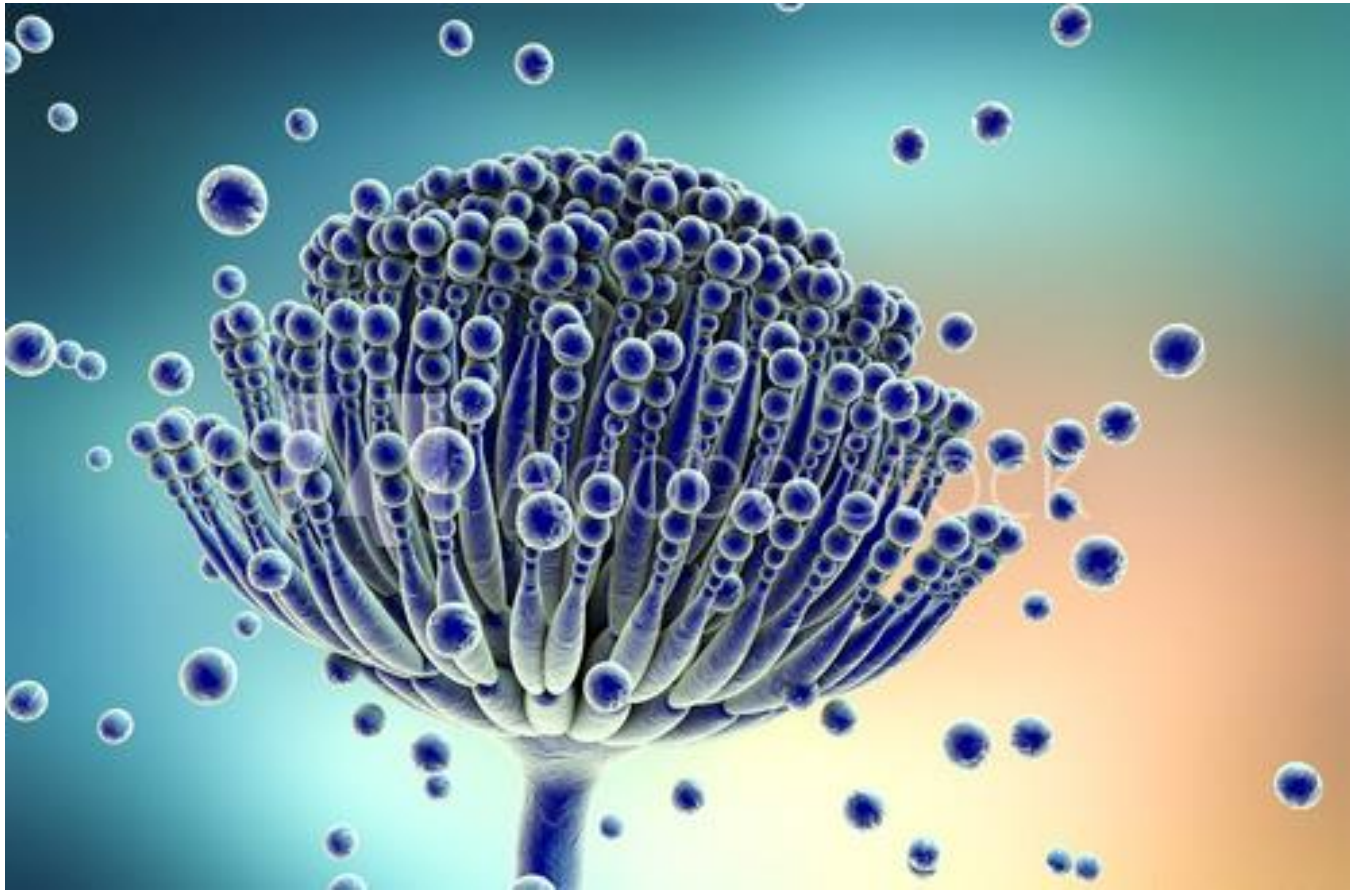


Aspergilosis Pulmonar



Res. Dra. Camila Abaracón
Res. Dra. Anaclara Firpo
Asist. Dra. Elisa Cabeza



Historia clínica

56 años. SF

AP: hepatitis autoinmune en tratamiento con prednisona 10 mg/día en último mes, meses previos ha tenido que subir dosis a 20 mg/día por 2 meses. Recibe prednisona hace 2 años, como dosis mínima periodos cortos de 5 mg/ día, dosis máxima 20mg/día.

