



Infecciones fúngicas en pacientes pediátricos con enfermedad granulomatosa crónica

Patricia Ester Santos¹, Matías Oleastro², Miguel Galicchio² y Marta Zelazko²

¹Servicio de Microbiología y ²Servicio de Inmunología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P Garrahan", Buenos Aires, Argentina

Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria que resulta de una disfunción en la capacidad microbicida de los fagocitos. Los pacientes con esta enfermedad presentan una gran susceptibilidad a las infecciones bacterianas y fúngicas.

Describimos las características clínicas y microbiológicas de 5 pacientes pediátricos con EGC que adquirieron infecciones micóticas y fueron estudiados en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan" en el período 1988-1998.

La infección fúngica se presentó a una edad media de 8.3 años (intervalo: 1,1-17 años). Todos los pacientes presentaron fiebre y compromiso pulmonar; tres de ellos abscesos supurados de partes blandas.

El diagnóstico micológico fue establecido por exámenes microscópicos directos, cultivo de muestras clínicas y pruebas serológicas.

Observamos tres casos de aspergilosis diseminada, dos casos de infección mixta: uno por *Candida albicans* y *Nocardia asteroides* y otro por *Scedosporium apiospermum* y *Cladosporium* spp. De los cinco pacientes, cuatro fallecieron por un proceso infeccioso no controlado.

Concluimos que nuevas medidas terapéuticas deben ser evaluadas junto al estudio de patógenos emergentes en este grupo de enfermos.

Palabras clave

Enfermedad Granulomatosa Crónica, Pacientes pediátricos, Infecciones fúngicas, *Aspergillus*, *Scedosporium apiospermum*, *Cladosporium* Spp.

Fungal infections in paediatric patients with chronic granulomatous disease

Summary

Chronic granulomatous disease (CGD) is a primary immunodeficiency resulting from a disfunction of microbial capacity of phagocytes. Patients with this disease show great susceptibility to fungal and bacterial infections.

Between 1988 and 1998, five paediatric patients with CGD who acquired mycotic infections were studied at the Paediatric Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan" and their clinical and microbiological characteristics were described. The fungal infection appeared at the mean-age of 8.3 years (range: 1.1-17 years). All the patients had fever and lung involvement, three of them had suppurative abscesses of soft tissues.

The mycological diagnosis was determined by microscopy, culture of clinical samples and serologic tests. There were three cases of disseminated aspergillosis, two cases of mixed infection: one due to *Candida albicans* and *Nocardia asteroides* and the other due to *Scedosporium apiospermum* and *Cladosporium* spp.

Four out of the 5 patients died because of an infections process beyond control. Our conclusion is that new therapeutic measures must be considered along with the study of emerging pathogens in this group of patients.

Key words

Chronic granulomatous disease, Paediatric patients, Fungal infections, *Aspergillus*, *Scedosporium apiospermum*, *Cladosporium* spp.

Dirección para correspondencia:

Dr. Patricia Ester Santos
Manuel Quintana 733 Quilmes (Cp.1878)
Quilmes Pcia. de Buenos Aires
Argentina.
Tel.: +541 14257 1958; Fax: +541 14308 5325
E-mail: psantos@garra.giga.com.ar

Acceptado para publicación el 13 de diciembre 1999

Las infecciones fúngicas oportunistas suelen presentarse a menudo en pacientes con trastornos hematológicos, expuestos a procedimientos quirúrgicos invasivos, bajo tratamiento con corticoides a altas dosis, citostáticos o inmunosupresores, con síndrome de inmunodeficiencia adquirida o en aquellos inmunodeficientes primarios en los cuales la inmunidad celular o del fagocito se encuentra comprometida. Dentro de este último grupo existe una enfermedad poco frecuente, denominada enfermedad granulomatosa crónica (EGC), que resulta de una disfunción de la actividad bactericida y fungicida de los fagocitos. Los neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos de pacientes con esta patología son incapaces de generar radicales de oxígeno con actividad microbicida debido a un defecto del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa). Su incidencia ha sido estimada entre 1/250.000 y 1/1.000.000, siendo el sexo masculino el más afectado, ya que en más del 60% de los casos se hereda con un patrón autosómico recesivo ligado al cromosoma X [1]. Clínicamente desarrollan procesos infecciosos por microorganismos catalasa positivos desde los primeros años de vida, que comprometen especialmente piel, ganglios linfáticos, pulmones e hígado [2]. La incidencia de infección fúngica en estos pacientes es de aproximadamente un 20 % [3].

