

# Aspergilosis pulmonar

**Dra. Rosa Flieller**  
**Corregido por Dra. Zaida Arteta**  
**Mayo 2013**



# Historia Clínica

- Sexo masculino. 38 años. Secundaria incompleta.
- AP:
- ✓ Tabaquista. Consumidor de PBC en abstinencia
- ✓ Agosto 2011 \_ Tuberculosis pulmonar tratada por 4 meses (HRZ)
- ✓ Noviembre 2011 \_TVP ilio-femoral derecha
- ✓ Mayo 2012 \_Infarto silviano izquierdo presentando como secuelas hemiparesia severa derecha y afasia.
  - \_ Estudios para trombofilias negativos.
  - \_ Comienza fase de retratamiento antituberculoso (HRZES) con alta CHLA en nov/2012.



# Historia Clínica

- F.I: 14/2/2013
- Consulta con infecciosas: 11/3/2013
- M.C.: Fiebre, tos y expectoración.
- E.A.: Presenta tos y broncorrea purulenta con drenaje postural, de 20 días de evolución. Acompañado de fiebre de hasta 38,5 C axilar y repercusión general.



# Examen Físico al Ingreso

- Vigil. Afásico. Tax: 37,7°C. Desnutrición proteico-calórica.
- Piel y mucosas : normocoloreadas.
- Bucofarínge: Focos sépticos
- Linfoganglionar: sin adenomegalias
- Cardiovascular: RR 80 cpm. No soplos. PA120/70mmHg.
- Pleuropulmonar: MAV disminuído en mitad superior de cara posterior y axilar a derecha. Submatidez y estertores crepitantes en vértice derecho.
- Abdomen: blando, depresible e indoloro. No visceromegalias.
- Psiconeuromuscular: Afasia de expresión. Hemiparesia severa derecha a predominio braquial. Babinski a derecha.



# En suma

- Sexo masculino, 38 años
- Tabaquista. Consumidor de PBC en abstinencia
- TVP iliofemoral en 2011
- ACV isquémico con secuelas en el lenguaje y motoras.
- Tuberculosis pulmonar en 2011-2012
- Cuadro respiratorio subagudo, febril con broncorrea purulenta

