



Valor de la detección del antígeno galactomanano de *Aspergillus* en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos

Isidro Jarque¹, Rafael Andreu¹, Miguel Salavert³, Dolores Gómez², Javier Pemán², Miguel Gobernado² y Miguel Ángel Sanz¹

Servicios de ¹Hematología y ²Microbiología, y ³Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia

Resumen

La detección de galactomanano en suero se considera una prueba útil para el diagnóstico precoz y el seguimiento de la aspergilosis invasora. De febrero a septiembre de 2002, se estudiaron prospectivamente los pacientes adultos hospitalizados en nuestra Unidad de Hematología para recibir quimioterapia intensiva y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos. En total, se analizaron 760 muestras obtenidas de 100 pacientes. Once pacientes (11%), con resultado positivo (índice DO >1,5 ng/ml) en dos pruebas consecutivas de Platelia® *Aspergillus*, se consideraron casos galactomanano-positivos. Por otra parte, 12 pacientes (12%) se diagnosticaron de aspergilosis invasora probada o probable. Los resultados de sensibilidad (66,6%), especificidad (96,6%), valor predictivo positivo (72,7%) y valor predictivo negativo (95,5%) fueron comparables a los de series más amplias. La positividad del galactomanano permitió también anticipar el diagnóstico de aspergilosis invasora (de dos a 17 días antes de los hallazgos radiográficos y de dos a 15 días antes del cultivo micológico). Asimismo, la cinética de la antigenemia podría ser útil para valorar la respuesta terapéutica. Una vez aceptada la prueba del galactomanano como criterio diagnóstico de aspergilosis invasora, es de capital importancia conocer las causas potenciales de resultados falsamente positivos.

Palabras clave

Galactomanano, Aspergilosis invasora, Neoplasias hematológicas

Value of *Aspergillus* galactomannan antigen detection in the diagnosis and follow-up of invasive aspergillosis in hematological patients

Summary

Serum galactomannan detection is considered to be a useful test for early diagnosis and follow-up of invasive aspergillosis. From February to September 2002, adult patients hospitalized in our Hematology Unit for receiving intensive chemotherapy and/or hematopoietic stem cell transplant were prospectively studied. We analyzed a total of 760 samples obtained from 100 patients. Eleven patients (11%) having a positive result (OD index >1,5 ng/ml) in two consecutive Platelia® *Aspergillus* tests were considered galactomannan-positive cases. On the other hand, 12 patients (12%) were diagnosed of proven or probable invasive aspergillosis. Sensitivity (66.6%), specificity (95.5%), positive predictive value (72.7%) and negative predictive value (96.7%) were comparable to those of larger series. Galactomannan positivity allowed also to anticipate invasive aspergillosis diagnosis (from two to 17 days before radiographic findings and from two to 15 days before mycological culture). Moreover, kinetics of antigenemia could be useful for assessing therapeutic response. Once accepted galactomannan test as a diagnostic criterium for invasive aspergillosis knowing potential causes of false positive results is of paramount importance.

Key words

Galactomannan, Invasive aspergillosis, Hematological malignancies

Dirección para correspondencia:
Dr. Isidro Jarque Ramos
Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia, España
E-mail: jarque_isi@gva.es

La aspergilosis invasora es una de las complicaciones infecciosas más graves en pacientes hematológicos, con una mortalidad relacionada del 50% en pacientes con leucemia o linfoma tratados con quimioterapia convencional e incluso superior al 80% en los receptores de alotrasplante de progenitores hematopoyéticos [1]. Sin embargo, el diagnóstico de certeza es difícil, ya que los procedimientos invasores y la toma de biopsias pueden estar contraindicados por el mal estado clínico o hematológico de los pacientes (insuficiencia respiratoria, trombocitopenia grave,...). A su vez, el diagnóstico precoz es de capital importancia para mejorar los resultados terapéuticos, por lo que la posibilidad de detectar con rapidez el antígeno galactomanano de *Aspergillus* ha generado grandes expectativas [2-4]. Por todo ello, la detección de galactomanano en suero se está generalizando como una herramienta útil en el diagnóstico precoz y en el seguimiento de la aspergilosis invasora [5-10].

En este trabajo, se presentan los resultados de un estudio prospectivo llevado a cabo en nuestro centro con objeto de determinar la utilidad práctica de la detección de galactomanano en suero para el diagnóstico precoz y para el seguimiento evolutivo de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos.

Pacientes, material y métodos

En el período de febrero a septiembre de 2002 se estudiaron prospectivamente todos los pacientes adultos ingresados en el Servicio de Hematología para tratamiento con quimioterapia intensiva y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se obtuvieron sistemáticamente dos muestras semanales de 5 ml de suero mientras los pacientes permanecieron hospitalizados. Siempre que fue posible, el estudio prosiguió tras el alta en los receptores de alotrasplante de progenitores hematopoyéticos y en otros pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor mediante la obtención de una muestra semanal. Al cierre del estudio se habían obtenido 760 muestras de 100 pacientes.