Recibe Azatioprina 50 mg/día de 2 años de evolución.

Ex tabaquista, abandonó hace 15 años. No BC.

MC. Tos



Historia clínica

EA. Es enviada desde policlínica de cirugía de tórax por **nódulo pulmonar único** en estudio a nivel del LSD.

Paciente que comienza con historia clínica de 3 meses de evolución de tos seca, al inicio esporádica. En el último mes diaria. Accesos de tos, no cianozante, no sincopal, no emetizante, si disneizante. Fuera de los accesos de tos no disnea.

No dolor torácico. No adelgazamiento ni otros elementos de repercusión general. No fiebre.

Episodios en últimos 3 meses de crisis de broncoobstrucción con múltiples consultas a UEM donde le indican Salbutamol inhalado a demanda, con buena respuesta clínica.



Historia clínica

Al examen físico: buen estado general, en apirexia

BF sin lesiones

PyM normocoloreadas, sin lesiones

LG no adenopatías en territorios superficiales

CV RR de 88 cpm, RBG, no soplos. No IY ni RHY.

PP MAV +/-, no estertores secos ni crepitantes. SatO2 VEA 98%.

Abd: globuloso, bando, depresible, indoloro.

MMII no edemas.

Resto del ex físico sin alteraciones



Historia clínica

AEA. Valorada en policlínica periférica se le realiza RxTx, no se realizan baciloscopías (paciente que no expectora)

Se solicita **TC de TX** en la cual se evidencia a nivel del campo pleuropulmonar derecho a nivel del **LSD nódulo con bordes espiculados único de 1 cm de diámetro**, no otros nódulos ni micronódulos, no otras alteraciones a nivel del parénquima pulmonar. No derrame pleural. No aumento del número de ganglios ni adenopatías. Resto de las estructuras de morfología anatómica habitual.

¿PLANTEOS DIAGNÓSTICOS?

¿COMO CONTINUAR EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO?



Historia clínica

Con resultados de la imagen es valorada en policlínica de cirugía de tórax con el planteo inicial de CBP. Se envía a interconsulta con infectología para descartar tuberculosis

De la PC se destaca:

Hemograma: neutrófilos 4000/mm³. **Linfocitos 600/mm³**. Resto sp. Función renal e ionograma normal y funcional y enzimograma hepático: TGO 57, TGP 43 (estables)

Se realiza **PPD con booster** el cual resulta **anérgico**

Se le solicita FBC con LBA: baciloscopías y genexpert negativo,

Directo bacteriológico negativo y cultivo bacteriano sin desarrollo

Directo micología negativo, cultivo negativo.

GMN en LBA de 1,2. (¿QUÉ TRADUCE GM POSITIVO?)



Historia clínica

Punción transtorácica con aguja fina guiada por imagen

Micológico:

Directo: **filamentos tabicados**, se dividen dicotómicamente.

Cultivo: ***Aspergillus fumigatus***

Con planteo de aspergilosis pulmonar crónica semiiinvasiva, se inicia tratamiento en base a itraconazol, a las 2 semanas clara mejoría sintomática, mejoría de tos.

Al mes de iniciado el tratamiento se realiza TC de control, en la cual no se evidencia nódulo pulmonar previo.



En suma:

- SF. 56 años. Ex tabaquista
- Hepatitis autoinmune en tratamiento con prednisona y azatioprina hace 2 años
- Aspergilosis pulmonar crónica confirmada
- En tratamiento con itraconazol con buena respuesta terapéutica



ASPERGILOSIS PULMONAR

- Infección respiratoria producida por hongo filamentosos del género *Aspergillus spp.*
- Se encuentra en suelo, aire y vegetación en descomposición.
- Puerta de entrada respiratoria por inhalación de elevadas concentraciones de conidias (construcciones, demoliciones)
- *Aspergillus fumigatus-complex* es el agente etiológico más frecuente independientemente de la forma clínica y la afección de base.