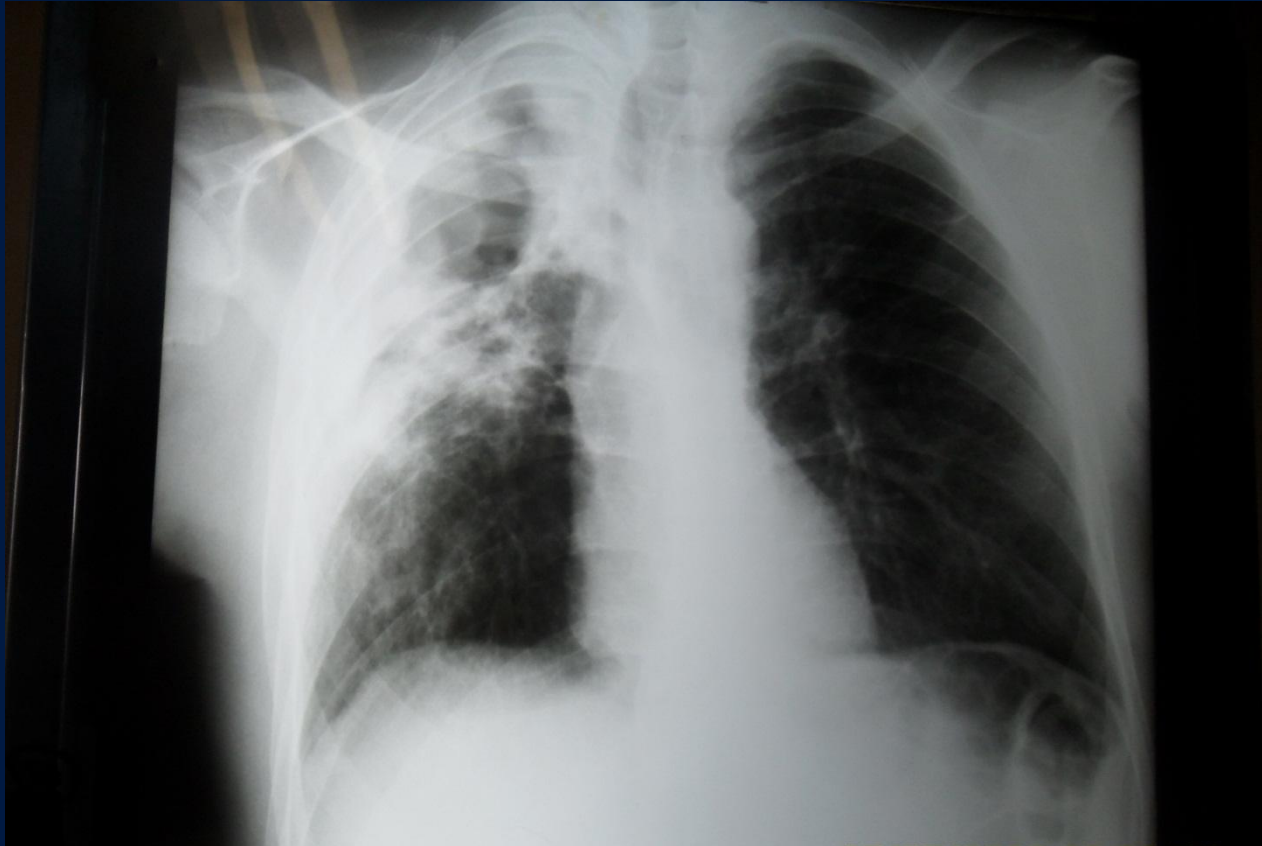


# Planteos al ingreso

- ✓ Supuración Pulmonar o
- ✓ Reactivación de tuberculosis pulmonar



# RxTx al ingreso



# Laboratorio al Ingreso

Hemoglobina	16 g/dL
Glóbulos blancos	14140/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	10746/mm <sup>3</sup>
PLT	323.000/mm <sup>3</sup>
Azo/Crea	33 mg/dL/0,87 mg/dL
Ag. Neumococcico en orina	Negativo
Baciloscopias de esputo (estudio directo)	Negativas
Estudio bacteriológico del esputo	No desarrolla bacterias patógenas





# Historia Clínica

AP: Serología para VIH falso reactivo.

Fecha	ELISA A (4ª generación)	ELISA B (3ª generación)	INNO-LIA™ HIV I/II	PCR (ADN proviral)
6/10/2011	Reactivo	Reactivo	Negativo	
7/11/2011	No reactivo	Reactivo	Negativo	
29/11/2011	Reactivo	Reactivo	Negativo	Negativo
2/05/2012	No reactivo	Reactivo	Negativo	
11/05/2012	No reactivo	Reactivo	Negativo	

Los estudios de ELISA se caracterizan por su alta sensibilidad, por lo que siempre es necesario realizar estudios específicos que aporten especificidad al algoritmo diagnóstico.

En este caso existe comorbilidad-inmune mediada que esta determinando la positividad de las pruebas de tamizaje.