En este artículo describimos a cinco pacientes con diagnóstico de EGC, en seguimiento en el Servicio de Inmunología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", quienes presentaron infecciones fúngicas oportunistas con compromiso multisistémico.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

En un período de 10 años, fueron diagnosticados en el Servicio de Microbiología cinco casos de infecciones fúngicas en pacientes portadores de enfermedad granulomatosa crónica.

El diagnóstico micológico fue realizado en base a los siguientes criterios: a) Presencia de filamentos tabicados y/o levaduras en el examen directo en fresco en diversos materiales clínicos significativos. b) Detección de anticuerpos en suero para *Aspergillus fumigatus* por la prueba de inmunodifusión en gel de agarosa. c) Aislamiento de *A. fumigatus*, *Scedosporium apiospermum* y *Cladosporium spp* de muestras obtenidas por punción aspirativa o cirugía.

Caso clínico n° 1. Paciente de seis años y 2 meses, sexo masculino, que consultó a nuestro hospital por cuadro de 10 días de evolución de fiebre, tumoración occipito-biparietal y submamaria, con antecedente de haber presentado dos meses antes, un absceso en región mamaria izquierda que requirió drenaje quirúrgico. Al examen físico se evidenció desnutrición grave, fiebre, taquipnea, tumoración en la región occipito-biparietal, una lesión supurativa en la región submamaria izquierda, disminución del murmullo vesicular en hemitórax izquierdo y sudoración profusa. Los estudios radiológicos mostraron radiopacidad en el campo pulmonar izquierdo con efusión pleural homolateral, solución de continuidad ósea parieto-temporal derecha e imágenes lacunares en el resto del cráneo. La ecografía toraco-abdominal demostró un engrosamiento subcostal en la región mamaria izquierda. En sangre periférica se observó leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda con signos de infección (granulaciones tóxicas). La velocidad de sedimentación globular estaba acelerada y el proteinograma por electroforesis evidenciaba una hipergamaglobulinemia. En el material obtenido por punción aspiración de abscesos de

cuero cabelludo se observó la presencia de filamentos tabicados en el examen directo y *A. fumigatus* en el cultivo. Igual recuperación microbiológica se obtuvo de la biopsia de aponeurosis y músculo de pared del hemitórax izquierdo y de lavados gástricos. La prueba de inmunodifusión en gel de agarosa mostró tres bandas de precipitación con antígeno de *A. fumigatus*. La prueba de azul de tetrazolio (NBT) mostró ausencia en la capacidad oxidativa de los fagocitos, estableciéndose el diagnóstico de EGC. A pesar del tratamiento médico (anfotericina B endovenosa, dosis acumulada de 7 mg/kg) y quirúrgico instituido (drenaje, limpieza) el paciente falleció al octavo día del ingreso.

Caso clínico n° 2. Paciente de 20 meses de vida, sexo femenino, con antecedentes personales de dos neumonías bacterianas y abscesos glúteos posteriores a la utilización de la vía intramuscular. Consultó a nuestro hospital por presentar fiebre, abscesos supurados en el hemitórax derecho y síndrome de condensación en la base derecha. Los estudios radiológicos evidenciaron ensanchamiento mediastínico con radiopacidad en la base derecha con despegamiento pleural. La ecocardiografía mostró derrame pericárdico grado II-III. En sangre periférica se observó leucocitosis con desviación a la izquierda, anemia, hiperplaquetosis e hipergamaglobulinemia. Se realizó punción aspiración de absceso del hemitórax derecho y de la costilla. En el examen directo se observó la presencia de filamentos tabicados y en el cultivo desarrolló *A. fumigatus*.

