

Aspergilosis broncopulmonar alérgica en niños con enfermedad pulmonar crónica y fibrosis quística

Julio Maggiolo M.¹, Lilian Rubilar O.¹, Ramiro González V.¹,
Guido Girardi B.², Carlos Vildósola S.³, Carmen Mendoza N.⁴

Resumen

Introducción: La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es infrecuente en pediatría, sin embargo, es necesario tener presente el diagnóstico e instaurar un tratamiento precoz, con la finalidad de evitar mayor deterioro de la función pulmonar. **Objetivo:** presentar nuestra experiencia en el diagnóstico y manejo de la ABPA en niños portadores de enfermedad pulmonar crónica (EPC) postviral y fibrosis quística (FQ). **Pacientes y Método:** 6 pacientes con ABPA diagnosticados entre los años 2000-2003, de 9 a 17 años de edad (promedio 13 años), 4 de sexo masculino y 2 femenino. El estudio se realizó en pacientes con EPC postviral o FQ que presentaban un cuadro clínico sugerente y se confirmó con dos o más cultivos positivos para *Aspergillus* sp, con la presencia de hifas y al menos un criterio primario. **Resultados:** La totalidad de los pacientes presentaron IgG específica elevada, 5 con test cutáneo positivo y eosinofilia. Los 6 niños mostraron nuevos infiltrados pulmonares y en 2 bronquiectasias centrales. Fueron tratados con prednisona 2 mg/kg/d durante un mes, luego igual dosis en días alternos por 4 meses e itraconazol 2-5 mg/kg/d durante 5 meses. Evolucionaron con mejoría clínica, de la saturometría y flujometría, y en 4 pacientes la espirometría. Todos disminuyeron los infiltrados pulmonares, negativizaron los cultivos y la IgG específica. No observamos efectos adversos con el tratamiento empleado. **Conclusión:** En pediatría la ABPA es poco frecuente, sin embargo, empeora la función pulmonar, por lo que debe ser considerada en niños portadores de asma bronquial, EPC o FQ. Nuestros pacientes se beneficiaron con el tratamiento utilizado.

(Palabras clave: aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedad pulmonar crónica, fibrosis quística, *Aspergillus*, hifas).

Rev Chil Pediatr 77 (2); 161-168, 2006

Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children with Chronic Lung Disease and Cystic Fibrosis

Background: Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is rare in children, however, it is necessary to make an early diagnosis in order to establish the adequate therapy to avoid pulmonary damage.

1. Médico. Unidad de Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.
2. Médico. Profesor Asociado de Pediatría, Universidad de Chile, Campus Sur.
3. Médico. Servicio de Radiología. Centro Radiológico Fleming.
4. Médico. Laboratorio de Microbiología. Hospital Exequiel González Cortés.

Trabajo recibido el 20 junio de 2005, devuelto para corregir el 8 de agosto de 2005, segunda versión el 13 de enero de 2006, aceptado para publicación el 7 de marzo de 2006.

*Objective: To present our experience in the management of ABPA in children with chronic lung disease and cystic fibrosis. Patients and Methods: 6 patients during 2000-2003 were recruited, 4 males, mean age 13 years (range 9 to 17 years). ABPA study was done in children with chronic lung disease or cystic fibrosis with clinical manifestations, and diagnosis was made when two or more positive cultures for *Aspergillus* sp. with hyphae, and one or more primary criteria were found. Results: All the patients showed specific IgG, 5/6 had positive skin test and eosinophilia, 6/6 developed new interstitial infiltrates and 2 patients had central bronchiectasis. The patients received treatment with Prednisone 2 mg/kg daily for one month followed by Prednisone 2 mg/kg every other day for 4 months, plus Itraconazole 2-5 mg/kg/day for 5 months. After the treatment, all the children experienced clinical and PEF improvement (also 4/6 had better spirometric values), 6/6 less pulmonary infiltrates and the cultures and specific IgG became negative. There were no important secondary effects. Conclusion: ABPA in children is rare, however it produces pulmonary damage, so it must be considered in patients with bronchial asthma, chronic lung disease or cystic fibrosis. The treatment proposed was successful.*

(Key words: allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic lung disease, cystic fibrosis, *Aspergillus*, hyphae).

