacientes con infección por H1N1 de desarrollar AI.<sup>15</sup> Existe poca literatura de AI en este escenario. En una revisión sistematizada de la literatura se reportan 68 pacientes con AI seguidos de infección por influenza, donde la mayoría contaba con enfermedades comórbidas subyacentes (88%), el porcentaje de mortalidad en esta cohorte fue del 47%. Los factores asociados significativamente a peor pronóstico en el análisis multivariado fueron: el uso de corticosteroides durante la hospitalización (OR 13.5; 95% IC: 3.65–49.67;  $p < 0.0001$ ).<sup>16</sup>

Para el diagnóstico de AI se recomienda que tejidos y fluidos sean sometidos a examen histopatológico, citología y cultivo. Los galactomananos y  $\beta$ -D-Glucanos séricos están recomendados para el diagnóstico de AI en pacientes de alto riesgo (malignidad hematológica y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas). Se recomienda broncoscopia con lavado broncoalveolar en todo paciente sospechoso de AI y envío de muestra para cultivo y citología.<sup>17</sup>

Los estudios radiográficos se recomiendan si hay sospecha clínica, en caso de encontrar alteraciones en la radiografía de tórax, existe la recomendación para realizar TAC de tórax sin medio de contraste a menos de que algún nódulo o masa se encuentre cerca de un gran vaso.<sup>4</sup>

En este paciente durante el aspirado broncoalveolar se aislaron dos morfotipos de *Aspergillus* (*flavus* y *fumigatus*) con lo que se realizó el diagnóstico. Según las recomendaciones internacionales de la Organización Europea para la Investigación y tratamiento del Cáncer (EORTC) / Grupo de Estudio de Micosis (MSG) (véase Tabla I), el paciente cumple con criterios para el diagnóstico con presencia de cultivo positivo, signos compatibles con empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, imagen anormal en TAC y condición de riesgo (uso de glucocorticoides).

El inicio de la administración del antifúngico apropiado para AI es importante para limitar la mortalidad que oscila entre 60-90% en general.<sup>18</sup> Hay tres clases de antifúngicos para el tratamiento: azoles (voriconazol, posaconazol e itraconazol), anfotericina B y equinocandinas. Las guías actuales recomiendan voriconazol como primera línea de tratamiento, incluyendo pacientes críticamente enfermos (véase Tabla 2). Por lo general se recomienda que el tratamiento de la AI se continúe durante un mínimo de 6 a 12 semanas; en los pacientes inmunosuprimidos la terapia debe continuar durante el periodo de inmunosupresión y hasta que las lesiones se hayan resuelto. Se mantiene tratamiento en el paciente durante periodo de compromiso inmunológico y hasta remisión de lesión en TAC (véase Imagen 3).<sup>4</sup>



**Imagen 3.** A. Parénquima pulmonar ya sin consolidación, con disminución de adenomegalias parahiliares. B. Remisión total del nódulo pulmonar en segmento 6 en pulmón derecho.

#### ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA (COMPLETAR 4 CRITERIOS)

1. Cultivo positivo para *Aspergillus* en tracto respiratorio inferior
2. Signos compatibles con la enfermedad
  - Fiebre refractaria con al menos 3 días con el antibiótico apropiado
  - Fiebre recurrente después de un periodo de defervescencia de al menos 48 horas mientras se sigue usando antibióticos y sin otra causa aparente
  - Dolor de tórax tipo pleurítico
  - Frote pleurítico
  - Disnea
  - Hemoptisis
  - Empeoramiento de la insuficiencia respiratoria a pesar de la terapia antibiótica adecuada y el apoyo ventilatorio
3. Imagen anormal en Rx tórax o TAC pulmonar
4. Cualquiera de 4a o 4b
  - 4a. Factores de riesgo (una de las siguientes):
    - Neutropenia previa o al ingreso a la UCI
    - Tumores hematológicos u oncológicos subyacentes tratados con agentes citotóxicos
    - Tratamiento con glucocorticoides (equivalente a prednisona 20 mg/día)
    - Inmunodeficiencia adquirida o congénita
    - EPOC, cirrosis descompensada
  - 4b. Cultivo semicuantitativo positivo de *Aspergillus* de fluido BAL sin crecimiento bacteriano junto con un frotis citológico positivo mostrando hifas ramificadas

#### COLONIZACIÓN DE *ASPERGILLUS* EN TRACTO RESPIRATORIO

- Cuando falta más de 1 criterio se clasifica como colonización por *Aspergillus*

TAC, topográfica de acción computada; UCI, unidad de cuidados intensivos; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BAL, bronco alveolar EORTC/MSG, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group; IPA, invasive pulmonary

**Tabla 1.** Tabla 1. Algoritmo clínico para el diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes no-neutropénicos, criterios EORTC/MSG.

