

Aspergilosis broncopulmonar alérgica en un paciente pediátrico con fibrosis quística: a propósito de un caso

Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in a Child with Cystic Fibrosis. A Case Report

Recibido: 28 noviembre 2022 | Aceptado: 30 marzo 2023

NATALIA ANDREA LANCHEROS R.^a

Estudiante del posgrado en Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5180-1551>

NICOLE GARCÍA C.

Estudiante del posgrado en Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6428-0676>

SONIA MARÍA RESTREPO G.

Médica pediatra, especialista en Neumología Pediátrica, Hospital Universitario San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-4102>

ANDRÉS FELIPE CALDERÓN A.

Médico pediatra, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6936-5284>

RESUMEN

En fibrosis quística, las infecciones respiratorias representan la principal causa de deterioro de la función pulmonar, principalmente de etiología bacteriana por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*, que sigue en frecuencia las infecciones por hongos filamentosos, como el *Aspergillus fumigatus*. Aunque el riesgo de desarrollar aspergilosis broncopulmonar alérgica es mayor en estos pacientes, en ocasiones su diagnóstico puede ser todo un reto, por lo que cuando se presenta deterioro pulmonar y exacerbaciones frecuentes, son necesarios la sospecha clínica y un abordaje clínico, imagenológico e inmunológico, teniendo en cuenta que su tratamiento oportuno disminuye el riesgo de complicaciones asociadas. **Objetivo:** Revisar, por medio de un caso clínico, los aspectos más importantes de esta condición en la población pediátrica, para su respectivo análisis, considerando su impacto en desenlaces clínicos y en progresión de la enfermedad. **Caso clínico:** Se presenta caso de aspergilosis broncopulmonar alérgica en un paciente pediátrico de 17 años con antecedente de fibrosis quística. **Conclusiones:** El reconocimiento precoz es fundamental para prevenir el deterioro de la función pulmonar, utilizando las herramientas diagnósticas y tratamientos disponibles que disminuyen a corto y largo plazo la carga de la enfermedad.

Palabras clave

fibrosis quística; aspergilosis broncopulmonar alérgica; aspergilosis pulmonar invasiva; pediatría; asma.

ABSTRACT

^a Autora de correspondencia: lancherosn@javeriana.edu.co

Cómo citar: Lancheros NA, García N, Restrepo SM, Calderón AF. Aspergilosis broncopulmonar alérgica en paciente un pediátrico con fibrosis quística: a propósito de un caso. Univ. Med. 2022;64(2). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-2.aspe>

In cystic fibrosis, respiratory infections represent the main cause of impaired lung function, mainly of bacterial etiology due to *S. aureus*, *H. influenzae* and *P. aeruginosa*, followed in frequency by infections by filamentous fungi such as *Aspergillus fumigatus*. Although it has been seen that the risk of developing allergic bronchopulmonary aspergillosis is higher in these patients, its diagnosis can sometimes be quite a challenge, so when pulmonary deterioration and frequent exacerbations occur, it is necessary to have a clinical suspicion and perform an immunological, clinical, and imaging approach, taking into account that its timely treatment reduces the risk of associated complications. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis in a pediatric patient with a history of cystic fibrosis is presented for its respective analysis taking into account its impact on clinical outcomes and disease progression.

Keywords

cystic fibrosis; allergic bronchopulmonary aspergillosis; pediatrics.

Introducción

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), causada por *Aspergillus fumigatus*, es una patología pulmonar alérgica, secundaria a la inhalación de sus esporas que, en personas con enfermedades pulmonares crónicas — especialmente asma y fibrosis quística (FQ)— lleva a la colonización de las vías aéreas, lo cual condiciona una evolución tórpida (1).

La ABPA se caracteriza por concentraciones séricas elevadas de inmunoglobulina E (IgE) total y específica de *A. fumigatus* e imágenes con infiltrados parenquimatosos con bronquiectasias o sin estas. Sus manifestaciones dependen de la interacción con el huésped, y varían desde condiciones asintomáticas hasta enfermedades diseminadas rápidamente invasivas, clasificadas en colonización, sensibilización serológica, bronquitis, aspergilosis pulmonar crónica o aspergilosis alérgica (2).