Rev Chil Pediatr 77 (2); 161-168, 2006

INTRODUCCIÓN

La Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) es una entidad rara en niños, siendo *Aspergillus fumigatus* (Af) la especie más frecuentemente encontrada, pudiendo llegar a un 90% en algunas series^{1,2}. En la ABPA *Aspergillus* sp actúa como un alérgeno^{3,4} con mayor frecuencia en niños portadores de asma bronquial atópica y fibrosis quística (FQ)^{5,6}.

Esta afección se caracteriza por presentar diversas respuestas inmune, existen evidencias de la participación de linfocitos Th2 y sus productos IL 4 y 5, entre otros^{7,8}, en sujetos predispuestos genéticamente^{9,10}. Lo característico es que se manifieste como una exacerbación infecciosa, con aumento de la obstrucción bronquial, disnea, fiebre, esputo en moldes y nuevos infiltrados pulmonares, especialmente en los lóbulos superiores, que no responde a la terapia habitual.

Para el diagnóstico de ABPA en adultos se han propuesto criterios primarios y secundarios¹¹⁻¹³, en niños no siempre se encuentran todos presentes. Se ha reportado que en los pacientes no tratados se observa deterioro de la función pulmonar^{14,15}, por lo cual aplicamos el esquema simplificado sugerido por el Grupo Internacional de Estudio de las Micosis (GIEM)¹⁶, el cual establece para el diagnóstico en un paciente portador de asma bronquial, enfermedad pulmonar cró-

nica (EPC) o FQ las siguientes condiciones: un cuadro clínico sugerente de ABPA, junto con la obtención de 2 o más cultivos de secreción bronquial positivos para *Aspergillus* sp¹⁷, más la presencia de al menos un criterio primario.

La ABPA requiere tratamiento precoz con prednisona, con el objeto de minimizar la respuesta inmune; más recientemente se ha sugerido asociar itraconazol. En algunas publicaciones se ha señalado que al ser este agente fungicida disminuye la carga antigénica, lo que permitiría reducir la cantidad de corticoides, pero aún se necesitan más evidencias^{18,19}.

El objetivo de esta comunicación es mostrar la experiencia de nuestra unidad en el diagnóstico y manejo de la ABPA, en niños portadores de EPC postviral y FQ.

SUJETOS Y MÉTODO

Se efectuó un estudio descriptivo, prospectivo de 6 pacientes con ABPA, 4 portadores de EPC postviral y 2 con FQ, controlados en la Unidad de Neumología del Hospital Exequiel González Cortés, con un rango de edad de 9 a 17 años (promedio 13 años), 4 de sexo masculino y 2 femenino, entre los años 2000 a 2003. El diagnóstico fue hecho por la presentación clínica, dos o más cultivos de secreción bronquial posi-

vos para *Aspergillus* sp, con la presencia de hifas, además de alguno de los siguientes criterios primarios: IgE total (IgEt) > 1 000 UI/ml; IgE específica (IgEe); IgG específica (IgGe), considerándose positiva para estas dos últimas un nivel sobre 0,25 Unidades de Absorbancia (UA); presencia de precipitinas, medidas mediante inmunoprecipitación (DDA); test cutáneo positivo para *Aspergillus* sp; eosinofilia en sangre periférica (> 500/mm³); nuevos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax (Rx tórax) y bronquiectasias centrales en la TAC. Se excluyeron pacientes portadores de inmunodeficiencias, disquinesia ciliar, displasia broncopulmonar, daño neurológico y síndrome aspirativo.

Los 6 pacientes recibieron tratamiento con prednisona 2 mg/Kg/d durante un mes, seguido por la misma dosis en días alternos hasta completar 4 meses, además de Itracozol, 2-5 mg/kg/d durante 5 meses.

El estudio de seguimiento efectuado a todos los pacientes incluyó: evaluación clínica (inicialmente a la semana de comenzada la terapia, luego cada 2 semanas hasta el 5º mes), evaluación de parámetros de laboratorio al comienzo y al término del tratamiento (saturometría, flujometría (PEF), espirometría, Rx tórax, cultivo de secreción bronquial, IgGe) y se consignó la presencia de eventuales reacciones adversas a medicamento (RAM).

