

Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Caso clínico

Traqueobronquitis aspergilar en paciente sometido a trasplante pulmonar

Cristina López García-Gallo*, Christian García-Fadul, Rosalía Laporta-Hernández
y Piedad Ussetti-Gil

Servicio de Neumología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de enero de 2011
Aceptado el 28 de enero de 2011

Palabras clave:

Aspergillus
Traqueobronquitis aspergilar
Trasplante pulmonar
Antifúngicos

Keywords:

Aspergillus
Aspergillus tracheobronchitis
Lung transplant
Antifungal therapy

RESUMEN

Antecedentes: La traqueobronquitis aspergilar es una forma poco frecuente de aspergilosis pulmonar que afecta de forma casi exclusiva a los receptores de trasplante pulmonar. Se localiza únicamente a nivel bronquial, sin afectación parenquimatosa concomitante. Es importante realizar un diagnóstico precoz para iniciar tratamiento médico y evitar las complicaciones de la vía aérea. Las estrategias actualmente empleadas en la profilaxis y el tratamiento disminuyen la incidencia y mejoran el pronóstico.

Caso clínico: Varón de 56 años sometido a trasplante pulmonar bilateral por enfermedad pulmonar obstructiva crónica que en el trasplante inmediato desarrolló una traqueobronquitis aspergilar, a pesar de la profilaxis habitual con anfotericina B liposomal nebulizada. El diagnóstico se realizó mediante la broncoscopia de control, donde se observó una necrosis de la sutura bronquial derecha con estenosis de más del 50% de la luz bronquial por fibrina y material necrótico. Tanto en el broncoaspirado, como en la biopsia bronquial se aisló *Aspergillus fumigatus*, y se inició tratamiento médico con voriconazol y desbridamiento bronquial por broncoscopia. La broncoscopia de control a las 10 semanas de trasplante mostró resolución de las lesiones endobronquiales. Los cultivos del broncoaspirado también fueron negativos.

Conclusiones: La traqueobronquitis aspergilar es una forma de infección aspergilar característica del receptor de trasplante pulmonar. El diagnóstico y el tratamiento precoz son importantes, y el tratamiento de elección es el voriconazol y el desbridamiento local.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

***Aspergillus* tracheobronchitis in a lung transplant recipient**

ABSTRACT

Background: *Aspergillus* tracheobronchitis is an uncommon cause of pulmonary aspergillosis and almost exclusively affects lung transplant recipients. There is no lung tissue involvement, thus the tracheobronchial tree is only affected. Patients are asymptomatic, so it is important to make an early diagnosis to prevent progression of the infection and airway complications. Several prophylaxis and treatment strategies have proven to improve the prognosis.

Clinical case: This is the case of a 56 year-old man who underwent bilateral lung transplant for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and developed *Aspergillus* tracheobronchitis. He received the usual prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B every 48 h. Routine bronchoscopy performed 2 weeks after transplantation showed inflammation with the presence of pseudomembranes that produced a 50% stenosis of the right bronchial anastomosis. Biopsy of the pseudomembranes and bronchial aspirate yielded *Aspergillus fumigatus*. The patient started treatment with voriconazole twice a day, bronchial debridement through bronchoscopy was carried out, and the treatment with nebulized liposomal amphotericin B was continued every other day. Ten weeks later, there were no endobronchial lesions and the bronchial aspirate cultures were negative.

Conclusions: *Aspergillus* tracheobronchitis is a complication of the lung transplant recipient. Early diagnosis and prompt antifungal therapy, including new antifungal agents and local debridement, may significantly improve the outcome.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crisneumo@hotmail.com (C. López García-Gallo).

La traqueobronquitis aspergilar (TA) es una forma poco frecuente de aspergilosis pulmonar (AP) que afecta casi de forma exclusiva a los receptores de trasplante pulmonar. La localización de las lesiones es únicamente bronquial, sin afectación parenquimatosa concomitante, por lo que la mortalidad es menor que en la AP invasiva (API). Sin embargo, para evitar la progresión de la enfermedad y complicaciones en la vía aérea, es importante realizar un diagnóstico precoz para iniciar el tratamiento en fases iniciales de la enfermedad, en las que el paciente se encuentra con frecuencia asintomático. Existen diferentes estrategias de profilaxis y tratamiento que han demostrado disminuir su incidencia y mejorar el pronóstico. Presentamos el caso de un paciente sometido a trasplante bilateral por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que desarrolló TA en el posoperatorio inmediato.

