

TRAQUEOBRONQUITIS NECROTIZANTE SECUNDARIA A ASPERGILOSIS INVASIVA EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE

INDALECIO CARBONI BISSO¹, MARCOS LAS HERAS¹, LIBARDO VALENCIA¹,
SONIA VILLARROEL¹, LILIANA DALURZO², EDUARDO SAN ROMÁN¹

¹Servicio de Terapia Intensiva de Adultos, ²Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen La traqueobronquitis aspergilar es una forma poco frecuente de aspergilosis invasiva reportada excepcionalmente en el paciente inmunocompetente. Su diagnóstico es difícil, y los tratamientos propuestos hasta ahora son de escasa efectividad, todo lo cual constituye un verdadero problema para el equipo de salud. Presentamos el caso de una paciente de 28 años, inmunocompetente y sin antecedentes epidemiológicos, que desarrolló traqueobronquitis necrotizante por aspergilosis invasiva y recibió tratamiento con voriconazol con instilación local por broncoscopia con buena respuesta.

Palabras clave: aspergilosis, traqueobronquitis aspergilar, voriconazol

Abstract *Necrotizing tracheobronchitis due to invasive aspergillosis in an immunocompetent patient.*

Aspergillus tracheobronchitis is a rare form of invasive aspergillosis reported exceptionally in the immunocompetent patient. Its diagnosis is difficult, and the treatments proposed so far are of little effectiveness, all of which constitute a real problem for the health team. We present the case of an immunocompetent 28 years-old woman, with no epidemiological background, who developed necrotizing tracheobronchitis due to invasive aspergillosis and received voriconazole with local instillation by bronchoscopy with a good response.

Key words: aspergillus, aspergillus tracheobronchitis, voriconazole

La aspergilosis invasiva es una enfermedad fúngica sistémica causada por hongos del género *Aspergillus*, que suele afectar las vías aéreas o el parénquima pulmonar; y que además puede presentar diseminación extrapulmonar¹. Las especies de *Aspergillus* son de naturaleza ubicua, por lo que la inhalación de conidias infecciosas es un evento frecuente; sin embargo, la invasión tisular es rara y se presenta con mayor frecuencia en el contexto de inmunosupresión. Las personas inmunocompetentes, pese a estar expuestas de forma habitual al microorganismo en su vida diaria, desarrollan enfermedad invasiva de manera excepcional, debido a que poseen gran resistencia frente a los conidios de *Aspergillus* gracias al aclaramiento ciliar y a los macrófagos alveolares.

La traqueobronquitis aspergilar es una forma poco frecuente de aspergilosis invasiva que actualmente afecta de forma casi exclusiva a los receptores de trasplante pulmonar. Se localiza exclusivamente a nivel bronquial,

sin afectación parenquimatosa concomitante. Cuando la afectación traqueobronquial es muy importante se pueden producir ulceraciones de la mucosa con obstrucción bronquial y atelectasia. La invasión vascular conlleva la aparición de infartos pulmonares y diseminación hematogena al resto del organismo. Entre las distintas formas de presentación de la infección por *Aspergillus* spp. que afectan a pacientes críticos, la traqueobronquitis aspergilar constituye un serio problema para el equipo de salud, tanto por la dificultad en su diagnóstico como por la escasa efectividad de los tratamientos propuestos hasta la actualidad.

Presentamos el caso de una paciente inmunocompetente que desarrolló traqueobronquitis necrotizante por aspergilosis invasiva y recibió tratamiento con voriconazol con instilación local por broncoscopia con buena respuesta y resolución del cuadro.

Caso clínico

Mujer de 28 años, sin antecedentes clínicos, consultó por presentar fiebre, dolor abdominal e ictericia de 48 horas de evolución. Al ingreso se encontraba taquicárdica, taquipnéica, normotensa y lúcida. Los exámenes iniciales de laboratorio

Recibido: 2-III-2020

Aceptado: 17-IV-2020

Dirección postal: Indalecio Carboni Bisso, Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. J. D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: indalecio.carbonibisso@hospitalitaliano.org.ar

informaron leucocitosis con neutrofilia, insuficiencia renal oligoanúrica, hepatitis y coagulopatía (trombocitopenia, caída de tiempo de protrombina e hiperfibrinólisis). Por sospecha de hepatitis aguda grave con riesgo de progresión a falla hepática, se solicitó derivación a nuestro centro para evaluación de posible trasplante hepático. Al ingreso presentaba inestabilidad hemodinámica con requerimiento de altas dosis de vasopresores, asistencia respiratoria mecánica y diálisis.