El tratamiento se basa en la administración de antiinflamatorios y antifúngicos, para disminuir la carga fúngica en las vías aéreas y disminuir el estado de hipersensibilidad, con el objetivo de atenuar la inflamación pulmonar, prevenir exacerbaciones, controlar los síntomas y evitar el desarrollo de fibrosis y pérdida de la función pulmonar (3).

Descripción del caso

El artículo revisa el caso correspondiente a una joven de 17 años de edad con antecedente de fibrosis quística con compromiso principalmente pulmonar y gastrointestinal, cuyo diagnóstico tardío fue a sus 11 años de edad. Desde entonces, presenta frecuentes exacerbaciones pulmonares y requerimiento de manejo en unidades de cuidado intensivo.

A sus 15 años de edad, presentó insuficiencia respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica durante 20 días y, posteriormente, manejo con oxígeno por cánula nasal (3 litros por minuto continuo las 24 horas del día) y nebulizaciones (con solución salina hipertónica y dornasa alfa), con parcial adherencia al manejo. Ingresó por primera vez a la institución por aumento de la tos, cuya expectoración era verdosa; dolor torácico; ortopnea, y disnea de medianos esfuerzos, con deterioro progresivo del patrón respiratorio hasta insuficiencia respiratoria severa, que requirió oxígeno por cámara de no reinhalación con FiO₂ al 100% y, luego, cánula nasal de alto flujo (CNAF), corticoide sistémico, nebulizaciones con salbutamol y anticolinérgico. Por sospecha de infección respiratoria y antecedentes de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se indicó su manejo con piperacilina tazobactam. Durante su estancia, tuvo reporte de panel molecular respiratorio negativo y cultivo de esputo con indicación de *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, y se continuó con la oxacilina; sin embargo, nuevamente presentó deterioro respiratorio y fiebre, con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* BLEE en coprocultivo y cultivo de esputo, cuyo manejo se dio con meropenem durante 21 días.

Se consideró la toma de la IgE total, con el fin de descartar ABPA como factor de progresión de enfermedad de base, teniendo en cuenta su evolución tórpida y sus condiciones de vivienda sin ventilación. El informe señaló IgE elevada e IgE específica para *Aspergillus fumigatus* positivo (tabla 1), por lo que se indicó su manejo con prednisolona (1 mg/kg al día) durante 2 semanas, voriconazol oral (800 mg/día el primer día y

400 mg/día durante 16 semanas), salmeterol/fluticasona y terapia mucolítica. Posterior a ello, la paciente tuvo una evolución clínica favorable, egreso con oxígeno por cánula nasal (1 L/min) y manejo para la patología de base.

Tabla 1.
Exámenes paraclínicos primera hospitalización

Examen	Resultado
Inmunoglobulina E específica para <i>Aspergillus fumigatus</i>	13,2 kU/L (técnica FEIA)
Eosinófilos	7,5 % con recuento absoluto de 1100 células/uL
Inmunoglobulina E total	2036 UI/ml
Cultivo de esputo	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensible
Cultivo secreción orotraqueal	<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE

Ingresó nuevamente a urgencias a sus 17 años, por deterioro de su patrón respiratorio, asociado con picos febriles. Se consideró una nueva exacerbación pulmonar y neumonía multilobar, que se manejó con antibiótico de amplio espectro (meropenem y vancomicina). Durante su estancia, tuvo deterioro respiratorio y no mejoró su cuadro infeccioso pulmonar; presentó, además, exacerbación por *Klebsiella pneumoniae* BLEE, que requirió oxígeno suplementario por CNAF, sin que se lograra su descenso. Las imágenes tomadas fueron compatibles con bronquiectasias, predominantemente varicosas y quísticas en ambos pulmones con signos de sobreinfección (figuras 1 y 2). Se indicó su manejo con una estrategia mucolítica dual (dornasa alfa y micronebulizaciones con solución salina hipertónica), terapia respiratoria, azitromicina —3 veces a la semana durante 12 semanas, como estrategia para disminuir los episodios de exacerbaciones y conservar su función pulmonar—, corticoide sistémico con prednisolona —por 14 días, posteriormente 0,5 mg/kg interdiario a lo largo de 6 semanas y descenso gradual hasta su retiro— y voriconazol (300 mg/día por 16 semanas para aspergilosis broncopulmonar), con adecuada tolerancia.