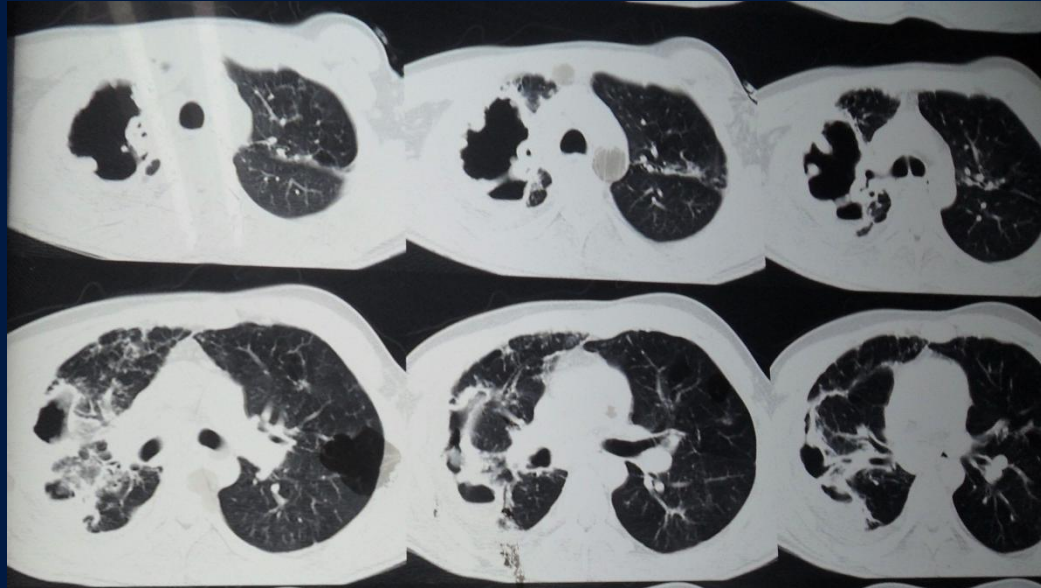
# ELISA VIH FALSO POSITIVO

- Las técnicas de cribado serológico para VIH utilizadas tienen una Sensibilidad cercana al 100% y una Especificidad de 99%. En poblaciones con baja incidencia de VIH (<1%) el VPP desciende aumentando la posibilidad de resultados falso reactivos.
- Se han señalado como causas de falsos positivos: Ac anti HLA-DR4, DQw3, enfermedades reumatoideas, polimiositis, LES, multitransfundidos, trasplantados renales y multiparidad.

López JC, et al. Diagnóstico microbiológico de la infección por el VIH.  
*Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:632-8



# TAC Tórax 48 hs del ingreso



# Conducta

17/2 Inicia tratamiento antibiótico empírico para bacterias inespecíficas:

- Ampicilina-sulbactam 1,5 g i/v c/6 hs.



# Evolución

- Persistencia de broncorrea purulenta luego de 10 días de tratamiento antibiótico.

Marcadores inflamatorios 27/2	
PCR	80 mg/L
VES	20 mm/h

- Conducta:
  - ✓ Rotar a Piperacilina-Tazobactam 4,5 g i/v c/6h para ampliar el espectro de cobertura a CGP, *Pseudomonas*, BGN y anaerobios
  - ✓ Solicitar FBC con LBA para búsqueda de bacterias específicas (BK), inespecíficas y hongos.
  - ✓ Búsqueda de anticuerpos específicos anti *Aspergillus spp.*
  - ✓ Solicitar antígeno galactomanano
  - ✓ Consulta con cirujano de tórax



# LBA

- LBA bacteriológico: no desarrolla bacterias patógenas
- LBA Ziehl Nielsen: No se observan BAAR en 200 campos observados




# Micológico LBA

- LBA estudio micológico:
  - ✓ Directo: Filamentos de moho
  - ✓ Coloraciones: Filamentos de moho
  - ✓ Cultivo: Desarrolla colonias de *Aspergillus fumigatus*
- Anticuerpos anti *Aspergillus*: Positivo. *Aspergillus fumigatus*.
- Antígeno galactomanano: 0,5 ng/mL (Pos >0,7 ng/mL)



# Nuevos planteos y Conducta (27 días de evolución)

- Hallazgo de
  - \_ Hifas en el LBA
  - \_ Ac. Anti *A. fumigatus*
  - \_ Imagen tomográfica compatible

Aspergilosis pulmonar semi-invasiva
- Se indica: Voriconazol 400 mg v/o c/12 hs (día 1)  
Continuar con 200 mg v/o c/12 hs.
- Por falta de disponibilidad se inicia 11/3 Itraconazol 200 mg v/o c/12 hs.