A los fines de arribar a un diagnóstico etiológico que explique la gravedad del cuadro clínico se interrogó sobre antecedentes de contacto con animales domésticos o salvajes, exposición a obras de construcción u otros patógenos ambientales, sin encontrarse nexo epidemiológico. Se realizó una tomografía de tórax que no evidenció lesiones en el parénquima pulmonar ni en el árbol traqueobronquial. Se solicitaron serologías virales, anticuerpos (antimembrana basal glomerular, anti proteínasa 3, anti mieloperoxidasa), dosaje de inmunoglobulinas, factores del complemento, panel genético de inmunodeficiencias primarias y valoración de perfil inmunológico, que resultaron negativos para cualquier estado de inmunosupresión concomitante. Dada la persistencia de la alteración del hepatograma, se evaluaron otras posibles causas de hepatotoxicidad, como infecciosas, metabólicas, tóxicas, autoinmunes y vasculares, sin determinar un diagnóstico etiológico; por lo que se decidió realizar una biopsia hepática vía transyugular que informó necrosis hepática submasiva inespecífica, con cultivo del material de biopsia sin desarrollo de gérmenes.

La paciente evolucionó con mejoría del estado hemodinámico, continuando en ventilación mecánica y registrando de manera persistente registros febriles, a pesar de encontrarse en tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro con vancomicina, imipenem, colistin y aciclovir, sin rescates microbiológicos en cultivos.

Al noveno día de internación se realiza video broncoscopia en plan de valoración de la vía aérea para la confección de traqueostomía percutánea. Durante el procedimiento se visualizaron lesiones con características pseudomembranosas, compuestas de restos necróticos que disminuían la luz del árbol traqueobronquial en el tercio inferior de la tráquea, carina y bronquios fuentes, sin compromiso de bronquios distales.

(Fig. 1). Se decidió realizar biopsia de la mucosa bronquial por criosonda, que resultó con cultivo positivo para *Aspergillus fumigatus* y anatomía patológica con acúmulo de hifas (Fig. 2).

Inició tratamiento antifúngico con anfotericina B liposomal, dada la imposibilidad de recibir derivados triazólicos sistémicos en el contexto del daño hepático; sin embargo, se propuso la instilación tópica semanal de voriconazol (400 mg/dosis) por guía endoscópica, durante seis semanas. En el monitoreo broncoscópico se evidenció franca mejoría de las lesiones hasta su resolución total. La estadía en terapia intensiva fue de 73 días, otorgándole el alta médica en buenas condiciones generales, en seguimiento por neumonología.

Discusión

El género fúngico *Aspergillus* es ubicuo en todo el mundo. El microorganismo aparece en el suelo, el agua, los alimentos, el aire, y es especialmente frecuente en la vegetación en descomposición. Se desconoce la magnitud del inóculo necesario para establecer la infección en seres humanos, aunque es evidente que los huéspedes con defensas pulmonares normales desarrollan la enfermedad de forma excepcional a pesar de una exposición habitual al microorganismo en la vida diaria (a través de los conidios dispersos por el aire, por heces de aves o en vecindad con edificaciones en construcción)^{2, 3}.

La aspergilosis traqueobronquial se define como una aspergilosis pulmonar invasiva confinada a la vía aérea inferior. Según su presentación, se clasifica⁴ en tres diferentes patrones clínicos: traqueobronquitis obstructiva que consta de tapones de secreciones espesas e hifas con escasa invasión de la mucosa; traqueobronquitis ulcerativa en la que se produce una invasión focal de la mucosa traqueobronquial por hifas fúngicas; y traqueobronquitis

Fig. 1.— Izquierda: Videobroncoscopia (9º día de internación). Se observan lesiones con características de pseudomembranas, compuestas de restos necróticos que disminuían la luz del árbol traqueobronquial en el tercio inferior de la tráquea, carina y bronquios fuentes, sin compromiso de bronquios distales. Derecha: Videobroncoscopia (46º día de internación). El control broncoscópico mostró franca mejoría de las lesiones traqueales con resolución del aspecto pseudomembranoso de la mucosa carinal. Se evidencia la persistencia de lesiones granulomatosas que protruyen hacia la luz traqueal hacia el bronquio fuente derecho

