

## Coinfección pulmonar por *Aspergillus fumigatus* y *Pneumocystis jirovecii* en un paciente con VIH-SIDA.

(Lung coinfection by *Aspergillus fumigatus* and *Pneumocystis jirovecii* in an HIV-AIDS patient)

Debbin Brogca S<sup>1</sup>. María José Valenzuela P<sup>2</sup>. Gonzalo Wilson L<sup>3</sup>. Rodrigo Cruz Ch<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Universidad de Valparaíso, Becada Medicina Interna.

<sup>2</sup> Universidad de Valparaíso, Becada Medicina Interna.

<sup>3</sup>Hospital Carlos van Buren de Valparaíso, Infectología

<sup>4</sup>Hospital Carlos van Buren, Infectología.

Universidad de Valparaíso, Cátedra de Micología.

\*Autor para correspondencia: debbinb@yahoo.es

Recibido:17-12-12

Aprobado:26-12-12

Palabras claves: *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii*, coinfección.

Keys words: *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii*, coinfection.

### RESUMEN

Se presenta un caso de coinfección pulmonar por *Aspergillus fumigatus* y *Pneumocystis jirovecii* en un paciente con VIH-SIDA. Se diagnosticó con TAC pulmonar, visualización directa con KOH 20%, tinción de Gomori-Grocott y cultivo del LBA, galactomanano en sangre y de LBA. Se discuten los factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento para cada infección.

### INTRODUCCIÓN

La aspergilosis es una infección oportunista provocada principalmente por *Aspergillus fumigatus*, sin embargo otras especies como *A. flavus*, *A. nidulans* o *A. niger* se aíslan cada vez con mayor frecuencia (1, 2). Se considera que en pacientes VIH-SIDA es una enfermedad subdiagnosticada, problema puesto de manifiesto en un estudio autopsico en que se demostró aspergilosis invasora en un 5,09% del total de pacientes(3). Los datos analizados en el estudio «Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project» mostraron 228 casos de aspergilosis entre 35.252

### ABSTRACT

We report a case of lung coinfection by *Aspergillus fumigatus* and *Pneumocystis jirovecii* in a patient with HIV-AIDS. Was diagnosed with lung TAC, direct visualization with KOH 20%, Gomori-Grocott staining and culture of BAL, galactomannan in blood and BAL. We discuss risk factors, diagnosis and treatment for each infection.

personas con VIH/SIDA (3). La localización más habitual es la pulmonar y se presenta clínicamente como una neumonía necrotizante subaguda o crónica (4). Esta infección ocurre en el contexto de un paciente VIH/SIDA con recuento de linfocitos T-CD4 < 50 céls/ml, con otras infecciones oportunistas y sin terapia antirretroviral, o en aquellos con neutropenia o con uso de corticoterapia prolongada(1,5).

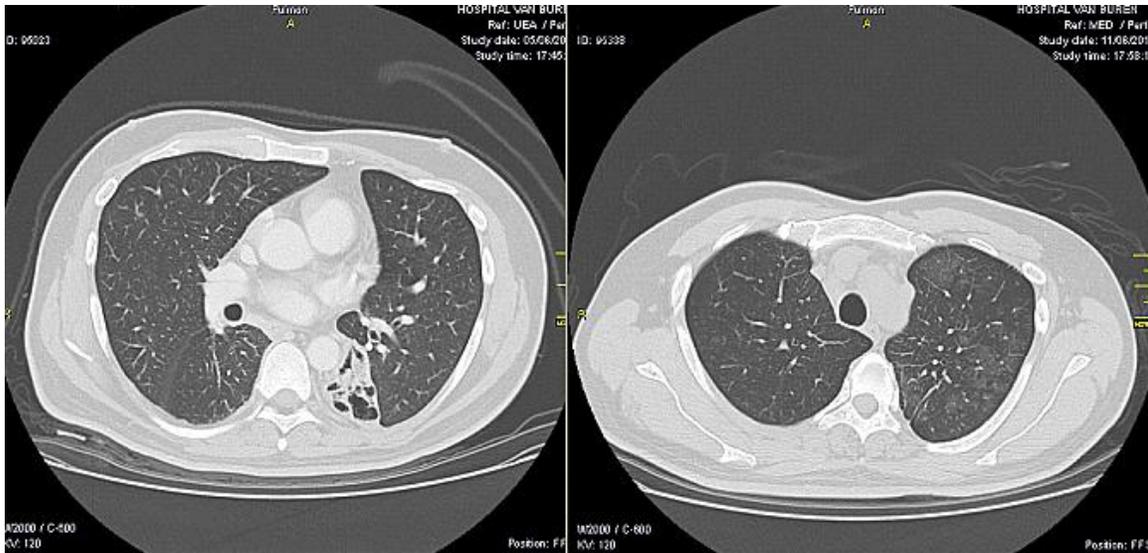
La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en el paciente VIH y es considerada marcadora de SIDA (5,6). Ocurre principalmente en individuos con recuentos de linfocitos T-CD4