La prueba de NBT demostró ausencia de actividad microbicida en los macrófagos, realizándose diagnóstico de EGC. Se inició tratamiento con anfotericina B, profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol y por presentar prueba de tuberculina de 10 mm se indicó triple plan con tuberculostáticos. A pesar del tratamiento instituido (anfotericina B: dosis total acumulada 25,7 mg/kg) la paciente presentó una evolución desfavorable con aparición de nuevos abscesos torácicos por lo cual se agregó itraconazol al tratamiento antifúngico iniciado. La niña fue sometida a dos procedimientos quirúrgicos para curetaje del absceso costal derecho de cuyo material se aisló nuevamente *A. fumigatus*. Ante el abandono de la terapéutica indicada, la paciente falleció por un cuadro infeccioso no controlado.

Caso clínico n° 3. Paciente de 16 años, sexo masculino, con diagnóstico de EGC desde los 13 años con antecedentes familiares de tres hermanos varones fallecidos por procesos infecciosos recurrentes. Comenzó a los siete meses con infecciones pulmonares que reiteró a partir de los 12 años agregando absceso hepático. A los 15 años presentó síndrome febril prolongado, neumonía del lóbulo superior derecho sobre el área con absceso residual, hepatoesplenomegalia con calcificaciones hepáticas por ecografía y úlceras orales. A su ingreso presentaba leucocitosis con neutrofilia, eritrosedimentación elevada con transaminasas aumentadas. En la radiografía de tórax se visualizó compromiso del lóbulo superior derecho. En el esputo se cultivó *Candida albicans* y *Nocardia asteroides* por lo cual realizó tratamiento completo con trimetoprima sulfametoxazol (15 mg/kg/día durante 14 días) y ketoconazol (400 mg/día durante 60 días) con mejoría clínica y radiológica.

Caso clínico n° 4. Paciente de cuatro años de vida, de sexo masculino, que ingresó con un cuadro de neumonía con derrame pleural con mala respuesta a la terapéutica antibiótica y tumoración en la región anterolateral

torácica izquierda con supuración en la región interescapular de 5 cm por 4 cm. Como antecedentes personales presentó a los tres años un proceso supurativo de ganglio linfático en subángulo maxilar derecho. En la radiografía de tórax se observó imagen de condensación en el vértice y el campo medio derechos, infiltrado intersticial bilateral, despegamiento pleural y lesión osteolítica de segundo y tercer arcos costales proximales derechos. La radiografía de la columna evidenció una imagen de acuñaamiento vertebral a nivel dorsal alto. El estudio tomográfico tóraco abdominal y de columna cervico-dorsal evidenció que el vértice del hemitórax derecho estaba ocupado por una formación de tejido blando, de densidad heterogénea que comprometía también el mediastino superior, las primeras costillas y las primeras vértebras dorsales. En el pulmón derecho se visualizaron áreas consolidadas con broncograma aéreo y pequeñas cavidades. En las estructuras óseas (vértebras y costillas) se observaron múltiples imágenes osteolíticas pequeñas diseminadas y engrosamiento de los tejidos blandos adyacentes.

Los hallazgos de laboratorio fueron leucocitosis con neutrofilia, anemia, hiperplaquetosis, velocidad de eritrosedimentación elevada e hipergamaglobulinemia.

La investigación de la capacidad microbicida oxígeno dependiente valorada a través de las pruebas de NBT y quimioluminiscencia confirmó el diagnóstico de EGC. En el examen microbiológico del material obtenido por punción de la lesión ósea se observaron filamentos tabicados en el examen al estado fresco y se cultivó *A. fumigatus*. La serología por inmunodifusión en gel de agarosa también fue positiva para dicho germen. Por tal motivo se inició una terapéutica con anfotericina B y dada la presencia de una prueba de tuberculina positiva, en un paciente no vacunado, se indicó tratamiento antituberculoso con isoniacida, rifampicina y pirazinamida. Teniendo en cuenta la mala evolución clínica y la aparición de un cuadro de compromiso medular agudo (hiperreflexia, signo de Babinsky positivo y clonus), se realizó una cirugía paliativa con limpieza ósea y se inició tratamiento con interferón- γ subcutáneo a razón de 50 μ g por metro cuadrado de superficie corporal por 10 días seguidos, espaciándose luego a tres veces por semana.