Clasificación

→ **Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA):**
inmunoalérgicas (por hipersensibilidad)

→ **Aspergilosis pulmonar crónica:**

- Aspergiloma
- Aspergilosis pulmonar nodular
- Aspergilosis crónica cavitada (APCC)
- Aspergilosis crónica fibrosante (evolución de APCC)

} Formas
semi-
invasivas

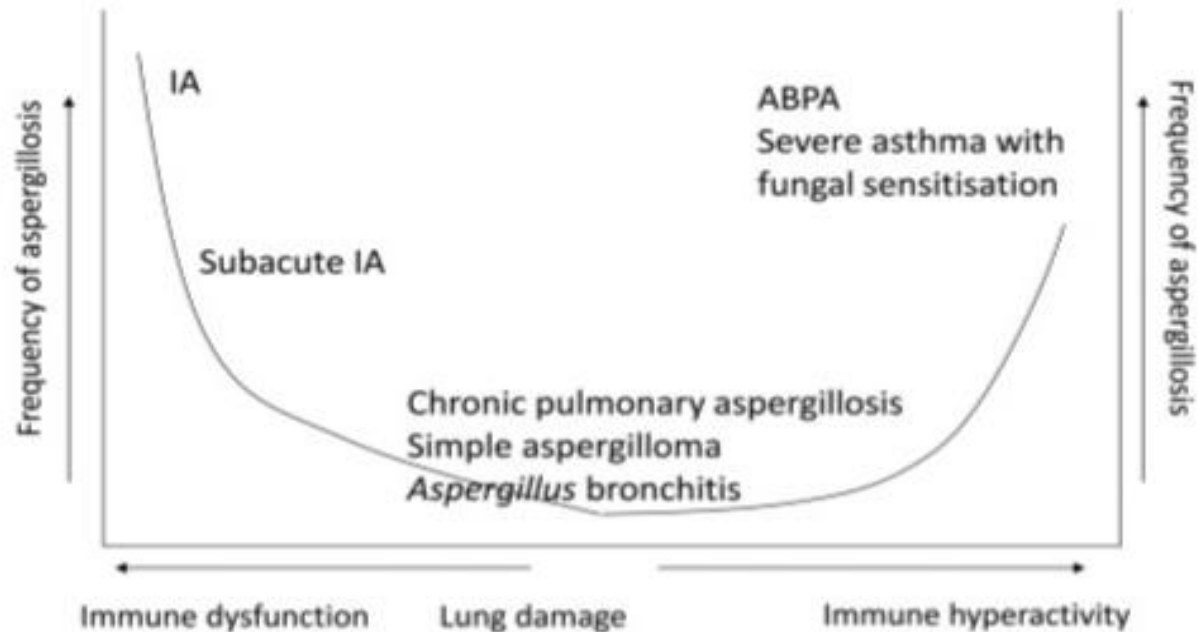
→ **Aspergilosis pulmonar invasiva** (infección invasiva)

Mortalidad depende de la forma clínica y del tipo de huésped (superior al 50%)



Interacción *Aspergillus* - hospedador

Las patogenia, características clínicas, curso y pronóstico depende del grado de inmunocompromiso del huésped



Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Producida por alteración en la eliminación de conidias inhaladas en pacientes asmáticos o FQ desencadenando respuesta proinflamatoria causante de síntomas.

Sospechar en asma de difícil control o FQ con exacerbaciones frecuentes (IDSA sugiere screening anual en esta población)

Llave diagnóstica: **elevación anticuerpos IgE *Aspergillus* > 1000UI/mL** apoyada por elevación IgE total, eosinofilia y detección anticuerpos IgG *Aspergillus*

Tratamiento: corticoides + itraconazol (3 a 6 meses)

Objetivo: controlar la respuesta inmunológica y disminuir la carga fúngica en vistas a reducir la reacción inmunoalérgica



Aspergilosis pulmonar crónica (APC)

Sin evidencia de invasión tisular ni vascular.