Los hechos más relevantes de cada caso clínico se describen a continuación:

Caso 1

Paciente de sexo masculino, portador de un síndrome bronquial obstructivo (SBO) episódico frecuente desde los 3 meses de edad y permanente desde los 5 años, luego de una neumonía por adenovirus (ADV). A los 9 años de edad consultó en nuestra unidad por un cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por disnea a mínimos esfuerzos, aumento de la tos, broncorrea en moldes café, estridor sibilante, calofríos, fiebre, deficiente incremento ponderal, palidez de piel y mucosas. Previo al tratamiento se practicaron 2 cultivos de secreción bronquial, que demostraron presencia de hifas de Af, IgEt, IgEe, IgGe, test cutáneo positivo para Af, además de eosinofilia en sangre periférica. Las precipitinas resultaron negativas. La Rx tórax mostró condensación del lóbulo superior derecho (LSD) e infiltrados del lóbulo medio (LM) y llingula. La TAC de tórax reveló

bronquiectasias quísticas centrales del LM y llingula e impactación mucosa, la espirometría mostró obstrucción leve.

Luego del tratamiento presentó mejoría clínica, además normalizó los exámenes y en la Rx tórax se observó reducción de la condensación del LSD. La espirometría se normalizó, y el VEF₁ mostró un aumento de 30 puntos.

Caso 2

Niña con un SBO episódico frecuente desde los 6 meses. A los 2 años de vida se hace el diagnóstico de DPC post ADV. Fue atendida en nuestra unidad desde el primer año de edad con múltiples reagudizaciones infecciosas. A la edad de 13 años presentó incremento de la tos, expectoración en moldes verdes, de mal olor, estridor sibilante, fiebre, calofríos, anorexia, disnea a medianos esfuerzos. Por sospecha de ABPA se solicitaron exámenes que revelaron 2 cultivos de secreción bronquial con hifas, IgGe y test cutáneo positivos para Af, precipitinas negativas. La Rx tórax evidenció condensación del LSD. La TAC de tórax mostró bronquiectasias quísticas centrales del LM y llingula, impactación mucosa y "mosaico" de perfusión. La espirometría detectó una obstrucción moderada. Posterior al tratamiento mejoró clínicamente, los exámenes se normalizaron, sin condensación en la Rx tórax. La espirometría mostró una obstrucción leve, el VEF₁ subió 11 puntos.

Caso 3

Paciente de sexo masculino con SBO episódico frecuente desde los 4 meses. A los 18 meses de edad presentó una neumonía grave por ADV, por lo que desarrolló EPC. Presentó múltiples exacerbaciones infecciosas de las bronquiectasias, que fueron tratadas con diversos esquemas antibióticos. A los 10 años de edad aumentó la tos, con broncorrea verdosa de mal olor, hemoptisis, aumento de las sibilancias, fiebre y disnea a medianos esfuerzos. Se solicitaron 3 cultivos de secreción bronquial, que mostraron la presencia de hifas, además de IgGe, y test cutáneo positivos para Aniger (An), eosinofilia, con precipitinas negativas. En la Rx tórax se observó condensación en ambos lóbulos superiores. La TAC de tórax no mostró cambios y la espirometría evidenció obstrucción avanzada. Luego del tratamiento se apreció disminución de los

síntomas, disminución de las condensaciones radiológicas, además los exámenes se normalizaron y la espirometría indicó obstrucción moderada, aumentando el VEF₁ en 15 puntos.

Caso 4

Niño que presentó SBO episódico frecuente desde los 6 meses de edad. A los 8 meses se hizo el diagnóstico de EPC por ADV. A los 15 años de edad consultó con un cuadro clínico caracterizado por incremento de la tos, broncorrea de mal olor, café, aumento de la obstrucción bronquial, fiebre, disnea, anorexia, baja de peso, sin respuesta al tratamiento habitual. Por cuadro sugerente de ABPA se solicitaron 2 cultivos de secreción bronquial, IgGe, siendo positivos para Af. Recuento de eosinófilos normales, precipitinas y test cutáneo negativos. La Rx tórax mostró condensación del LSD y la TAC de tórax no evidenció cambios. La espirometría mostró obstrucción moderada. Al término del tratamiento se observó reducción de los síntomas, en tanto los cultivos y la IgGe se hicieron negativos, la Rx mostró disminución de la condensación en la Rx tórax. La espirometría no se modificó.