Caso clínico

Varón de 56 años de raza blanca, sometido a trasplante pulmonar bilateral por EPOC en noviembre de 2009. Como antecedentes personales previos al trasplante destaca una historia de tabaquismo y alcoholismo moderado. En los cultivos de esputo de la valoración pretrasplante, se aisló exclusivamente microbiota habitual de vías altas. La intervención quirúrgica se realizó sin complicaciones y desde el postrasplante inmediato recibió tratamiento inmunosupresor con tacrolimus (concentraciones séricas de 13-18 ng/ml), micofenolato (concentraciones séricas de 3-5 µg/ml) y corticoides en pauta descendente hasta 0,1 mg/kg/día, complementado con inducción con dos dosis de basiliximab el primer y el cuarto día.

En el broncoaspirado (BAS) realizado el día del trasplante se aisló *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, por lo que, además de la profilaxis habitual con anfotericina B liposomal nebulizada (25 mg cada 48 h), se añadió al tratamiento voriconazol (200 mg por vía intravenosa cada 12 h).

La evolución clínica del paciente fue favorable. Sin embargo, en la fibrobroncoscopia de control realizada 13 días después del trasplante, se observó una necrosis de la sutura bronquial derecha con estenosis de más del 50% de la luz bronquial por fibrina y material necrótico, que fue desbridado durante la exploración (figs. 1a y 1b).

En el BAS obtenido en esa exploración se aisló nuevamente *A. fumigatus*, por lo que se continuó tratamiento de forma mantenida con voriconazol oral.

Además del tratamiento médico, se realizaron broncoscopias de repetición para vigilancia del aspecto de la vía aérea y desbridamiento repetido, y en los días posteriores se observó abundante material blanquecino que cerraba completamente la luz del bronquio principal derecho (fig. 2a). Tras la limpieza de dicho material, se visualizó una necrosis bronquial que se extendía hacia el bronquio intermedio (fig. 2b).

Se realizó una tomografía computarizada (TC) de tórax que mostró un pequeño derrame pleural del lado derecho, con una pequeña atelectasia subsegmentaria en el lóbulo inferior derecho y bronquiectasias cilíndricas en el segmento anterior del lóbulo superior derecho (fig. 3).

El hemograma realizado en ese momento mostraba $4,2 \times 10^3$ leucocitos/ μ l, 228.000×10^3 plaquetas/ μ l y cifras de hemoglobina de 13,7 g/dl. El paciente no presentaba insuficiencia renal ni alteración del perfil hepático y los valores de tacrolimus eran de 13,4 ng/ml y de micofenolato de 4,6 ng/ml.

La determinación del antígeno de galactomanano realizado de forma repetida fue negativa.

Tras un mes de tratamiento, el paciente evolucionó de forma favorable y fue dado de alta con voriconazol oral a dosis de 200 mg cada 12 h.

La broncoscopia de control a las 10 semanas de trasplante mostró resolución de las lesiones de la mucosa del bronquio principal derecho e intermedio, persistiendo a nivel de la sutura pequeñas placas

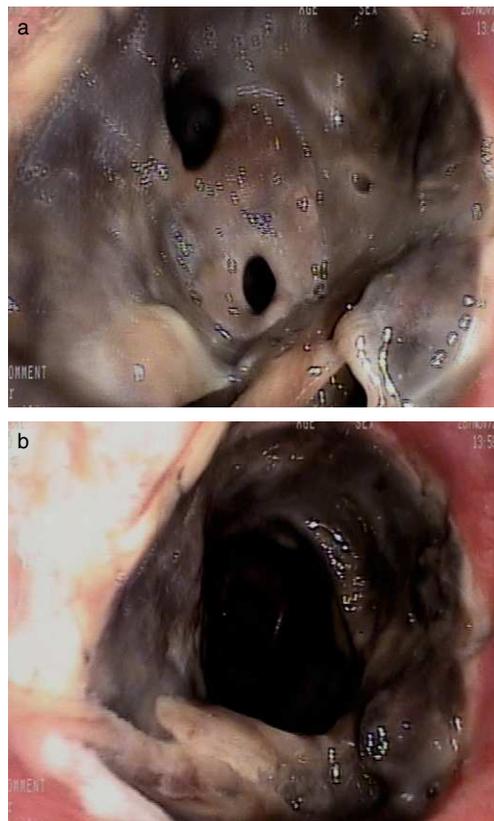


Figura 1. Sutura bronquial tras la limpieza (a). Necrosis de la sutura bronquial derecha con estenosis de más del 50% de la luz bronquial (b).