Subdiagnosticada. Morbimortalidad significativa

Personas inmunocompetentes o con inmunosupresión leve

- **Factores predisponentes:**

Enfermedades pulmonares crónicas subyacentes (EPOC, fibrosis quística, asma, TBC o CBP previo), ABPA, uso prolongado de corticoides

- **Diversas entidades:** Aspergiloma, Aspergilosis pulmonar nodular, Aspergilosis pulmonar crónica cavitaria, Aspergilosis pulmonar fibrosante crónica

Tratamiento prolongado o de por vida. Objetivo: prevenir progresión lesional, reducir riesgo de hemoptisis y deterioro de función pulmonar



Aspergiloma

Conglomerados de hifas, fibrina, moco y restos celulares que ocupan cavidades pulmonares preexistentes.

Para el diagnóstico requiere confirmación microbiológica/serológica

Aspergiloma simple: lesión única, asintomática, sin progresión radiológica durante 3 meses en paciente inmunocompetente. Mantener conducta expectante

Si desarrolla síntomas (en particular hemoptisis) o inmunocompromiso considerar resección quirúrgica.

Tratamiento definitivo (curativo): resección quirúrgica



Aspergilosis pulmonar nodular

- Entidad poco frecuente de APC
- Importancia clínica radica en su similitud con lesiones malignas
- Nódulo pulmonar solitario, menor a 3 cm cuyo diagnóstico se realiza por confirmación histopatológica (biopsia nodular) que evidencia presencia de hifas sin invasión tisular.
- Puede presentarse de forma asintomática y diagnosticarse como incidentaloma. En este caso el tratamiento es discutible.
- Tratamiento: itraconazol o voriconazol

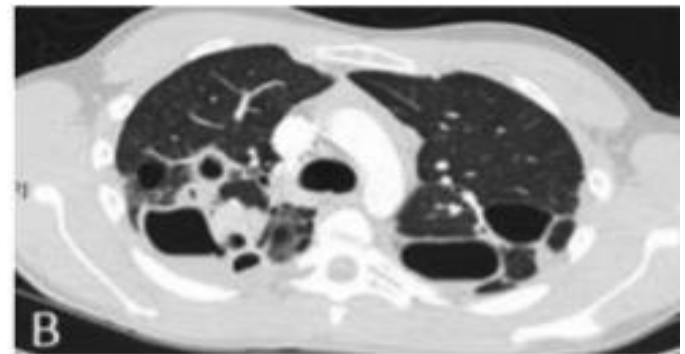


Hayes, G. Chronic Pulmonary Aspergillosis *J. Fungi* 2016, 2, 18

Aspergilosis pulmonar crónica cavitada (APCC)

- **DIAGNÓSTICO:**

- 3 meses de síntomas respiratorios crónicos (tos/disnea/hemoptisis) o progresión radiológica con cavitación, engrosamiento pleural, infiltrados pericavitarios, y a menudo bolas fúngicas.
- Elevación anticuerpos IgG *Aspergillus* o evidencia microbiológica (cultivo o PCR de secreciones respiratorias)
- Sin o leve inmunocompromiso



Aspergilosis pulmonar crónica cavitada (APCC)

Serología *Aspergillus* IgG es esencial para confirmar diagnóstico de APC.

La elevación IgG es más sensible que IgA, IgE o IgM en el diagnóstico de esta forma de aspergilosis.

- **TRATAMIENTO:** itraconazol o voriconazol prolongado (riesgo de efectos secundarios y desarrollo de resistencia bajo tratamiento)

Tratamiento quirúrgico: lobectomía o neumonectomía. Mejora la calidad de vida paliando síntomas. Potencial cura definitiva.