La aspergilosis invasora se consideró posible, probable o probada según los criterios de la EORTC-MSG [11]. Los casos de aspergilosis invasora posible no se incluyeron en el análisis estadístico. La antigenemia de galactomanano se determinó mediante la prueba de Platelia® *Aspergillus*, según recomendaciones del fabricante. Los pacientes en los que se detectó positividad (índice DO >1,5 ng/ml) en al menos dos determinaciones consecutivas se consideraron casos galactomanano positivos.

Resultados

En el periodo de estudio, la determinación de galactomanano fue positiva en 51 muestras (6,7%). Once pacientes (11%) se consideraron casos galactomanano positivos. Por otra parte, 12 pacientes (12%) se diagnosticaron de aspergilosis invasora probable o probada (Tabla 1). La detección de galactomanano fue positiva en ocho de los 12 pacientes con aspergilosis invasora (67%) y en tres de los 88 pacientes sin sospecha de aspergilosis invasora (3,4%). En la tabla 2 se resumen los resultados globales del estudio sobre la utilidad diagnóstica. Asimismo, la positividad del galactomanano permitió anticipar el diagnóstico de sospecha de aspergilosis invasora, ya que fue anterior a los hallazgos radiológicos (de dos a 17 días) y al cultivo (de dos a 15 días). La monitorización de los valores séricos de galactomanano fue útil para el control evolutivo de la infección (Figura 1).

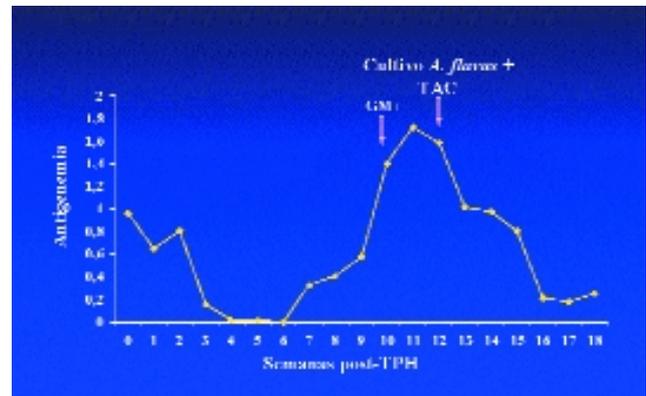


Figura 1a. Evolución de la antigenemia en el paciente 2. Se aprecia la anticipación del galactomanano respecto a las otras pruebas diagnósticas y la disminución de la antigenemia asociada a la evolución favorable de la aspergilosis invasora.

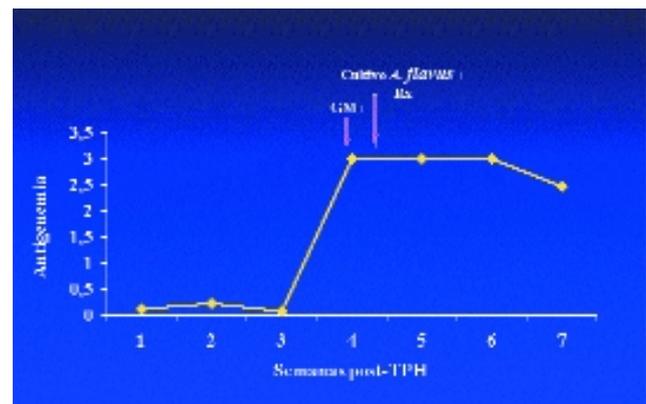


Figura 1b. Persistencia de la antigenemia asociada a evolución desfavorable de la aspergilosis invasora en el paciente 4.

Discusión

La positividad del galactomanano en suero es un criterio diagnóstico de gran valor para la detección precoz de aspergilosis invasora en pacientes hematológicos. Nuestros resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo son similares a los obtenidos en estudios de series más amplias [2-4,6,9]. La anticipación del diagnóstico puede contribuir a mejorar la utilización de las restantes pruebas diagnósticas y de los recursos terapéuticos. Asimismo, la cinética de la antigenemia puede ser de utilidad en la valoración de la eficacia terapéutica [7].

Una vez aceptada la determinación de galactomanano como criterio diagnóstico de primer orden, es de capital importancia conocer las causas asociadas con falsos positivos [12,13]. Recientemente se han descrito falsos positivos en pacientes con neutropenia febril persistente tratados con piperacilina-tazobactam. Al parecer, algunos lotes del antibiótico fueron positivos al efectuar la prueba de galactomanano, lo que sugiere una fuerte reacción cruzada entre el antígeno galactomanano de Platelia® *Aspergillus* y piperacilina-tazobactam [14,15]. Si se confirma, este fenómeno puede tener relevancia clínica ya que piperacilina-tazobactam es uno de los antibióticos más usados en el tratamiento empírico de la fiebre en pacientes neutropénicos.