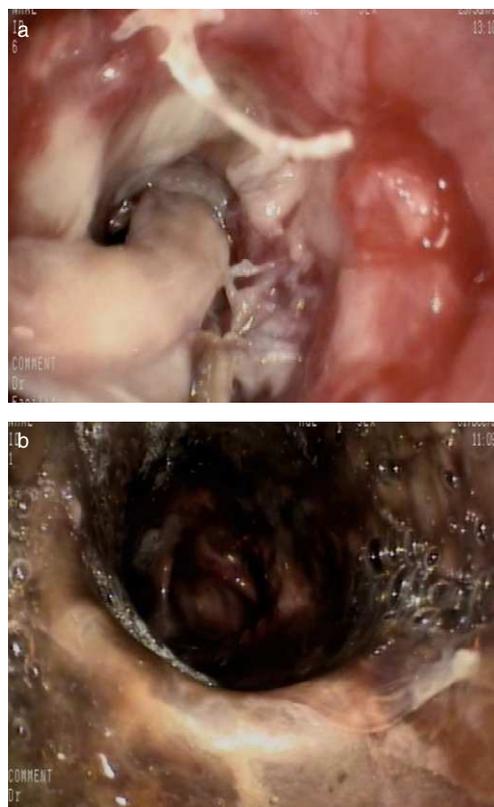


Figura 2. Obstrucción completa del bronquio principal derecho (a). Necrosis bronquial observada tras la limpieza (b).

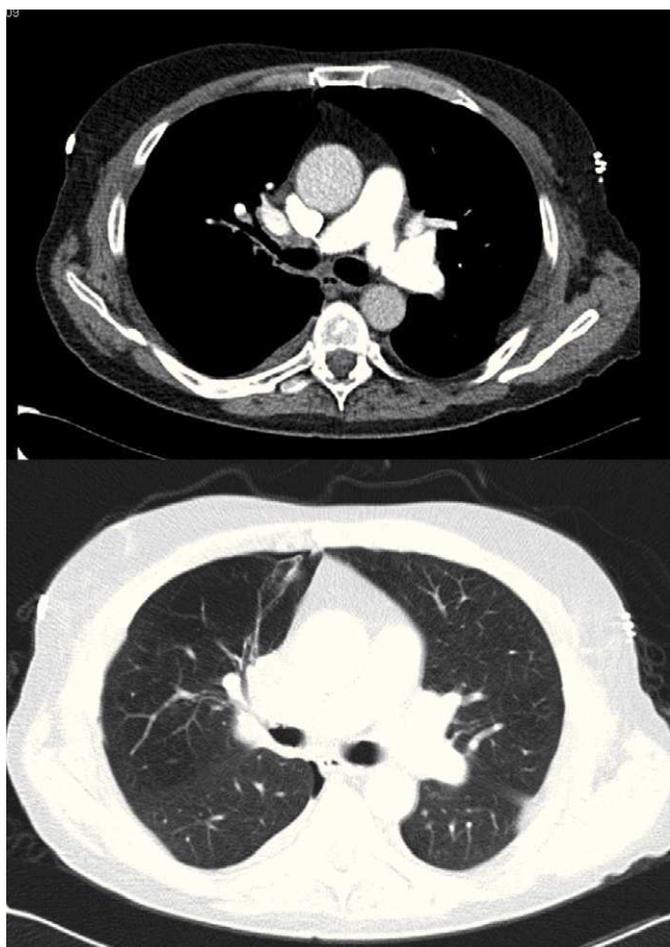


Figura 3. Tomografía computarizada de tórax: derrame pleural derecho con atelectasia subsegmentaria en lóbulo inferior derecho y bronquiectasias cilíndricas en lóbulo superior derecho.

de fibrina y mínima estenosis bronquial, que no impedía el paso del fibrobronoscopio (fig. 4).

En los controles broncoscópicos posteriores se observó una mejoría progresiva de las lesiones endobronquiales, y los cultivos de broncoaspirado y de la biopsia de la sutura fueron negativos para hongos, por lo que a los 5 meses de tratamiento se retiró el voriconazol.