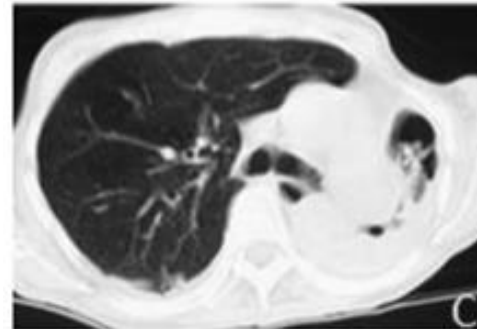
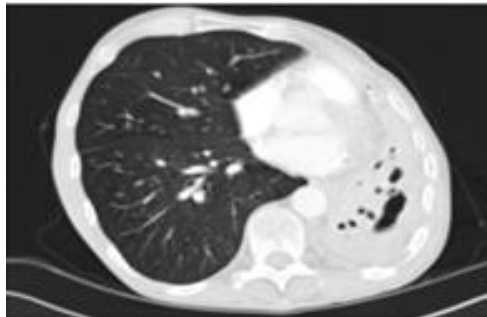


Aspergilosis pulmonar crónica fibrosante

Resultado final de la progresión de APCC sin tratamiento.

La fibrosis es extensa e irreversible pudiendo comprometer dos lóbulos e incluso la totalidad del hemitórax.

El manejo óptimo no está definido pero el tratamiento antifúngico deberá mantenerse indefinidamente para prevenir mayor lesión pulmonar



Aspergilosis Pulmonar Invasiva (API)

Ante la presencia de hifas en parénquima pulmonar sospechar infección invasiva

Factores de riesgo

- Neutropenia profunda (<500) y prolongada (>14 días)
- Síndromes mielodisplásicos, leucemias agudas
- Trasplante alogénico de médula ósea
- Dosis elevada y prolongada de corticoides (>3 semanas)
- IFI previa
- Antineoplásicos (análogos de nucleótidos de purinas), inmunomoduladores (TNFa), terapias dirigidas (inhibidores tirosin quinasa)
- Receptores TOS (en particular trasplante pulmonar)
- VIH estadio SIDA



Tabla 1

Criterios considerados en el diagnóstico de infección fúngica invasiva

<p>A) Patología de base</p> <ul style="list-style-type: none">- Episodio reciente de neutropenia ($<500/\text{mm}^3$) durante más de 10 días- Trasplante alogénico de médula ósea- Uso prolongado de esteroides a dosis medias $>0,3$ mg/kg/día de equivalente de prednisona durante más de tres semanas (excepto aspergilosis broncopulmonar alérgica)- Tratamiento con inmunosupresores de células T, como ciclosporina, tacrólimus, bloqueantes de TNF-α, anticuerpos monoclonales específicos (como alentuzumab) o análogos de nucleósidos, durante los últimos 90 días- Inmunodeficiencia severa innata (como enfermedad granulomatosa crónica o inmunodeficiencia severa combinada) <p>B) Criterios clínicos y radiológicos</p> <ul style="list-style-type: none">- Infección del tracto respiratorio inferior con presencia de uno de los siguientes signos:<ul style="list-style-type: none">• Lesiones densas, bien delimitadas (con o sin signo del halo)• Signo de atrapamiento aéreo• Cavitación- Traqueobronquitis (úlceras, nódulo, pseudomembrana, placa o erosión en estudio broncoscópico)- Infección senos paranasales, en asociación a uno de los siguientes signos:<ul style="list-style-type: none">• Dolor agudo localizado• Úlcera nasal con escara negra• Rotura de barrera ósea, incluyendo órbita- Infección del sistema nervioso central, con presencia de uno de los siguientes signos:<ul style="list-style-type: none">• Lesión focal en las pruebas de imagen• Engrosamiento meníngeo (tomografía computarizada o resonancia magnética) <p>C) Criterios microbiológicos (micológicos)</p> <ul style="list-style-type: none">- Análisis directos (citología, microscopía directa o cultivo)- Hongo filamentoso en esputo, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o aspirado de senos paranasales, indicado por:<ul style="list-style-type: none">• Presencia de hifas• Cultivo de hongo filamentoso (p. ej. <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i> o <i>Scedosporium</i> species)- Análisis indirectos (detección de antígenos)- Aspergilosis: galactomanano en suero, plasma, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo- Infección fúngica invasiva (no criptocócica o mucoral):<ul style="list-style-type: none">• β-D-glucano en suero
--