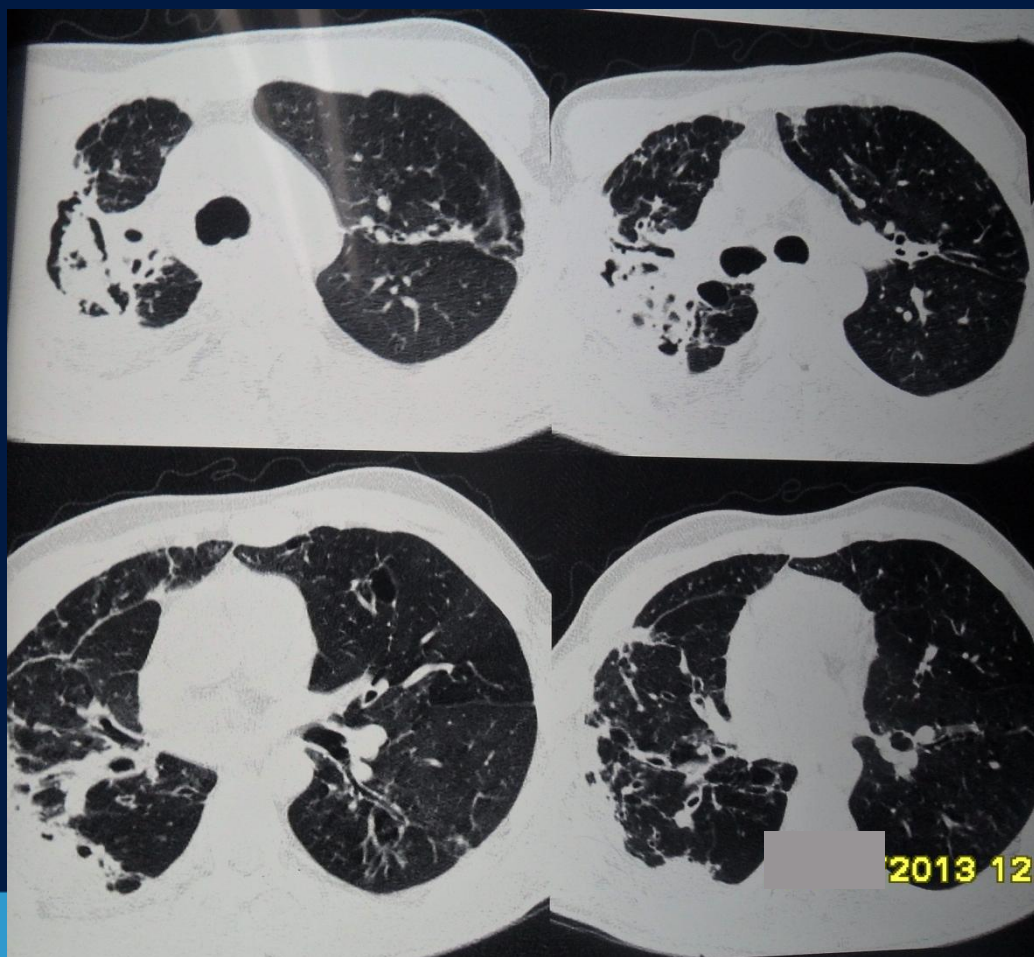
# Evolución con tratamiento antifúngico

- Día 57\_ 30 días de tratamiento con Itraconazol: disminución franca de la expectoración que se torna mucosa. En apirexia
- Día 58\_ Se instauro tratamiento con Voriconazol  
\_ TAC Tx de control