Tabla 1. Características de los pacientes con aspergilosis invasora (probable o probada).

Paciente	Edad/Sexo	Enfermedad de base	Localización de la infección	Especie/Muestra	GM+	Días desde GM+ a	
						Rx/TAC	Cultivo
Con GM positivo							
1	21/F	LLA	Neumonía, sinusitis	<i>A. fumigatus</i> /Espudo	3/3	3	8
2	41/M	LMA/TSCU	Neumonía, sinusitis	<i>A. flavus</i> /Espudo	10/25	17	15
3	52/F	LPA/alo-TSP	Neumonía	<i>A. fumigatus</i> /Espudo	3/3	16	13
4	46/M	LMC/TSCU	Neumonía	<i>A. flavus</i> /LBA	7/11	2	2
5	57/F	SLPC	Neumonía	<i>A. fumigatus</i> /Post-mortem	5/5	1	33
6	51/M	SMD	Neumonía	-	2/6	7	-
7	70/F	LMA	Neumonía	<i>Aspergillus</i> spp./LBA	2/3	2	2
8	61/F	LMA	Neumonía	-	5/8	2	-
Con GM negativo							
9	37/M	SMD/TSCU	Neumonía	<i>A. fumigatus</i> /Espudo	0/3	-	-
10	28/M	AF/TMO-DNE	Neumonía	<i>A. fumigatus</i> /LBA	0/7	-	-
11	57/F	LLA	Neumonía	<i>A. fumigatus</i> /Espudo	0/2	-	-
12	61/F	LMC-BB	Neumonía	<i>A. fumigatus</i> /Espudo	0/2	-	-

GM: galactomanano; AI: Aspergilosis invasora; F: Femenino; M: Masculino; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LMA: Leucemia mieloblástica aguda; TSCU: Trasplante de sangre de cordón umbilical; LPA: Leucemia promielocítica aguda; TSP: Trasplante de sangre periférica; LMC: Leucemia mieloide crónica; SLPC: Síndrome linfoproliferativo crónico; SMD: Síndrome mielodisplásico; AF: Aplasia de Fanconi; TMO-DNE: Trasplante de médula ósea de donante no emparentado; BB: Brote blástico; LBA: Lavado broncoalveolar; Rx: Radiografía simple; TAC: Tomografía axial computarizada.

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la determinación de galactomanano en pacientes hematológicos.

	Galactomanano positivo (n)	Galactomanano negativo (n)	Total (n)
Con aspergilosis invasora	8	4	12
Sin aspergilosis invasora	3	85	88
Total	11	89	100
Sensibilidad = 66,6% (8/12)		Especificidad = 96,6% (85/88)	
Valor predictivo positivo = 72,7% (8/11)		Valor predictivo negativo = 96,7% (85/89)	

n = número de pacientes

Bibliografía

- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-366.
- Ulusakarya A, Chachaty E, Vantelon JM, et al. Surveillance of *Aspergillus* galactomannan antigenemia for invasive aspergillosis by enzyme-linked immunosorbent assay in neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Hematol J* 2000; 1: 111-116.
- Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a non-invasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-1610.
- Soulahian A, Boutboul F, Ribaud P, Leblanc T, Lacroix C, Derouin F. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric haematology units in a 4-year prospective study. *Cancer* 2001; 91: 311-318.
- Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002; 186: 1297-1306.
- Herbrecht R, Letscher V, Oprea C, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1896-1906.
- Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 939-943.
- Lombardi G, Farina C, Andreoni S, et al. Multicenter evaluation of an enzyme immunoassay (Platelia® *Aspergillus*) for the detection of *Aspergillus* antigen in serum. *Mycopathologia* 2002; 155: 129-133.
- Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, et al. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2184-2186.
- Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, Van der Schee C, Hoogsteden HC, De Marie S. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol* 2003; 121: 448-457.
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
- Verweij PE, Erjavec Z, Sluiter W, et al. Detection of antigen in sera of patients with invasive aspergillosis: intra- and interlaboratory reproducibility. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1612-1616.
- Gangneux JP, Lavarde D, Bretagne S, Guiguen C, Gandemer V. Transient aspergillus antigenaemia: think of milk. *Lancet* 2002; 359: 1251.
- Sulahian A, Touratier S, Leblanc T, Rousselot P, Derouin F, Ribaud P. False-positive *Aspergillus* antigenemia related to concomitant administration of tazocillin. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. [Abstract: M-2062a].
- Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, Bucci B, Bruzzi P, Bacigalupo A. False-positive Platelia *Aspergillus* test in patients receiving piperacillin-tazobactam. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. [Abstract: M-2062b].