Caso 5

Paciente de sexo femenino, portadora de FQ severa (mutación DF 508), cor pulmonale, oxígeno dependiente. Colonizada crónicamente por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, con múltiples exacerbaciones. A la edad de 9 años teniendo la función pulmonar muy comprometida, presentó un cuadro clínico de más de 3 semanas de evolución caracterizado por gran aumento de la obstrucción bronquial, disnea, esputo en moldes, sin respuesta a la terapia habitual. Se solicitaron cultivos, IgGe, IgEe, IgEt, precipitinas, test cutáneo resultando todos positivos para Af. Recibió el tratamiento propuesto con buena respuesta clínica y serológica, en cambio el VEF₁ se mantuvo en rango de obstrucción avanzada. Al cabo de 4 meses volvió a presentar varias reagudizaciones de ABPA, hasta su deceso a los 12 años de edad.

Caso 6

Paciente de sexo masculino con FQ severa (mutación 3 849 + 10 kb C > T), sin *cor pulmonale* ni oxígeno dependencia. Colonizado crónicamente por *Staphylococcus aureus*

y *Pseudomonas aeruginosa*. A los 17 años presentó un cuadro de aproximadamente 4 meses de evolución con disnea, aumento importante de la obstrucción bronquial, esputo en moldes, pérdida de aproximadamente 3 kg de peso. Presentó cultivos, IgEe, IgEt, IgGe, precipitinas y test cutáneo positivos para Af. Se inició tratamiento con respuesta aceptable, mejorando la espirometría de obstrucción avanzada a moderada, con ascenso del VEF₁ en 16 puntos, sin embargo, volvió a presentar reagudizaciones de ABPA, luego de transcurridos 6 meses.

DISCUSIÓN

Nuestra serie estuvo constituida por 6 pacientes con ABPA, 4 portadores de EPC postviral y 2 con FQ.

El diagnóstico de ABPA en niños habitualmente se retrasa debido a que se trata de una entidad poco frecuente, en nuestro país existen escasas series publicadas y son de adultos^{20,21}. Por otro lado, los infiltrados pulmonares, las bronquiectasias y la obstrucción bronquial, son manifestaciones comunes en niños con FQ y EPC, con o sin ABPA^{5,6}. Además los criterios diagnósticos clínicos, inmunológicos y radiológicos clásicamente descritos para la ABPA en adultos no se encuentran todos presentes en pediatría^{11,12}. Debido a estas dificultades en el diagnóstico nosotros decidimos aplicar el esquema simplificado propuesto por el GEIM para instaurar un tratamiento precoz, con el propósito de minimizar el deterioro de la función pulmonar, siendo lo más importante evitar el daño irreversible del pulmón^{14,15}. Se debe sospechar ABPA ante un paciente portador de asma bronquial, EPC o FQ, con una exacerbación infecciosa pulmonar, que no responde al tratamiento antibiótico y broncodilatador habitual, más la obtención de 2 o más cultivos de secreción bronquial positivos para *Aspergillus* sp., con la presencia de hifas, lo cual indica que está en la fase de multiplicación activa, además de la presencia de al menos un criterio primario¹⁶.

Los niños portadores de EPC postviral presentaron SBO permanente durante el período de lactante y todos resultaron atópicos, por lo que probablemente además sean asmáticos.

Los pacientes mostraron un cuadro clínico semejante, caracterizado por disnea, mayor

cantidad de tos, fiebre, baja de peso, aumento de la obstrucción bronquial y esputo en moldes, siendo estos dos últimos criterios primario y secundario respectivamente. Aunque en los niños portadores de FQ tenían mayor deterioro de la función pulmonar al momento del diagnóstico de ABPA.

En cuanto a las especies aisladas 5 correspondieron a Af y una a An, lo que coincide con lo descrito en la literatura^{1,2}.

