

Aspergilosis traqueobronquial invasiva en paciente con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células PREB en fase de mantenimiento tardío

González Romero, Lucero O.¹ Acosta Rubio, Cuauhtli Q.¹
 Jiménez Huerta, Benigno A.¹ Contreras Coronado Tovar,
 Rodríguez Valdés, Adriana¹ Iván F.¹
 Santos Hernández, José E.¹ Loaeza Rodríguez, Rafael T.¹

Invasive tracheobronchial aspergillosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL) of PREB cells in late maintenance phase

Fecha de aceptación: junio 2022

Resumen

En pacientes con patologías hematooncológicas se ha observado un riesgo alto de aspergilosis invasiva; si bien los esquemas de quimioterapia han disminuido la toxicidad, aún se presenta un riesgo elevado de inmunosupresión.

En la aspergilosis relacionadas con enfermedades traqueobronquiales se encuentran las formas saprófita, alérgica y la aspergilosis traqueobronquial invasiva (ATBI).

La incidencia de ATBI es alrededor del 6.9%, con una mortalidad entre el 58 al 90%.

En la actualidad, el voriconazol es el tratamiento de primera línea; una alternativa es el isavuconazol.

Se presenta el caso de un paciente con leucemia linfoblástica aguda (LLA), con cuadros recurrentes de neumonía manifestados por hipoxemia y fiebre persistente, con diagnóstico final de aspergilosis traqueobronquial invasiva.

Palabras clave: *aspergilosis invasiva, leucemia, voriconazol, isavuconazol, galactomanano de Aspergillus.*

Abstract

A high risk of invasive aspergillosis has been observed in patients with hemato-oncological pathologies. Although chemotherapy schemes have decreased toxicity, there is still a high risk of immunosuppression.

Aspergillosis associated with tracheobronchial diseases includes saprophytic, allergic, and invasive tracheobronchial aspergillosis (ATBI) forms. The incidence of ATBI is around 6.9%, with a lethality between 58 and 90%.

Currently, voriconazole is the first-line treatment; an alternative is isavuconazole.

We present the case of a patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL), with recurrent episodes of pneumonia manifested by hypoxemia and persistent fever, with a final diagnosis of invasive tracheobronchial aspergillosis.

Keywords: *invasive aspergillosis, leukemia, voriconazole, isavuconazole, Aspergillus galactomannan.*

Introducción

La aspergilosis traqueobronquial invasiva (ATBI) es una entidad que se debe considerar en aquellos pacientes inmunodeprimidos con afectación pulmonar.¹

En general la aspergilosis invasiva puede variar desde colonización hasta aspergilomas, respuesta alérgica, incluyendo aspergilosis broncopulmonar, neumonía necrosante, entre otros síndromes.

Este hongo patógeno cuenta con más de 250 especies divididas en ocho subgéneros: *Aspergillus*, *Fumigati*, *Circumdati*, *Candidi*, *Terrei*, *Nidulante*, *Warcupi* y *Ornati*. Su reproducción es asexual, aunque se han identificado formas sexuales para diferentes especies. Entre las especies pató-

genas más comunes se encuentran *A. fumigatus* (50-67%), *A. flavus* (8-14%), *A. terreus* (3-5%), *A. niger* (5-9%) y *A. udagawae*.²

El crecimiento fúngico es rápido (de 24 a 72 horas) en los medios de cultivo, y cada especie tiene características específicas en cuanto a la forma de sus colonias. Por ejemplo, en el caso de *A. fumigatus* se encuentran colonias verde-grisáceas, con un reverso amarillo o lavanda, y crece a 50 °C. *A. flavus* presenta una coloración verde olivo, *A. terreus* es beige a café, y, por último, *A. niger* muestra una coloración inicial blanquecina, que rápidamente se convierte a negro con reverso amarillo.³

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente

Correspondencia: Dra. Lucero Obdulia González Romero
 Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro

Médico Nacional de Occidente

Av. Belisario Domínguez núm. 735, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco.