ESCENARIO	TERAPIA DE ELECCIÓN	TERAPIA ALTERNATIVA
Terapia primaria	Voriconazol (6 mg/kg cada 12 h IV en día 1 después 4 mg/kg cada 12 h)	Anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg día IV) o equinocandinas dosis única
Terapia de rescate	Combinación de voriconazol más anfotericina B/ equinocandinas	

Tabla 2. Tratamiento de AI en pacientes no-neutropénicos ingresados a UTIP<sup>1</sup>

## Conclusión

El diagnóstico y el tratamiento de AI en pacientes críticamente enfermos, no neutropénicos, representan todo un reto para los médicos. Las condiciones subyacentes complejas y la falta de síntomas específicos en pacientes no neutropénicos pueden ser confusas y conducir a un subdiagnóstico y a una subestimación de la prevalencia de la enfermedad en esta población. De ahí parte la importancia de conocer las situaciones y factores relacionados con la adquisición de AI con el objetivo de evitar el retraso en el diagnóstico y en consecuencia, el inicio de una adecuada terapia antifúngica. Los médicos deben ser conscientes de que la AI puede seguir a la neumonía por influenza, incluso en unas personas sanas. El mayor conocimiento de esta presentación inusual ayudará a asegurar un diagnóstico rápido y la indicación de una terapia apropiada.

El diagnóstico y el tratamiento de AI en pacientes críticamente enfermos, no neutropénicos, representan todo un reto para los médicos

## REFERENCIAS

- Lee HY, Kang HH, Kang JY, Kim SK, Lee SH, Chung YY, et al. A case of tracheobronchial Aspergilliosis resolved spontaneously in an immunocompetent host. *Tuberc Respir Dis* (Seoul). 2012;73(5):278-81
- Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Rentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of Aspergillus species: A hospital-based survey of aspergilliosis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(11):1824-33
- Barnes PD, Marr KA. Aspergilliosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(3):545-61
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr AK, et al. Treatment of Aspergilliosis: *Clinical Practice Guidelines of Infect Dis Clin North Am* 2008;46(3):327-360.
- Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Enemy of the (immunosuppressed) state: an update on the pathogenesis of Aspergillus fumigatus infection. *Br J Haematol*. 2010;150(4):406-17
- Segal BH. Aspergilliosis. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1870-84
- Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in Intensive Care Unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013;41(3):645-53
- Montagna MT, Lovero G, Coretti C, Martinelli D, Delia M, De Giglio O, et al. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection*. 2014;42(1): 141-151
- Lat A, Bhadelia N, Miko B, Furuya EY, Thompson III GR. Invasive Aspergilliosis after Pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(6): 971-973
- Chen TK, Babbitt CJ, Maggi C, Abbosaida A, Randhawa I, Walsh TJ. Pulmonary aspergilliosis following H1N1 influenza A infection in pediatric patients. In: Programs and Abstracts of the 20th Annual Focus on Fungal Infections. New Orleans, LA: 2010.
- Lewis DE, Gilbert BE, Knight V. Influenza virus infection induces functional alterations in peripheral blood lymphocytes. *J Immunol*. 1986;137(12):3777-81
- Sedger LM, Hou S, Osvath SR, Glaccum MB, Peschon JJ, van Rooijen N, et al. Bone marrow B cell apoptosis during in vivo influenza virus infection requires TNF-alpha and lymphotoxin-alpha. *J Immunol*. 2002;169(11):6193-201
- Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302(17):1880-1887
- Crum-Cianflone NF. Invasive Aspergilliosis Associated With Severe Influenza. *Open Forum Infect Dis*. 2016;10(3):ofw171
- Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, De Paep R, et al. Invasive pulmonary aspergilliosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med* 2012;38(11):1761-1768
- Alshabani K, Haq A, Miyakawa R, Palla M, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergilliosis in patients with influenza infection: report of two cases and systematic review of the literature. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(1):89-96
- Patterson TF, George R, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergilliosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4): 433-442
- Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergilliosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):205-216