# TAC Tórax 12/4/2013

## 30 días tratamiento con Itraconazol



# Evolución con tratamiento antifúngico

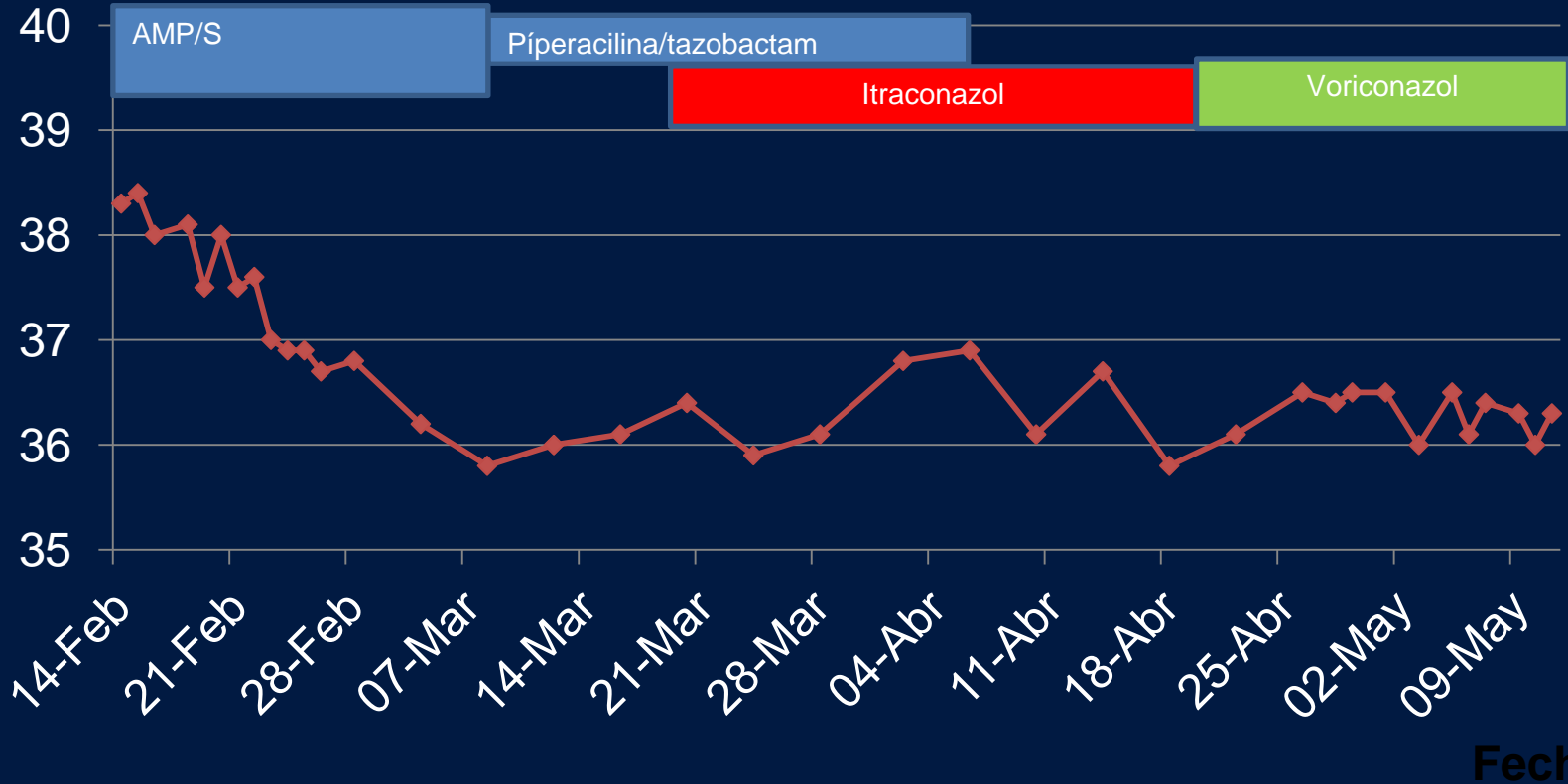
- Día 69\_ Episodio de hemoptisis leve, persistiendo con expectoración hemática por 72 horas.
- Día 88\_ Paciente con buena evolución. En apirexia. Se realiza tratamiento quirúrgico (neumectomía derecha).
- Día 90\_ Post operatorio. Apirético. Analgesia peridural. Tubo de tórax con gasto hemorrágico.
- Día 91\_ En apirexia, anemia severa (Hb 4,7 g/dL). Se indica transfusión de 3 vol GR.



# Curva térmica

Temperatura axilar (°C)

Temperatura axilar



# Aspergilosis: *Aspergillus* spp

- ✓ Hongo filamentoso, termófilo (crecimiento a más de 50° C)
- ✓ Distribución universal . Oportunista
- ✓ Se adquieren por inhalación de conidios e ingestión de alimentos contaminados, inoculación.
- ✓ Caracterización molecular: 250 especies, 7 subgéneros con múltiples secciones. Especies de importancia médica: *fumigatus-complex*, *flavus*, *terreus*, *niger*, *nidulans*, *versicolor*, *glaucus*, *ochraceus*.

Patterson T. *Aspergillus* Species. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010:chap 258.



# Aspergilosis: *Aspergillus* spp

- Habitualmente sensible a AMB, voriconazol, itraconazol y equinocandinas.
- *A. terreus* es resistente a AMB. Existen especies resistentes a AMB y voriconazol dentro de la especie *fumigati* (*lentulus*, *fumigatafinis*). Se han reportado cepas resistentes a voriconazol e itraconazol desarrollada por exposición ambiental del hongo a antifúngicos en pesticidas en Europa.