Discusión

La TA es una forma de aspergilosis invasiva (AI) que se desarrolla casi de forma exclusiva en los receptores de trasplante pulmonar. La isquemia de la vía aérea, máxima a nivel de la anastomosis bronquial, y el contacto permanente con el medio externo donde es frecuente la presencia de esporas de *Aspergillus*, favorecen el desarrollo de la enfermedad.

El receptor de un trasplante pulmonar tiene un riesgo especialmente elevado de desarrollar TA por la interrupción de la circulación bronquial que tiene lugar tras el trasplante¹⁶. El pulmón se trasplanta sin revascularización bronquial, por lo que la vía aérea presenta isquemia relativa, en especial en la zona de la anastomosis bronquial. En las primeras 3 semanas postrasplante y hasta que se establece la nueva circulación colateral, la vía aérea y la sutura bronquial reciben únicamente el flujo sanguíneo retrógrado procedente de la arteria pulmonar. Las lesiones isquémicas de la vía aérea constituyen un caldo de cultivo apropiado para la prolifera-

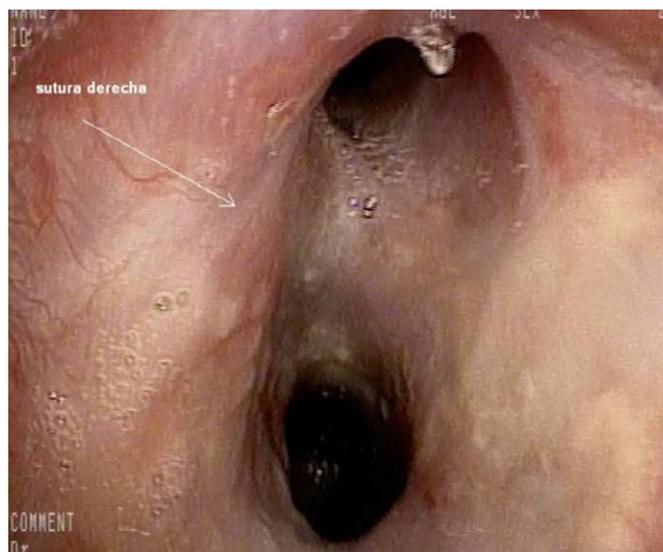


Figura 4. Bronquio principal derecho tras el tratamiento.

ción de las esporas inhaladas, ubicuas en el aire ambiente, hecho que facilita la colonización bronquial. La ausencia de reflejo tusígeno y las alteraciones del aclaramiento mucociliar son factores locales que favorecen aún más la proliferación del hongo a nivel bronquial^{10,11}.

Además de estos factores locales específicos del trasplante pulmonar, la inmunodepresión farmacológica para evitar el rechazo, especialmente intensa en las fases iniciales del trasplante, favorecen la invasión vascular a nivel de la mucosa bronquial. La colonización previa del donante o del receptor favorecerá el desarrollo precoz de la enfermedad.

Otros factores de riesgo comunes en todas las formas clínicas de infección aspergilar son la infección por citomegalovirus, el aumento de inmunosupresión tras un episodio de rechazo agudo, y el desarrollo de rechazo crónico. Algunos autores han relacionado los episodios de rechazo agudo como posible factor de riesgo, ya que parece disminuir el flujo sanguíneo en la mucosa bronquial¹¹.

La coexistencia de factores locales y sistémicos durante el posoperatorio inmediato junto con la ubicuidad de las esporas de *Aspergillus* en el medio ambiente justifican el hecho de que, a pesar del empleo de profilaxis universal, la TA afecte alrededor del 5% de los receptores de trasplante pulmonar, y sea más precoz en el tiempo que la API.

En nuestro caso, la especie de *Aspergillus* aislada fue *A. fumigatus*. Esta es la especie aislada con más frecuencia, seguida de *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* y *Aspergillus niger*. También es frecuente encontrar una combinación de varias especies.

Las lesiones endobronquiales que pueden aparecer son muy variadas: inflamación bronquial, úlceras, seudomembranas, estenosis bronquial e, incluso, puede llegar a desarrollarse una dehiscencia de la sutura. Es característico que las lesiones afecten la anastomosis y se extiendan distalmente^{7,14}. En función del tipo de lesión bronquial, se han descrito tres formas clínicas de TA¹⁵: a) obstructiva, caracterizada por el crecimiento endobronquial de *Aspergillus* asociado a densos tapones mucosos; b) ulcerativa, con lesiones que habitualmente se localizan a nivel de la sutura bronquial y que pueden penetrar en la pared bronquial, que pueden asociarse a fistulas broncoesofágicas o bronco-arteriales, y c) seudomembranosa, en la que se forman extensas seudomembranas compuestas de hifas, fibrina y tejido necrótico.