Figura 1.
Radiografía de tórax
Consolidación en el lóbulo superior derecho y en los lóbulos inferiores de predominio izquierdo. Imágenes compatibles con bronquiectasias en ambos pulmones con signos de sobreinfección. La silueta cardíaca y la vascularización pulmonar no presentan alteraciones. No hay signos de derrame pleural

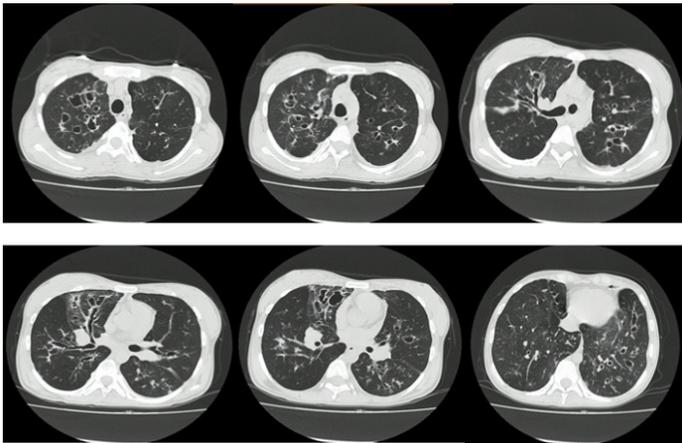


Figura 2.

Escanografía de tórax.

Se observan innumerables bronquiectasias predominantemente varicosas y quísticas en ambos pulmones. Las de mayor tamaño en el lóbulo superior derecho, con signos de sobreinfección (bronquiolitis infecciosa sin zonas de consolidación). Múltiples nódulos centrolobulillares con patrón de "árbol en gemación" en ambos pulmones y de predominio en lóbulos inferiores. La tráquea, la carina y los bronquios centrales tienen aspecto normal, sin lesiones endoluminales. Engrosamiento en la pared de los bronquios centrales

Se consideró secundario a la enfermedad de base. Por su pronóstico y condición clínica, la paciente es candidata a trasplante pulmonar. Tuvo una estancia intrahospitalaria prolongada, y aun cuando logró estabilizarse, requirió CNAF sin aumento de los parámetros. Egresó de la institución para seguimiento y manejo en la unidad de cuidados crónicos.

Discusión

La ABPA es un trastorno inmunológico secundario a una compleja reacción de hipersensibilidad tipo Th2 (4), causada principalmente por el hongo *A. fumigatus*, el cual se encuentra en el medio ambiente y puede ser aislado tanto en ambientes externos como incluso en ámbitos hospitalarios (1,5).

En la ABPA, el *Aspergillus fumigatus* actúa como un alérgeno con mayor frecuencia en niños portadores de asma bronquial y FQ (6),

y puede ocurrir en el 2% al 15% de los pacientes con diagnóstico previo (7). Según la Organización Mundial de la Salud, la carga global real de la ABPA supera los 4,8 millones de pacientes (8), con una edad de presentación en la población pediátrica de $12,9 \pm 4$ años y una ligera predisposición al sexo masculino (9). Sin embargo, se cree que hay un subdiagnóstico de la infección, dado que su presentación clínica se asemeja a las manifestaciones pulmonares de la FQ, en especial durante sus exacerbaciones (1). En Colombia se ha estimado una incidencia de 5,7 casos por cada 100000 habitantes (10).

La patogénesis no se conoce de forma completa, pero se sabe que las esporas del *A. fumigatus* que se inhalan en suficientes cantidades actúan como alérgenos generadores de una respuesta alérgica e inflamatoria crónica, una respuesta anormal de la inmunidad celular y de hipersensibilidad específica mediada por IgE e IgM, que lleva a daños en las vías respiratorias (por ejemplo, en los bronquios y los bronquiolos), con bronquiectasias que pueden perpetuar la fibrosis pulmonar (1,8). A lo anterior se suma que los pacientes con FQ tienen una mayor predisposición tanto para la colonización como para la infección, por la disminución del aclaramiento mucociliar (2).

Por otro lado, la predisposición genética parece desempeñar un papel importante para su susceptibilidad y desarrollo, ya que se cree que la eliminación defectuosa de los conidios fúngicos en el asma o en la fibrosis quística lleva a la sensibilización del *Aspergillus* pp., definida por la presencia de una reacción de hipersensibilidad secundaria al alérgeno fúngico (11), que incrementa las concentraciones séricas de IgE, IgG e IgA (9).