Verweij PE, et al. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1481–1483.



# Aspergilosis

- Grupo de enfermedades de diferente patogenia
  - ✓ Inmunoalérgicas: Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y sinusitis alérgica.
  - ✓ Saprofíticas: Otomicosis
- Aspergilosis pulmonar crónica:
- \_aspergiloma
  - \_aspergilosis crónica cavitada (APCC)
  - \_aspergilosis crónica necrotizante (APCN)
  - \_aspergilosis crónica fibrosante (APCF)
- Formas semi-invasivas
- ✓ Invasivas: vía aérea, cutánea, extrapulmonares y/o diseminadas

Fortún J, et al. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento.  
*Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:201-208



# Aspergilosis semi-invasiva

- Proceso infeccioso, cavitario del parénqima pulmonar secundario a invasión local de *Aspergillus*.
- Mayor frecuencia: *A. fumigatus-complex*
- Mortalidad sin tratamiento a los 3 y 7 años 25 a 70%.
- Presentación clínica similar en todas las formas

Binder RE, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine* (Baltimore) 1982; 61: 109–124.

Denning DW, et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;324: 654–662.

Fortún J, et al. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:201-208.





# Aspergilosis pulmonar crónica cavitaria

- Factores predisponentes
- ✓ Presencia de enfermedades pulmonares crónicas (Tuberculosis, EPOC, cáncer de pulmón resuelto)
- ✓ En general no se asocia a inmunodepresión

Denning DW, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review.

*Clin Infect Dis* 2003; 37: Suppl. 3, S265–S280



# Aspergilosis pulmonar crónica cavitaria

- Características imagenológicas
  - ✓ Lesiones cavitadas múltiples en lóbulos superiores, que tienden a fusionarse de no instaurarse tratamiento antifúngico
  - ✓ Infiltrados pulmonares
  - ✓ Infiltrado inflamatorio pericavitario
  - ✓ Con o sin engrosamiento pleural
  - ✓ Pueden presentarse con aspergiloma

Denning DW, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review.

*Clin Infect Dis* 2003;37: Supl. 3, S265–S280



# Aspergilosis pulmonar crónica cavitaria

- Características histopatológicas y microbiológicas
- ✓ Infiltrado inflamatorio y fibrosis de la pared de la cavidad sin invasión por hifas
- ✓ Estudio micológico de esputo o LBA
  - \_Hallazgo de hifas en directo
  - \_Desarrollo de *Aspergillus sp*
- Marcadores inflamatorios: Aumento de PCR y VES
- Características serológicas: presencia de anticuerpos específicos para *Aspergillus sp.* (control tratamiento)

Denning DW, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review.

*Clin Infect Dis* 2003; 37: Suppl. 3, S265–S280



# Consideraciones sobre la determinación de galactomanano

- La detección de galactomanano (GMN) en sangre tiene su mayor valor diagnóstico en pacientes neutropénicos con enfermedades hemato-oncológicas, como predictor de aspergilosis invasiva.
- La sensibilidad de la determinación de GMN en sangre para aspergilosis crónica ha sido reportada por algunas series en un rango entre 22 y 41%. Mientras que en LBA la sensibilidad puede ser mayor alcanzando un 92%

Pfeiffer CD, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1417–27.

Yeon Park S, et al. Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Galactomannan Assays in Patients with Pulmonary Aspergilloma.

*Clin Infect Dis.* 2011 52:149-152



# Aspergilosis pulmonar crónica necrotizante

- Factores predisponentes
- ✓ Inmunodepresión leve a moderada: Diabetes, alcoholismo, exposición prolongada a corticoterapia, SIDA.
- No hay invasión fúngica a vasos sanguíneos ni diseminación a otros órganos.
- Características imagenológicas
- ✓ Cavidad única, de paredes finas de gran tamaño que puede aumentar de tamaño de forma lenta (meses) o en pocas semanas.

Denning DW, et al. Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review.