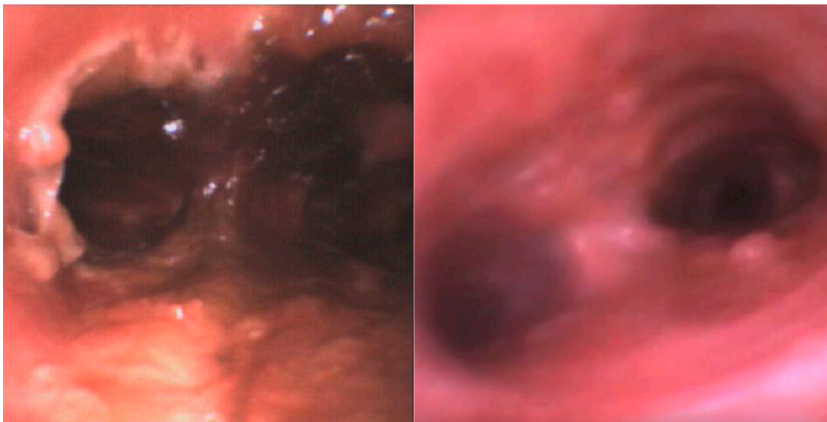
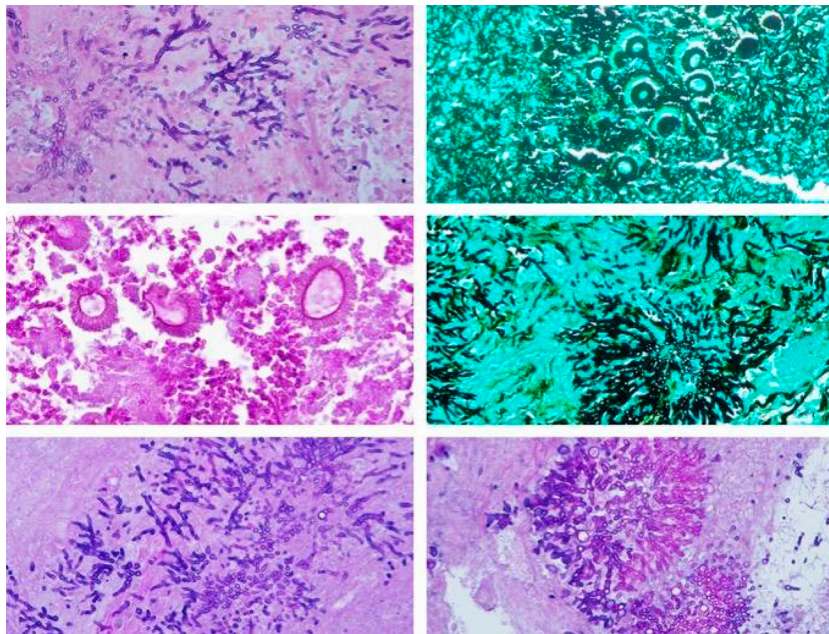


Fig. 2.— Anatomía patológica de biopsia de mucosa bronquial por criosonda. Los cortes histológicos muestran abundantes hifas micóticas ramificadas, algunas tabicadas, escaso exudado fibrinoleucocitario y tejido necrótico (informar coloraciones).



pseudomembranosa o necrotizante, que presenta pseudomembranas compuestas de restos necróticos e hifas de *Aspergillus* que inflaman la mucosa.

Las condiciones subyacentes comunes en pacientes con aspergilosis traqueobronquial son trasplante de órgano sólido (44%, en particular trasplante de pulmón), neoplasia hematológica (21%), neutropenia (18%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (15%) y el uso de corticoides en forma prolongada o quimioterapia⁵. Sin embargo, en la literatura el reporte de AT en pacientes inmunocompetentes es infrecuente⁶.

La presentación clínica de la AT incluye tos, dolor torácico, fiebre, hemoptisis y otros síntomas inespecíficos que pueden conducir a un retraso en el diagnóstico. Sin embargo, en su forma diseminada puede presentarse con *shock* séptico y falla multiorgánica con requerimiento de internación en terapia intensiva⁷.