Uno de los principales determinantes en el desarrollo de esta condición es su prevención, por lo que deben ser oportunas la identificación de los factores de riesgo (como los estados de inmunosupresión o neutropenias profundas y prolongadas) y la administración de altas dosis de corticoides u otras terapias que produzcan inmunodeficiencia severa, alteración en barreras mucocutáneas y exposición ambiental (10).

La presentación clínica de la infección es muy variable. En cuanto a la interacción dependiente del huésped con el hongo, puede aparecer como colonización, sensibilización serológica, bronquitis, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad alérgica o enfermedad diseminada rápidamente invasiva (2). Clínicamente, los niños presentan tanto síntomas sistémicos como fiebre o pérdida de peso, y síntomas respiratorios que incluyen sibilancias, aumento de tos productiva, disnea, dolor torácico y hemoptisis (9). En el último consenso colombiano presentado por la Asociación Colombiana de Infectología se describieron tres prestaciones clínicas: aspergilosis invasiva, aspergilosis broncopulmonar crónica y ABPA (10). En los pacientes con FQ, la ABPA cursa con empeoramiento agudo o subagudo de los síntomas respiratorios, como tos, sibilancias y disnea de esfuerzo, que no mejora tras el tratamiento antibiótico, a lo que se le suman alteraciones radiológicas como bronquiectasias u opacidades alveolares (12); sin embargo, en estos pacientes puede ser difícil establecer el diagnóstico, debido a la superposición de las características clínicas, radiológicas e inmunológicas de las dos enfermedades (13).

Los hallazgos radiológicos característicos que orientan la sospecha diagnóstica son las opacidades pulmonares transitorias, usualmente en lóbulos superiores, atelectasias por impactación mucoides y, en casos más avanzados, evidencia de bronquiectasias proximales (11). En los pacientes con FQ, a menudo la ABPA se presenta con empeoramiento de la función pulmonar y evidencia de nuevas opacidades en las radiografías de tórax (14), y en casos crónicos, aumento del volumen pulmonar, sombras tubulares o anulares y contracción lobular (10). En la tomografía computarizada multiforme se ven bronquiectasias (cilíndricas o quísticas), taponamiento mucoso, atelectasias, consolidación periférica u opacidad en vidrio deslustrado, así como atenuación en mosaico, debido al atrapamiento de aire evidente en la secuencia de espiración.

Los hallazgos de laboratorio sugestivos incluyen eosinofilia periférica y elevadas

concentraciones séricas de IgE, que sugieren sensibilización fúngica, por lo que el diagnóstico se realiza con cantidades superiores a 500 UI/ml o más de 2 veces el valor de la IgE basal, siempre y cuando no esté recibiendo corticoides sistémicos. Las pruebas cutáneas para antígenos de *A. fumigatus* son positivas en todos los pacientes con ABPA e indican hipersensibilidad cutánea inmediata con habón mayor a 3 mm; sin embargo, son pruebas inespecíficas y hasta en un 25% se pueden detectar en pacientes con asma persistente, por lo que debe ser siempre confirmada con una prueba serológica y radiológica.

La medición de la IgE específica tiene mayor utilidad como marcador de exacerbación y remisión (1,14). En todos los casos de sospecha, el consenso colombiano recomienda un examen microscópico directo del sitio afectado dentro del enfoque inicial y el estudio de pacientes en riesgo con cultivo micológico de muestras de vías respiratorias; no recomienda el uso de pruebas basadas en la detección de anticuerpos específicos en caso de pacientes inmunocomprometidos, pero sí su uso para el enfoque de forma crónica o alérgica en pacientes inmunocompetentes —dentro de ellos la medición de IgG e IgE, con mayor sensibilidad en comparación con IgM o IgA— (10).