Dirección electrónica: lucero.gonzalezromero@gmail.com

Estos agentes tienen una distribución mundial, se encuentran en el suelo, el agua, la comida, el aire y particularmente en vegetación en estado de descomposición. Se desconoce el tamaño del inóculo necesario para generar infección; de manera excepcional la enfermedad se desarrolla en pacientes inmunocompetentes expuestos, sin embargo, enfermos con disminución de la actividad de los macrófagos pulmonares o neutropenia cuentan con una susceptibilidad aumentada, por lo tanto, en pacientes con neutropenia profunda y prolongada el riesgo de infección es alto.⁴

En los pacientes con patologías hematooncológicas se ha observado un mayor riesgo de aspergilosis invasiva, que si bien ha disminuido debido a la poca toxicidad de la quimioterapia actual, aún se presenta un riesgo sustancial. Por ejemplo, se ha descrito que en pacientes con leucemia mieloide aguda la incidencia varía desde 1 hasta 28%, con una media de 5%, y la mayoría de los casos se presentan durante la inducción a la remisión, en pacientes con recaída y en mantenimiento, y el riesgo disminuye durante la fase de consolidación.³

Caso clínico

Exponemos el caso de un paciente de 8 años 7 meses con leucemia linfoblástica aguda (LLA) diagnosticada en junio de 2019. Recibió quimioterapia con protocolo total xv, en fase de mantenimiento tardío, semana 96, con metotrexate y mercaptopurina.

Presentó patología pulmonar crónica con síntomas respiratorios recurrentes y cuatro episodios de neumonía, se sospechó enfermedad pulmonar intersticial asociada a quimioterapia por metotrexate. El 15 de julio de 2021 se realizó la primer broncoscopia, en la que se observó arite-noepiglotitis leve con hipersecreción bronquial, se enviaron muestras de lavado broncoalveolar (LBA) con aislamiento por cultivo de *S. aureus* 4500 UFC meticilino sensible, muestra de BAAR de LBA negativa, cultivo para hongos y micobacterias negativo. Muestra de LBA para PCR de *M. tuberculosis* negativa. El paciente continuó en vigilancia de manera ambulatoria con profilaxis a base de voriconazol.

Reingresó a los tres meses de evolución por dolor lumbar de intensidad moderada, febril de alto grado, en su ingreso con neutropenia profunda (neutrófilos 120) y prolongada (más de siete días), polipneico, tos productiva y requerimiento de oxígeno suplementario por desaturación.

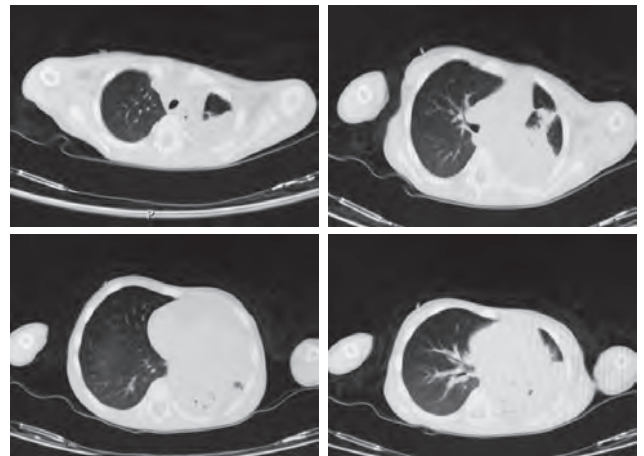
El 9 de noviembre de 2021 el paciente requirió una nueva broncoscopia, en la que se observó una traqueoendobronquitis moderada, un granuloma en la entrada del bronquio principal izquierdo con obstrucción de la luz de 90%, otro granuloma en el segmento seis del bronquio inferior izquierdo que obstruía la luz en 90%, así como hipersecreción bronquial. Se reportó un antígeno galactomanano de aspergillus sérico >5.4 (positivo en sangre >0.5). Con estos hallazgos se inició tratamiento con anfotericina B liposomal y voriconazol por sospecha de ATBI y riesgo de resistencia al tratamiento por profilaxis antifúngica previa, la fiebre remitió a las 72 horas de inicio del tratamiento y el retiro de oxígeno suplementario fue exitoso.

Figura 1.
Broncoscopia



Traqueoendobronquitis moderada, granuloma en la entrada del bronquio principal izquierdo que obstruye 90% de la luz, granuloma en el segmento seis del bronquio inferior izquierdo con obstrucción de 90% de la luz, hipersecreción bronquial.