Dada la persistencia del aislamiento de dicho hongo de material obtenido de las lesiones óseas se decide modificar la terapéutica antifúngica de anfotericina B (dosis total acumulada: 21 mg/kg) a itraconazol. A pesar de estas medidas el paciente falleció por un cuadro de insuficiencia ventilatoria con compromiso pulmonar bilateral dos meses después de iniciado el tratamiento.

Caso clínico n° 5. Paciente de 17 años, de sexo masculino, con diagnóstico EGC desde los 7 años que consultó por presentar un cuadro febril prolongado, con una adenopatía inflamatoria axilar izquierda y síndrome de condensación en la base pulmonar izquierda. Como antecedentes personales se destaca episodio de BCGitis a los 20 días de vida, proceso supurativo de un ganglio linfático subángulo maxilar izquierdo con hepatosplenomegalia a los siete años y neumonía con derrame pleural izquierdo a los ocho años. A su ingreso presentó al examen físico: fiebre, adenopatía axilar izquierda de 3 cm por 3 cm con signos de flogosis y rales crepitantes en el hemitórax izquierdo. La radiografía de tórax confirmó una condensación pulmonar en la base izquierda.

El estudio microbiológico de material obtenido por biopsia de dicho ganglio permitió el aislamiento del bacilo de Calmette Guérin y en dos muestras de esputo, se cultivaron bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Se inició tratamiento con isoniacida, etambutol y rifampicina e

interferón- γ a razón de 50 μ g por metro cuadrado de superficie corporal, tres veces por semana. Desde el punto de vista micológico se aisló, en muestras de esputo, *Aspergillus flavus* y en la biopsia del espón traqueal, obtenido por endoscopia se observaron hifas. Se agregó anfotericina B endovenosa. Junto a esta medida terapéutica se realizó la extirpación quirúrgica del lóbulo de la lengua.

El estudio anatomopatológico reveló la presencia de fragmentos de parénquima pulmonar con una extensa lesión de tipo granulomatosa con células gigantes multinucleadas, focos de necrosis, abscesos parenquimatosos y áreas de fibrosis.

La coloración de PAS evidenció la presencia de hifas, algunas con extremos redondeados prominentes dentro de células gigantes multinucleadas. Los cultivos micológicos de material obtenido (a 28°C y 37°C) demostraron la presencia de *Scedosporium apiospermum* y *Cladosporium* spp. Ante la mala evolución clínica se agregó itraconazol por vía oral y se realizaron siete transfusiones de granulocitos de donantes no relacionados. A pesar del tratamiento instituido (anfotericina B: dosis total acumulada 60 mg/kg) el paciente falleció a los cuatro meses de iniciado el compromiso pulmonar con un cuadro infeccioso no controlado.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los cinco pacientes descritos presentaron una EGC confirmada por una deficiente capacidad oxidativa de los fagocitos. En dos casos el diagnóstico de esta inmunodeficiencia fue establecido previamente al proceso infeccioso descrito. En los tres casos restantes el diagnóstico de EGC se realizó junto al de la infección fúngica. La edad media de presentación de la infección micótica fue 8,3 años (intervalo 1,1–17 años). Ninguno de los pacientes recibía medicación antimicótica profiláctica. Desde el punto de vista clínico todos los pacientes presentaron fiebre y compromiso pulmonar. En tres de ellos se observaron abscesos supurados de partes blandas y compromiso óseo adyacente. Desde el punto de vista microbiológico, estos últimos presentaron una infección diseminada por *Aspergillus*. En los otros dos casos se evidenció infección mixta.

El examen microscópico directo fue positivo en tres pacientes, mientras que los cultivos fueron positivos en todos con identificación del agente causal mediante la realización de pruebas bioquímicas y el estudio de caracteres macro y micromorfológicos. Las precipitinas en suero fueron positivas en dos casos.

El manejo terapéutico se basó en la administración de anfotericina B sola o asociada con resección quirúrgica en tres pacientes. Cuatro pacientes fallecieron por el proceso infeccioso no controlado a pesar del tratamiento realizado.