Respecto al tratamiento, se plantea un manejo guiado por objetivos; de ahí que sea fundamental el control de los síntomas en el tratamiento agudo y crónico, la disminución de las exacerbaciones y la reducción de la progresión a enfermedad pulmonar terminal. Para ello se ha descrito el uso de inmunomoduladores con esteroides sistémicos durante 2 a 3 meses con disminución paulatina, en combinación con antifúngicos por 3 a 6 meses, para reducir tanto la respuesta inflamatoria como la carga fúngica en las vías aéreas (1,8,9). El Consenso recomienda iniciar la terapia antifúngica si se produce una exacerbación de la enfermedad, para disminuir la dosis de corticosteroides a largo plazo, e incluso el uso de anfotericina B inhalada, en casos de exacerbaciones recurrentes, con precaución especial por el riesgo de broncoespasmo (10). Existen otras terapias alternativas en

casos de pacientes con dependencia a los corticoides o reacciones adversas al manejo, como los anticuerpos monoclonales —como el omalizumab; sin embargo, la experiencia con su uso aún es limitada— (1) o el manejo profiláctico en pacientes mayores de 13 años con sospecha o alto riesgo de desarrollar ABPA e invasiva con azoles (10).

Conclusiones

Todavía es limitada la evidencia de la ABPA en la población pediátrica y se basa principalmente en la experiencia en adultos; no obstante, debe estar dentro de las posibilidades diagnósticas en este grupo de pacientes, ya que la importancia de reconocerla se relaciona, en este sentido, con la disminución de los síntomas del paciente, la reducción del daño pulmonar y la prevención de su progresión y complicaciones asociadas.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflictos de intereses.

Agradecimientos

A los miembros del equipo del servicio de Hospitalización Pediatría y de Neumología Pediátrica del Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia).

Referencias

1. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(12):1765-78. <https://doi.org/10.1111/cea.12595>
2. Lattanzi C, Messina G, Fainardi V, Tripodi MC, Pisi G, Esposito S. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in

children with cystic fibrosis: an update on the newest diagnostic tools and therapeutic approaches. *Pathogens*. 2020;9(9):716. <https://doi.org/10.3390/pathogens9090716>

3. Sunman B, Ademhan Tural D, Ozsezen B, Emiralioglu N, Yalcin E, Özçelik U. Current approach in the diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Front Pediatr*. 2020;8:582964. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.582964>

4. Guzmán C, Parra G, Bozzo R, Pinochet MJ, Moreno M, Cofré F, et al. Prevalencia de aspergilosis broncopulmonar alérgica en niños con fibrosis quística. *Neumol Pediátrica*. 2021;16(2):81-4.

5. Belteton E, Chang A, Arriola MB. Aspergilosis broncopulmonar alérgica (aba) en fibrosis quística y su respuesta terapéutica. *Guatem Pediátrica*. 2016;20(2):28-31.

6. Maggiolo J, Rubilar L, González R, Girardi G, Vildósola C, Mendoza C. Aspergilosis broncopulmonar alérgica en niños con enfermedad pulmonar crónica y fibrosis quística. *Rev Chil Pediátrica*. 2006;77(2):161-8. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062006000200006>

7. Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Tratamiento anti-IgE para la aspergilosis broncopulmonar alérgica en pacientes con fibrosis quística. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010288.pub5>

8. Rodríguez EC, López JMB, García IF, Fajardo IME, Cabanas AG. Conocimientos y tendencias actuales sobre la aspergilosis broncopulmonar alérgica. *Rev Cuba Med Mil*. 2021;50(2):20.

9. Manti S, Parisi GF, Papale M, Licari A, Chiappini E, Mulè E, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(S26):20-2. <https://doi.org/10.1111/pai.13357>
10. Rivas-Pinedo P, Oñate JM, Berrío I, Celis AM, Fernández-Suárez H, Castañeda-Luquerna X, et al. Section 1. Colombian consensus on the diagnosis and treatment of chronic, saprophytic and/or allergic syndromes associated with *Aspergillus* spp. in adult and pediatric patients. *Infectio.* 2022;26(3):262-290. <https://doi.org/10.22354/24223794.1062>
11. Chacko A, Moss RB. Manifestations of pulmonary aspergillosis in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(3):389-94.
12. Carbajo CM, Cano Aguirre MP, Pinedo C, Segrelles Calvo G, Alonso S, Girón RM. Aspergilosis broncopulmonar alérgica, diagnóstico previo de una fibrosis quística. *Rev Patol Respir.* 2008;11(2):84-6.
13. Calderón ALB, Múnera OLM, Pabón CLR. Aspergilosis broncopulmonar alérgica, una complicación del paciente con fibrosis quística: reporte de dos casos y revisión de la literatura. *IATREIA.* 2012;25(1):10.
14. Janahi I, Rehman A, Al-Naimi A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med.* 2017;12(2):74. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_231_16