Figura 2.
Tomografía simple de tórax



Tomografía de tórax simple de la ventana pulmonar, sin alteración aparente en los tejidos blandos ni óseos, con leve aumento de los diámetros AP y transversal. En el parénquima pulmonar se aprecia un patrón de aumento de atenuación, con imagen hiperdensa, heterogénea, de bordes mal definidos, con broncograma aéreo, que abarca desde el segmento superior hasta el segmento posterior de lóbulo inferior izquierdo, con patrón de vidrio despolido. Además se aprecia un patrón nodular difuso bilateral menor a 1 cm, engrosamiento peribronquial.

Discusión

Aspergillus spp. forma parte de los hongos filamentosos dimórficos presentes en el suelo, en diversos tipos de desechos orgánicos, en el agua, en ambientes interiores y muchos otros sitios. Aunque se han identificado más de 250 especies de *Aspergillus*, sólo unas pocas están asociadas con enfermedades en humanos. *Aspergillus fumigatus* es, con mucho, el patógeno más común involucrado en 50 a 60% de todas las infecciones por *Aspergillus*. Otras tres especies que son una causa relativamente común de enfermedades en humanos son: *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*.² Las esporas del *Aspergillus* se encuentran en todas partes de la atmósfera, y son lo suficientemente pequeñas (2-3 µm) para ser inhaladas de forma regular en las vías respiratorias inferiores, por lo que el deterioro de la respuesta inmunitaria aumenta significativamente el riesgo de colonización de las vías respiratorias y su evolución a diversos trastornos pulmonares relacionados con enfermedad.

En la clasificación de aspergilosis relacionadas con enfermedades traqueobronquiales se encuentran las formas saprófita, alérgica y la aspergilosis traqueobronquial invasiva (ATBI), con diferentes manifestaciones clínicas.^{4,6}

La ATBI ha mostrado una incidencia de 6.9%, sin embargo, la mortalidad en estos pacientes oscila entre 58 y 90%.³

Dentro de esta clasificación se encuentran tres formas diferentes: traqueobronquitis, traqueobronquitis ulcerativa y traqueobronquitis pseudomembranosa. La traqueobronquitis ulcerativa es la más común en pacientes hematooncológicos.

Los síntomas en estas formas de aspergilosis invasivas son inespecíficos e incluyen disnea en alrededor de la mitad de los casos; tos, que puede ser productiva o no productiva, la última es la más frecuente (60% de los casos); fiebre sin predominio de horario (sólo en 37% de los pacientes); dolor torácico y hemoptisis.^{5,6}

Los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar infecciones fúngicas invasivas por aspergilosis son aquellos que tienen uso crónico de glucocorticoides, trasplantados de órganos sólidos, portadores de neoplasias hematológicas o en presencia de neutropenia severa prolongada.⁸

En la actualidad el voriconazol es el tratamiento de primera línea de acuerdo con las principales guías internacionales (ECIL-6, IDSA 2016, ESCMID 2017), otra alternativa es el isavuconazol, que en literatura más reciente se encuentra con el mismo nivel de evidencia que el voriconazol, el cual también se ha encontrado efectivo para otras infecciones invasivas por hongos filamentosos, como mucormicosis y fusariosis, pero con menor toxicidad.^{9,11}

Como tratamientos de segunda línea están la anfotericina B liposomal, la caspofungina y el itraconazol, los cuales muestran respuestas favorables que varían desde 33 hasta 57%, con tasas de supervivencia a las 12 semanas de 59 a 72%.¹⁰

En cuanto a las terapias combinadas, encontramos el uso de voriconazol con anidulafungina, anfotericina B liposomal, anfotericina B complejo lipídico, pero no se aconseja el uso de combinaciones con anfotericina B desoxicolato por sus altos niveles de toxicidad.¹⁰

En el caso que reportamos, el paciente ya contaba con profilaxis antifúngica con voriconazol, por lo que se decidió agregar anfotericina B liposomal como terapia combinada durante 14 días, así como lavado broncoalveolar, con esto mostró una evolución adecuada, la fiebre remitió y se retiró el oxígeno suplementario, continuamos manejo con voriconazol vía oral, seguimiento por consulta externa con controles de galactomanano de *Aspergillus* y tomografía de tórax; evolucionó de manera satisfactoria y continua con profilaxis secundaria.