La imagen endoscópica observada en nuestro paciente era de una TA obstructiva con necrosis de la sutura y material endobronquial que obstruía completamente la entrada del bronquio principal derecho (fig. 2).

El paciente estaba asintomático en el momento del diagnóstico. Esto es lo más frecuente, por lo que en muchas ocasiones el diagnóstico se realiza durante la broncoscopia protocolizada que se indica a las 2 o 3 semanas del trasplante⁷.

Cuando existen síntomas, lo más frecuente es que el paciente presente tos y disnea por la estenosis que se produce en la vía aérea y, en los casos más graves, hemoptisis que puede ser masiva por el desarrollo de fístulas broncoarteriales. También es habitual que no exista alteración radiológica, ya que la afectación es sólo endobronquial.

Durante las fases más precoces de la enfermedad, la radiografía de tórax suele ser normal. Es poco frecuente que aparezcan signos de estrechamiento de la luz bronquial. En nuestro caso, la afectación bronquial era muy llamativa con obstrucción completa del bronquio principal.

La determinación de galactomano en suero como signo indirecto de infección por *Aspergillus* no se ha demostrado útil ya que, al igual que en otros tipos de AI, tiene una sensibilidad menor que en pacientes neutropénicos y su negatividad, como ocurrió en nuestro paciente, en ningún caso excluye el diagnóstico^{12,13}.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante fibrobroncoscopia. Esta técnica permite visualizar las lesiones características en el árbol bronquial (úlceras, necrosis o pseudomembranas a partir de la sutura bronquial), así como la toma de muestras (BAS, lavado broncoalveolar [BAL] y biopsia) con aislamiento del hongo en los cultivos de las muestras de tejido o secreciones endobronquiales, así como la evidencia histopatológica de invasión tisular. En muchas ocasiones, la broncoscopia se realiza de forma protocolizada, estando el paciente asintomático. La realización de estas broncoscopias permite el diagnóstico precoz de la enfermedad y el inicio del tratamiento en fases iniciales. Por tanto, muchos autores recomiendan realizar broncoscopias protocolizadas en estos pacientes, especialmente durante las primeras semanas postrasplante². También debe realizarse broncoscopia siempre que se aísle *Aspergillus* en el esputo durante los primeros 6-9 meses postrasplante para descartar la existencia de TA, por la asociación que existe entre la colonización de *Aspergillus* y el desarrollo de complicaciones de la vía aérea^{3,11}.

La profilaxis antifúngica universal en los receptores de trasplante pulmonar ha demostrado disminuir la incidencia y la mortalidad de la AI⁶. Se han propuesto numerosas estrategias, sin que en la actualidad exista uniformidad ni en el fármaco utilizado ni en la duración de la profilaxis. Una de las más utilizadas en la actualidad es la anfotericina B liposomal nebulizada. Se considera una forma de profilaxis segura y eficaz, ya que se distribuye hasta las zonas más distales del árbol bronquial sin provocar nefrotoxicidad y consiguiendo concentraciones en el tracto respiratorio suficientemente elevadas para inhibir el crecimiento de *Aspergillus* hasta 2 semanas después de su administración^{8,9}. Además, dicho tratamiento podría ser más eficaz que los fármacos sistémicos, ya que actúa directamente en el ámbito endobronquial y disminuye el riesgo de colonización por *Aspergillus*, que como ya se ha comentado anteriormente podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de TA. El voriconazol se considera menos eficaz para evitar esta colonización⁵. Además, interfiere en el metabolismo de los inhibidores de la calcineurina y tiene una elevada hepatotoxicidad, por lo que es menos utilizado para la profilaxis.

Otros autores han propuesto diferentes pautas de profilaxis con azoles, solos o en combinación con anfotericina B nebulizada^{5,6}.

En nuestro centro, la profilaxis se realiza de forma universal con anfotericina B liposomal. Se administra cada 48 h en el posoperatorio inmediato, en el que el riesgo de colonización y desarrollo de alteraciones de la sutura es más elevado, para posteriormente adminis-

trarlo durante todo el seguimiento del paciente con una frecuencia quincenal, aumentando la frecuencia cuando se considera que hay riesgo elevado de desarrollo de AI.