Los hallazgos en las pruebas de laboratorio resultan ser en algunos casos inespecíficos, aunque pueden aparecer aumentos de la bilirrubina y de la lactato deshidrogenasa, anomalías de la coagulación, elevación de la creatinina y de la proteína C reactiva secundarias a respuesta inflamatoria generalizada en pacientes inmunocompetentes con infección extensa o progresiva².

En la broncoscopia habitualmente se observan pseudomembranas y lesiones ulcerativas, y generalmente es

requerida para el diagnóstico debido a la poca sensibilidad y especificidad de los cultivos de esputo⁸.

El voriconazol sistémico es el agente terapéutico de elección y la anfotericina B liposomal u otros triazoles pueden usarse de forma alternativa^{9,10}. Algunos expertos recomiendan además el uso inhalado de los azoles sistémicos, particularmente en pacientes con trasplante pulmonar¹¹. A la fecha no existe evidencia fuerte que respalde el uso de instilación de voriconazol endobronquial en la traqueobronquitis aspergilar, aunque su seguridad y efectividad en el tratamiento del aspergiloma está demostrada^{12, 13}. Sin embargo, ésta vía de administración podría tener beneficios en pacientes con contraindicación al tratamiento endovenoso.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 310-50.
2. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2-Volume Set. Elsevier, 2019.
3. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 250-60.

4. Denning DW. Commentary: unusual manifestations of aspergillosis. *Thorax* 1995; 50: 812-3.
5. Fernández-Ruiz M, Silva JT, San-Juan R, et al. Aspergillus tracheobronchitis: report of 8 cases and review. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 261-73.
6. Barberán J, Sánchez-Haya E, del Castillo D, et al. Report of 38 cases of tracheobronchitis in non-immunocompromised patients with dual isolation of Aspergillus in lower respiratory tract samples. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27: 110-4.
7. Lerma FA, Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, et al. Infecciones respiratorias por Aspergillus spp. en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Medicina Intensiva* 2015; 39: 149-59.
8. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, 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.
9. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
10. Website, Chatelon J, Cortegiani A, Hammad E, Cas-sir N, Leone M. Choosing the right antifungal agent in ICU patients. *Adv Ther* 2019; Oct 15. En: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-01115-0>; consultado febrero 2020.
11. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Invasive aspergillosis: current strategies for diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 125-42.
12. Mohan A, Tiwari P, Madan K, et al. Intrabronchial voriconazole is a safe and effective measure for hemoptysis control in pulmonary aspergilloma. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2017; 24: 29-34.
13. Anderson J, Hersh A, Sjulín T, Polito A, Sobieszcyk M. Intrabronchial instillation of voriconazole for a pulmonary aspergilloma. *Chest* 2018; 154 (Suppl): 195A.

Sugiero que lo que debemos hacer es abandonar la idea de las fuentes últimas del conocimiento y admitir que todo conocimiento es humano, que está mezclado con nuestros errores, nuestros prejuicios, nuestros sueños y nuestras esperanzas; que todo lo que podemos hacer es buscar a tientas la verdad, aunque esté más allá de nuestro alcance. Podemos admitir que nuestro tanteo a menudo está inspirado, pero debemos precavernos contra la creencia, por profundamente arraigada que esté, de que nuestra inspiración supone alguna autoridad, divina o de cualquier otro tipo. Si admitimos que no hay autoridad alguna –en todo el ámbito de nuestro conocimiento y por lejos que pueda penetrar éste en lo desconocido– que se encuentre más allá de la crítica, entonces podemos conservar sin peligro la idea de que la verdad está por encima de toda autoridad humana. Y debemos conservarla, pues sin esta idea no puede haber patrones objetivos de la investigación, ni crítica de nuestras conjeturas, ni tanteos en lo desconocido, ni búsqueda del conocimiento.

Karl R. Popper (1902-1994)

El desarrollo del conocimiento científico. Conjeturas y refutaciones. Traducción castellana de Néstor Míguez de *Conjectures and refutations. The growth of scientific knowledge* (1963). Buenos Aires: Paidós, 2da. Edición, 1979. Introducción. Sobre las Fuentes del conocimiento y la ignorancia, p 4