Dentro de los criterios serológicos encontrados la presencia de IgGe, IgEe, IgEt

elevadas fueron los más útiles, lo que coincide con lo publicado internacionalmente¹², en cambio las precipitinas sólo se detectaron en los niños con FQ. Por otra parte se ha sugerido medir la IgEt para el seguimiento, debido a que aumenta los títulos en caso de recurrencias¹². Las otras pruebas inmunológicas utilizadas fueron el test cutáneo y los eosinófilos en sangre periférica, siendo el primero más útil, según la literatura^{12,13}. Los resultados de los exámenes previos al tratamiento se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Antecedentes clínicos, función pulmonar, laboratorio y radiológicos (pre-tratamiento)

Paciente	F (x) Pulmonar	Laboratorio	Radiología
1 Masculino. 9 años	PEF: 240 SatO ₂ : 95% VEF ₁ : 68%	Eo: 500 TC: (+) IgEt: (+) IgEe: (+) IgGe: (+) Precipitinas: (-)	Infiltrados Bronquiectasias quísticas centrales LM y llingula
2 Femenino. 13 años	PEF: 170 SatO ₂ : 95% VEF ₁ : 57%	TC: (+) Eo: normal IgGe: (+) Precipitinas: (-) Impactación mucosa	Infiltrados Bronquiectasias quísticas centrales LM y llingula
3 Masculino. 10 años	PEF: 180 SatO ₂ : 96% VEF ₁ : 45%	Eo: 1 044 TC: (+) IgGe: (+) Precipitinas: (-)	Infiltrados Bronquiectasias quísticas LSD Mosaico
4 Masculino. 15 años	PEF: 290 SatO ₂ : 96% VEF ₁ : 56%	Eo: 780 TC: (-) IgGe: (+) Precipitinas: (-)	Infiltrados Bronquiectasias quísticas LM y LII
5 Femenino. 9 años	PEF: 110 SatO ₂ : 92% VEF ₁ : 41%	Eo: 600 TC: (+) IgEt: (+) IgEe: (+) IgGe: (+) Precipitinas: (+)	Infiltrados Bronquiectasias ambos lóbulos superiores y LII
6 Masculino. 17 años	PEF: 180 SatO ₂ : 91% VEF ₁ : 42%	Eo: 1 000 TC: (+) IgEt: (+) IgEe: (+) IgGe: (+) Precipitinas: (+)	Infiltrados Bronquiectasias bilaterales

PEF: flujo espiratorio forzado; SatO₂: Saturometría de oxígeno; VEF₁: volumen espiratorio forzado 1er seg.; Eo: Eosinófilos; TC: Test cutáneo; IgEt: IgE total; IgEe: IgE específica; IgGe: IgG específica.

Desde el punto de vista radiológico es importante la presencia de nuevos infiltrados pulmonares, especialmente en los lóbulos superiores, que desaparecen o disminuyen con el tratamiento^{22,23}, lo cual ocurrió en todos los pacientes de nuestra serie (figura 1A y

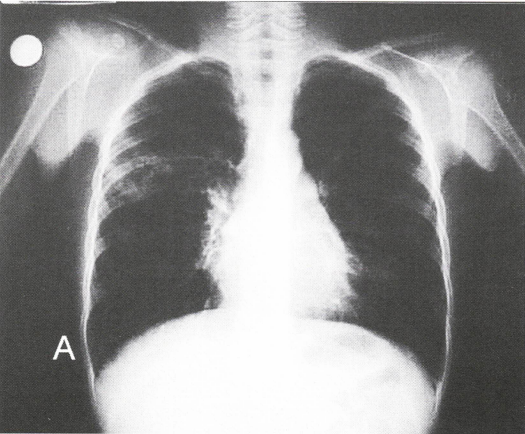


Figura 1A. Rx Tórax (pre-tratamiento): Infiltrados intersticiales que comprometen la língula, LII y LM. Atelectasias laminares en el LID. En el LSD, en la región subpleural se aprecia una imagen condensante.

B). Además en la TAC de tórax es característica la presencia de bronquiectasias centrales, observadas en 2 de nuestros pacientes, las que aparecen en etapas más avanzadas de la enfermedad (figura 2)^{24,25}.