Al igual que en la AI, el tratamiento de elección de la TA es el voriconazol¹³. Se ha propuesto realizar tratamiento combinado desde el principio con diferentes fármacos antifúngicos, combinando una equinocandina con un azol o con anfotericina B⁴. Sin embargo, todavía no hay evidencia suficiente para recomendarlo de forma generalizada en todos los pacientes. Dada la afectación endobronquial estricta que existe en la TA, la administración de antifúngicos de forma nebulizada también podría mejorar la evolución del paciente. Además, es muy importante realizar un desbridamiento endoscópico mediante broncoscopia flexible o rígida y, en ocasiones, llega incluso a precisarse tratamiento quirúrgico.

En nuestro caso, el paciente recibió tratamiento antifúngico desde el inicio, manteniendo la anfotericina B nebulizada cada 48 h. Además se realizó desbridamiento mediante broncoscopia flexible, que se realizó de forma repetida durante los días siguientes al diagnóstico, extrayendo abundante material que obstruía completamente la luz del bronquio principal derecho.

Debido a la elevada mortalidad de la AI y el posible retraso en el diagnóstico, se recomienda iniciar el tratamiento antifúngico en los pacientes con lesiones sospechosas de TA mientras se confirma el diagnóstico mediante el cultivo o el estudio anatomopatológico de las muestras obtenidas en la broncoscopia.

El tratamiento antifúngico debe ser prologado y mantenerse durante meses y, al menos, hasta 2 semanas después de la desaparición de las lesiones endobronquiales.

Además, deben realizarse broncoscopias de seguimiento tanto para desbridamiento de todo el material que obstruye la luz bronquial, como para ver la resolución de las lesiones y la toma de muestras que demuestren la erradicación de *Aspergillus* en las secreciones o en la mucosa bronquial.

Conclusiones

La TA es una forma de infección aspergilar característica del receptor de trasplante pulmonar. La ubicuidad de las esporas de *Aspergillus* y la colonización previa del donante o el receptor favorecen el desarrollo de la enfermedad. La coexistencia de factores locales predisponentes y la máxima inmunosupresión en el postrasplante inmediato favorecen el desarrollo de la enfermedad, a pesar del empleo de profilaxis universal.

Bibliografía

- Casal R, Adachi R, Jiménez C, Sarkiss M, Morice RC, Eapen GA. Diagnosis of invasive *Aspergillus* tracheobronchitis facilitated by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a case report. *J Med Case Reports*. 2009;3: 9290.
- Franco J, Muñoz C, Vila B, Marín J. Pseudomembranous invasive tracheobronchial aspergillosis. *Thorax*. 2004;59:452.
- Gavaldà J, Roman A. Infección en el trasplante de pulmón. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:639-50.
- Helmi M, Love RB, Welter D, Cornwell RD, Meyer KC. *Aspergillus* infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis. Risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest*. 2003;123:800-8.
- Husain S, Paterson L, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6:3008-16.
- Husain S, Zaldonis D, Kusne S, Kwak EJ, Paterson DL, McCurry KR. Variation in antifungal prophylaxis strategies in lung transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2006;8:213-8.
- Mehrad B, Paciocco G, Martinez F, Ojo TC, Iannettoni MD, Lynch JP 3rd. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients. Case series and review of the literature. *Chest*. 2001;119:169-75.
- Monforte V, Ussetti P, Lopez R, Gavaldà J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:523-30.
- Monforte V, Ussetti P, Lopez R, Gavaldà J, Bravo C, De Pablo A, et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung trans-

- plantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant*. 2008;28:170-5.
10. Moreno P, Alvarez A, Algar F, Cano JR, Espinosa D, Cerezo F, et al. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:1198-205.
 11. Nathan S, Shorr A, Schmidt ME, Burton NA. *Aspergillus* and endobronchial abnormalities in lung transplant recipients. *Chest*. 2000;118:403-7.
 12. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sánchez LB, De Oliveira Costa CD, Schio SM, Camargo SM, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation*. 2010;90:306-11.
 13. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46:1813-21.
 14. Singh N, Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:258-66.
 15. Tasci S, Glasmacher A, Lentini S, Tschubel K, Ewig S, Molitor E, et al. Pseudomembranous and obstructive *Aspergillus* tracheobronchitis- optimal diagnostic strategy and outcome. *Mycoses*. 2006;49:37-42.
 16. Weder W, Inci I, Korom S, Kestenholz PB, Hillinger S, Eich C, et al. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:293-8.