*Clin Infect Dis* 2003;37: Supl. 3, S265–S280



# Aspergilosis pulmonar crónica necrotizante

- Características histopatológicas y microbiológicas
- ✓ La confirmación diagnóstica requiere demostración de invasión fúngica en la pared de la cavidad (presencia de hifas), necrosis e infiltrado agudo o crónico y el crecimiento de *Aspergillus sp* en medios de cultivo
- ✓ En general no se realiza estudio histopatológico, puede contribuir a la morbimortalidad
- ✓ Iguales características en el estudio micológico, serológico y de marcadores inflamatorios que APCC.

Denning DW, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review.

*Clin Infect Dis* 2003;37: Suppl. 3, S265–S280

[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)



# Aspergilosis pulmonar crónica fibrosante

- Resultado final de la APCN y más frecuentemente APCC de no mediar tratamiento.
- Su caracterización es básicamente imagenológica
- ✓ Áreas de fibrosis que pueden limitarse a uno o ambos lóbulos superiores pero que comúnmente comprometen todo un hemitorax.

Denning DW, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review.

*Clin Infect Dis* 2003;37: Suppl. 3, S265–S280



# Tratamiento

- Farmacológico

- ✓ Primario:

APNC: Voriconazol 6 mg/Kg iv c/12 hs durante un día seguido de 4 mg iv c/12 hs.

APCC: Voriconazol o Itraconazol 200 mg c/12hs

- ✓ Duración: prolongado

Walsh TJ, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327–360

Camuset J, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in non-immunocompromised patients. *Chest* 2007; 131:1435–41.





Herbrecht R, et al. Voriconazol versus Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 2002; 347:408-15.

Ensayo clínico randomizado no ciego.

Grupo	Éxito terapéutico (12 semanas)	Supervivencia (12 semanas)	Efectos adversos
Voriconazol (144 pacientes)	52,8%	70,8%	52
AMB D (133 pacientes)	31,6%	57,9%	107

Conclusiones: Voriconazol es superior a anfotericina B en el tratamiento inicial de la aspergilosis invasiva, en términos de respuesta clínica, supervivencia y seguridad.





CASE REPORT

**The efficacy and tolerability of voriconazole  
in the treatment of chronic cavitary  
pulmonary aspergillosis**

Lakshmi R. Jain, David W. Denning\*

*School of Medicine, The University of Manchester, Wythenshawe Hospital, Manchester, UK*

- Estudio retrospectivo no comparativo
- 16 pacientes con APCC tratados con Voriconazol
- ✓ 11 (69%) tratados al menos 3 meses\_ 7 (64%) buena respuesta al tratamiento, 2 (18%) estables y 2 (18%) fallaron.
- ✓ 5 (31%) discontinuaron por efectos adversos,
- Voriconazol es una alternativa útil en la terapéutica de APCC, con una respuesta del 64% en tratamientos de 3 meses o más.



# Tratamiento

- Quirúrgico
  - ✓ Medida terapéutica definitiva en aspergiloma
  - ✓ En APC
    - \_Alta morbi-mortalidad
    - \_Múltiples complicaciones
    - \_Planteable en pacientes complicados con hemoptisis.

Walsh TJ, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327–360.

Denning DW, et al Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review.

*Clin Infect Dis* 2003; 37: Suppl. 3, S265–S280



# Conclusiones

- En este paciente es planteable una APCC (no contamos con confirmación histopatológica)
- El tratamiento de primera línea es antifúngico con Voriconazol o Itraconazol vo prolongado.
- El tratamiento quirúrgico es recomendable frente a la presencia de hemoptisis, aunque presenta riesgo de complicaciones vinculadas al acto quirúrgico.



# Aspergilosis semi-invasiva

- Presentación clínica similar en todas las formas
- ✓ Síntomas constitucionales : fiebre, malestar, fatiga y pérdida de peso (1 a 6 meses)
- ✓ Tos y expectoración
- ✓ Disnea
- ✓ Hemoptisis leve a severa
- ✓ También formas asintomáticas

Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37: Suppl. 3, S265–S280



# Tratamiento

- Evaluación de respuesta:
  - ✓ Clínica
  - ✓ Imagenológica
  - ✓ Disminución de parámetros inflamatorios y de anticuerpos específicos

Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis.  
*Clin Microbiol Infect* 2001; 7: Suppl. 2, 25–31.