Nosotros utilizamos en el tratamiento

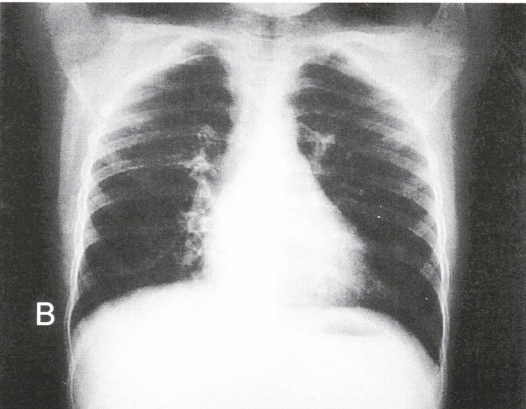


Figura 1B. Rx Tórax (post-tratamiento): Mínimos residuos lineales inespecíficos en el LSD. Tenuos infiltrados intersticiales en el LM y língula (paciente 1).

Tabla 2. Antecedentes de función pulmonar, laboratorio y radiológicos (post-tratamiento)

F (x) Pulmonar	Laboratorio	Radiología
1 PEF: 340 SatO ₂ : 99% VEF ₁ : 98%	Eo: 136 Ig Et: normal IgEe: (-) IgGe: (-)	Disminución de los infiltrados Bronquiectasias quísticas centrales LM y língula
2 PEF: 350 SatO ₂ : 99% VEF ₁ : 68%	IgGe: (-)	Disminución de los infiltrados Bronquiectasias quísticas centrales LM y língula Impactación mucosa
3 PEF: 320 SatO ₂ : 99% VEF ₁ : 60%	IgGe: (-)	Disminución de los infiltrados Bronquiectasias quísticas del LSD Mosaico
4 PEF: 400 SatO ₂ : 99% VEF ₁ : 64%	IgGe: (-)	Disminución de los infiltrados Bronquiectasias quísticas LM y LII
5 PEF: 140 SatO ₂ : 95% VEF ₁ : 48%	IgEe: (-) IgGe: (-) Precipitinas: (-)	Escasa disminución de los infiltrados
6 PEF: 280 SatO ₂ : 97% VEF ₁ : 58%	Eo: 180 IgEt: normal	Disminución de los infiltrados Bronquiectasias bilaterales

PEF: flujo espiratorio forzado; SatO₂: Saturometría de oxígeno; VEF₁: volumen espiratorio forzado 1er seg; Eo: Eosinófilos; IgEt: IgE total; IgEe. IgE específica; IgGe: IgG específica.

- Aspergillus species: a hospital-based survey of aspergillosis. Clin Infect Dis 2001; 33: 1824-33.
- 17.- Milla CE, Wielinski CF, Regelmann WE: Clinical significance of the recovery of Aspergillus species from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol 1996; 21: 6-10.
- 18.- Elphick H, Southerm K: Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. The Cochrane Database Syst-Rev 2000; 4: 2204.
- 19.- Steinbach WJ: Pediatric Aspergillosis: Disease and Treatment Differences in Children. Ped Inf Dis J 2005; 24: 358-64.
- 20.- Carrasco E, Sepúlveda R, Rojas L, et al: Perfil clínico-inmunológico de la Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Enf Respir Cir Torác 1988; 4: 76-83.
- 21.- Carrasco E: ABPA complicaciones poco usuales de la afección. Rev Chil Enf Respir 2004; 20: 30-6.
- 22.- Mendelson EB, Fisher MR, Mintzer RA, et al: Greenberger PA. Roentgenographic and clinical staging of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 1985; 87: 334-9.
- 23.- Phelan MS, Kerr IH: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the radiological appearance during long-term follow-up. Clin Radiol 1984; 35: 385-92.
- 24.- Ward S, Heyneman L, Lee MJ, et al: Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. AJR Am J Roentgenol 1999; 173: 937-42.
- 25.- Eaton Tam MB, Garrett, Jeffrey MB, et al: Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in the asthma clinic: a prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. Chest 2000; 118: 66-72.