A. fumigatus es un moho de crecimiento rápido cuyas especies se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza actuando como saprofitos comunes en granos, hojas, suelo y desperdicios. Los conidios se dispersan rápidamente haciendo que el hombre se infecte por la inhalación de las esporas transportadas en el aire [4]. Dada la gran susceptibilidad a la infección fúngica por *Aspergillus* en pacientes con EGC, debe evitarse al máximo la posible exposición en sitios donde predomina este hongo. La eficacia de la utilización de itraconazol como medida profiláctica ha sido referida en estudios preliminares [5], pero su beneficio real en este tipo de pacientes requiere estudios comparativos aleatorios multicéntricos. Si bien la anfotericina B endovenosa es la droga de elec-

ción para tratar las infecciones por este microorganismo, tanto los pacientes referidos en la literatura como en tres de nuestros casos con compromiso pulmonar, óseo y de partes blandas adyacentes no evidenciaron mejoría, conduciendo a una alta mortalidad. La transfusión de granulocitos obtenidos de donantes normales asociada al tratamiento específico es una alternativa terapéutica que debe ser evaluada en aquellos casos donde no se logra el control de la infección con las medidas habituales [6]. Nuevos antifúngicos triazólicos como el voriconazol podrían ser efectivos para controlar la infección en estos pacientes [7].

S. apiospermum, previamente conocido como *Monosporium apiospermum*, es un anamorfo de *Pseudallescheria boydii* [8]. Históricamente este hongo fue conocido como agente causal de micetomas en EEUU y en muchos países también se lo ha hallado como agente de feohifomicosis, infectando senos paranasales, ojos, articulaciones, tejido subcutáneo y cerebro [9]. En estos casos el hongo se desarrolla formando hifas en los tejidos

que suelen confundirse con las producidas por *Aspergillus* spp y *Fusarium* spp. En el cultivo las colonias tienen un aspecto gris ratón mientras que en los microcultivos se observan conidias unicelulares amarronadas dispuestas en forma aislada o en pequeños grupos en los extremos de conidióforos únicos simples.

Cladosporium spp es un saprófito de crecimiento rápido que con frecuencia se recupera del aire y suele estar implicado en enfermedades respiratorias alérgicas [10].

Nuestros datos aportan evidencias adicionales sobre la alta mortalidad relacionada a la infección fúngica en pacientes con EGC, especialmente cuando el compromiso pulmonar es por *Aspergillus*. A su vez, destacamos el aislamiento de *S. apiospermum* y *Cladosporium* spp., en su carácter de flora asociada, como nuevos emergentes patógenos en este grupo de niños inmunodeficientes.

Los autores agradecen a la Dra. Alicia Arechabala por la contribución desinteresada en la corrección de este manuscrito.

Bibliografía

1. Roos D. The molecular basis of chronic granulomatous disease. En: Gupta S, Griscelli C (Eds.) New concepts in immunodeficiencies diseases. London, John Wiley and Sons, 1993: 311-151.
2. Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity and prevention of infections in chronic granulomatous disease. J Pediatr 1989; 114: 555-560.
3. Cohen MS, Isturiz RE, Molech HZ, et al. Fungal infections in chronic granulomatous disease: The importance of the phagocyte in defense against fungi. Am J Med 1981; 71: 59-66.
4. Dohil M, Prendiville JS, Crawford RI, Speert DP. Cutaneous manifestations of chronic granulomatous disease. A report of four cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 899-907.
5. Mouy R, Veber F, Blanche S, et al. Long term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty two patients with chronic granulomatous disease. J Pediatr 1994; 125: 998-1003.
6. Seger R, Ezekowitz R. Treatment of chronic granulomatous disease. Immunodeficiency. 1994; 5: 113-130.
7. Van't Hek LG, Verweij PE, Weemaes CM, Van Dalen R, Yntema JB, Meis JF. Successful treatment with voriconazole of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1694-1696.
8. Gueho E, de Hoog GS. Taxonomy of the medical species of *Pseudallescheria* and *Scedosporium*. J Mycol Med 1991; 1: 3-9.
9. Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis and management. Clin Infect Dis 1993; 17(Suppl 2): S487-491.
10. Mc Ginnis MR, Schell WA. The genus *Fonsecaea* and its relationship to the genera *Cladosporium*, *Phialophora*, *Ramichoridium* and *Rhinocladiella*. Pam Am Health Organ Sci Publ 1980; 396: 215-234.