Criterios diagnósticos

IFI probada: confirmación por cultivo o por histopatología

IFI probable: al menos un factor de cada grupo (A+B+C)

IFI posible: A+B (sin evidencia microbiológica)

Criterios imagenológicos

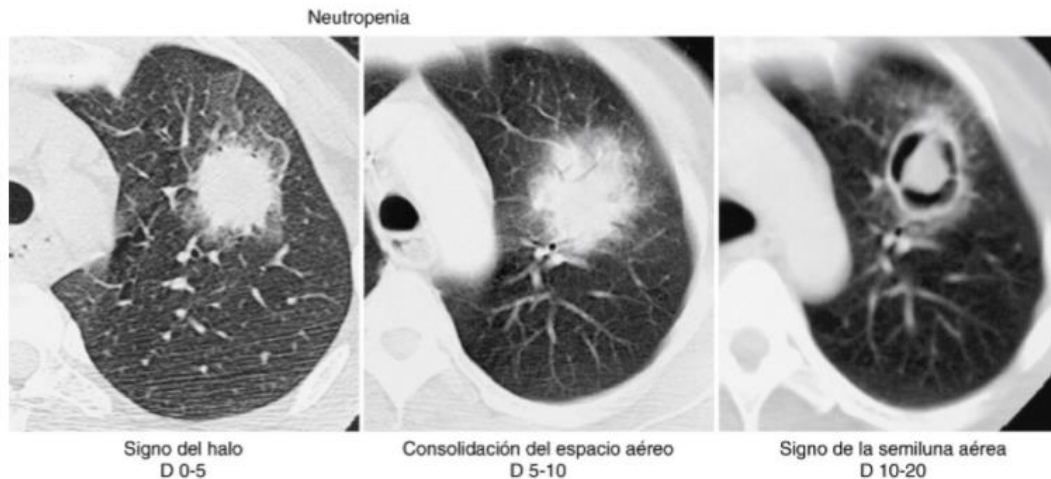


FIGURA 339-2. Evolución radiográfica de la aspergilosis invasora en un paciente inmunodeprimido. D = días después de la detección de la lesión.

Hallazgos TC: nódulos, masas, cavitación, micronódulos centrolobulillares, arbol en brote, consolidación

La presencia de nódulos y signo del halo (área en vidrio deslustrado que rodea nódulo o masa) son característicos de infección invasiva

El desarrollo de cavitación pulmonar es un signo imagenológico tardío



Criterios microbiológicos

- **CULTIVO**

Baja sensibilidad (un resultado negativo no descarta diagnóstico)

Útil para determinar especie y sensibilidad antifúngica

- **HISTOPATOLOGÍA**

Gold standard para el diagnóstico

Descarta enfermedad y/o infección de otra etiología en paciente con nódulos pulmonares y biomarcadores negativos

Traduce IFI sin poder determinar especie involucrada (infección probada)

Se sugiere PCR de biopsia (si ésta presenta elementos fúngicos)



Nuevos criterios diagnósticos (no basados en cultivo)

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE



Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

Donata

Aspergillosis only

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Any 1 of the following:

Single serum or plasma: ≥ 1.0

BAL fluid: ≥ 1.0

Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8

CSF: ≥ 1.0

Aspergillus PCR

Any 1 of the following:

Plasma, serum, or whole blood 2 or more consecutive PCR tests positive

BAL fluid 2 or more duplicate PCR tests positive

At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood and 1 PCR test positive in BAL fluid

Aspergillus species recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate



BIOMARCADORES

- **Antígeno Galactomanano**

Polisacárido presente en pared celular fúngica, excretado por el hongo durante la fase de crecimiento

Títulos proporcionales a la carga fúngica. Valor pronóstico.

En suero: útil en paciente **neutropénico** que NO se encuentre bajo profilaxis antifúngica (disminuye sensibilidad). Traduce angioinvasión

Punto de corte: una determinación ≥ 1 ó dos ≥ 0.5 ó una ≥ 0.7 + LBA ≥ 0.8

Sensibilidad y especificidad > 90%

- **Antígeno Galactomanano**

En LBA solicitar siempre que exista sospecha API (independientemente del tipo de inmunosupresión). Traduce invasión tisular.