La duración del tratamiento en aspergilosis invasiva no está bien establecido, sin embargo, se prefieren esquemas de cuatro a seis semanas, suspender el manejo antifúngico hasta tener biomarcadores fúngicos (galactomanano) y cultivos negativos, conteo de neutrófilos mayor a 500, sin necesidad de uso de quimioterapia y estudios tomográficos con resolución de lesiones en al menos dos ocasiones, por lo que en algunos casos el manejo se puede extender de acuerdo con la evolución del paciente, incluso continuar con profilaxis secundaria de manera prolongada hasta concluir el tratamiento quimioterapéutico.¹⁴

Cuando hay complicaciones como secuestro pulmonar, infección ocular, afección del sistema nervioso central o del hueso, así como infecciones ocasionadas por hongos filamentosos multidroresistentes, se puede justificar el uso extendido de antifúngicos, incluso de por vida.¹⁵

Referencias

1. Routsis, C., Kaltsas, P., Bessis, E., Rontogianni, D., Kollias, S. y Roussos, C., "Airway obstruction and acute respiratory failure due to *Aspergillus tracheobronchitis*". *Crit Care Med* 2004; 32 (2): 580-582.
2. Alastruey, A., Mellado, E. y Cuenca, M., "Current section and species complex concepts in *Aspergillus*: recommendations for routine daily practice". *Ann N Y Acad Sci*, 2012; 1273: 18-24.
3. Mandell, G.L., Bennett, J.E. y Dolin, R., *Enfermedades infecciosas: principios y práctica*, 9ª ed., Barcelona, Elsevier, 2020.
4. Kwon-Chung, K.J., "Aspergillus: diagnosis and description of the genus", en Vanden Bossche, H., Mackenzie, D.W.R. y Cauwenbergh, G. (eds.) *Proceedings of the Second International Symposium on Topics in Mycology*, Amberes, Universidad de Amberes, 1987, pp. 11-21.
5. Krenke, R. y Grabczak, E.M., "Tracheobronchial manifestations of *Aspergillus* infections". *Scientific World Journal* 2011; 11: 2310-2329.
6. Denning, D.W., "Commentary: unusual manifestations of aspergillosis". *Thorax*, 1995; 50 (7): 812-813.
7. Kramer, M.R., Denning, D.W., Marshall, S.E. et al., "Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation: a new form of invasive aspergillosis". *Am Rev Respiratory Dis* 1991; 144 (3 I): 552-556.
8. Denning, D.W., "Invasive aspergillosis". *Clin Infect Dis* 1998; 26 (4): 781-803.
9. Andresen, H., Venegas, P., Vega, C., Aravena, C. y Andresen,

- V. "Necrotizing tracheobronchial aspergillosis in an immunosuppressed patient. Report of one case", *Rev Méd. Chile* 2015; 143 (4): 525-530.
10. Tissot, F., Agrawal, S., Pagano, L., Petrikos, G., Groll, A.H., Skiada, A., Lass-Flörl, C., Calandra, T., Viscoli, C. y Herbrecht, R., "ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients". *Haematologica* 2017; 102 (3): 433-444.
11. Patterson, T.F., Thompson, G.R. 3rd, Denning, D.W., Fishman, J.A., Hadley, S., Herbrecht, R., et al. "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016. Update by the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis* 2016; 63 (4): e1-e60.
12. Ullmann, A.J., Aguado, J.M., Arikan-Akdagli, S., Denning, D.W., Groll, A.H., Lagrou, K., et al. "Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline". *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 Suppl 1: e1-e38.
13. Warris, A., Lehrnbecher, T., Roilides, E., Castagnola, E., Brüggemann, R.J.M., Groll, A.H., "ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children". *Clin Microbiol Infect*, 2019; 25 (9): 1096-1113. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.05.019. Epub 31 de mayo de 2019. PMID: 31158517.
14. Fernández, A., Lewis, R.E. y Kontoyiannis, D.P., "How long do we need to treat an invasive mold disease in hematology patients? Factors influencing duration of therapy and future questions", *Clin Infect Dis*, 2020; 71 (3): 685-692.
15. Davoudi, S., Anderlini, P., Fuller, G.N. y Kontoyiannis, D.P., "A long-term survivor of disseminated *Aspergillus* and mucorales infection: an instructive case". *Mycopathologia*, 2014; 178: 465-470.