Punto de corte LBA: ≥ 1

Sensibilidad 60-90% Especificidad 70%

FALSO POSITIVO (en suero y LBA): uso de piperacilina/tazobactam o amoxicilina/clavulánico. Reacción cruzada con otros hongos (*Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Cryptococcus* e *Histoplasma capsulatum*)



BIOMARCADORES

- **PCR *Aspergillus***

Útil como método diagnóstico de infección por *Aspergillus spp.*

En SUERO por sí solo no es suficiente para confirmar o descartar diagnóstico.

En LBA la sensibilidad es mayor que en suero pero la especificidad es menor (colonización vs. enfermedad)

Alto VPN en LBA (útil para exclusión de API)

PCR + GMN aumenta rendimiento diagnóstico (especificidad 98%)

Identifica mutaciones asociadas a resistencia a azoles

2 determinaciones positivas en SUERO ó 2 positivas en LBA ó una positiva en LBA y en SUERO



BIOMARCADORES

- **(1-3) Beta-D-Glucano**

No se utiliza como método diagnóstico

Únicamente útil en suero. Traduce presencia de IFI.

No es específico de *Aspergillus spp.*

Es positivo frente a otros hongos (*Candida*, *Trichosporon*, *Fusarium* y *Saccharomyces*)

Punto de corte > 80pg/ml

FALSO POSITIVO: contaminación de tubo o reacción cruzada con cefalosporinas, carbapenémicos, ampicilina/sulbactam



TRATAMIENTO ASPERGILOSIS INVASIVA

- Voriconazol: dosis carga 6mg/kg c/12hs DIA 1
dosis mantenimiento 4mg/kg/ c/12hs
- Dosificación en sangre 4-7 días de iniciado tratamiento (rango terapéutico >1mcg/ml y <5mcg/ml). Repetir semanalmente.
- Chequear interacciones (inmunosupresores, rifampicina, etc)
- Duración: mínimo 6 a 12 semanas. Supeditado al grado y duración de inmunosupresión, sitio de infección, tolerancia y evidencia de mejoría.
- Efectos adversos: gastrointestinales, visuales, hepatotoxicidad, neoplasias cutáneas (si tratamiento prolongado)
- Alternativa: Anfotericina B liposomal 3-5mg/kg/dia



PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS

Profilaxis antifúngica

Tabla 1. Profilaxis anti fúngica y estrategia anticipada hongos filamentosos

Riesgo de Infección	Enfermedad/Tratamiento	Profilaxis antifúngica
Baja	Regímenes de PQT estándar en la mayoría de los tumores sólidos Neutropenia (neutrófilos menor a 500 o que se estima niveles menores de 500 en las próximas 48 hs) menor a 7 días	No
Intermedia	Trasplante Autólogo Linfomas Mieloma Múltiple LLC Análogo de purinas (fludarabina, cladribine)	Considerar fluconazol durante la neutropenia sólo si presenta mucositis
Alta	Trasplante alogénico * LAM* (Inducción y reinducción) Síndrome Mielodisplásico (SMD) Terapia con Alemtuzumab EICH en tratamiento con corticoides (mayor a 20 mg día)	Voriconazol Fluconazol y seguimiento con galactomanano bisemanal

Hasta resolución de neutropenia

Conclusiones

Planteo:

Aspergilosis pulmonar crónica semiinvasiva en paciente inmunosuprimido.

Clínica e imagen compatible + confirmación micológica + GMN positivo en LBA.

Factor predisponente: tratamiento inmunosupresor prolongado (azatioprina y corticoides)

Tratamiento:

- Prolongado con azoles (itraconazol o voriconazol) mínimo 6 meses. Alto riesgo de recurrencia (tratamiento supresivo?)
- Considerar siempre interacciones farmacológicas

Seguimiento:

- Control con hepatograma por alto riesgo de hepatotoxicidad en paciente con enfermedad hepática crónica controlada.
- Control imagenológico por riesgo de recurrencia





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