menores de 200 cels/ml y es considerada un factor de riesgo para infección por *Aspergillus spp*(7). Entre el 13 y 18% de los pacientes con neumonía por *P. jirovecii* pueden cursar con una coinfección, ya sea por bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, micobacterias u hongos filamentosos como *Aspergillus spp* (5,8,9).

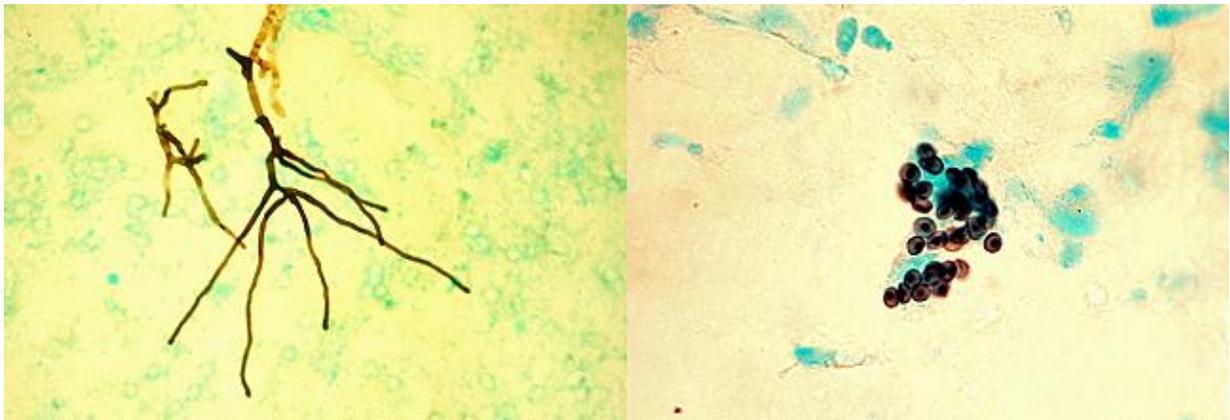
### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 51 años de edad, con antecedentes mórbidos de tabaquismo crónico detenido hace 1 año, TBC pulmonar tratada en 1990, neumonía bacteriana en el 2011 y VIH(+) confirmado en abril del 2012. En Mayo del 2012 realizó su primer control en el policlínico del Hospital Carlos van Buren, destacando una carga viral de 310.000 copias (Log 6,49) y CD4 de 1 cel/ml. El 5 de junio se hospitaliza por cuadro de 3 semanas de evolución, caracterizado por compromiso del estado general, fiebre, tos con expectoración, dolor epigástrico y candidiasis oral. Entre los exámenes de laboratorio destacó una proteína C reactiva de 31,7 mg/dl, LDH de 276 U/L y una B-2-microglobulina de 3 mg/Lt. Se planteó como hipótesis diagnóstica un síndrome febril, con observación de linfoma o tuberculosis y VIH/SIDA etapa C3. Se inició tratamiento profiláctico con cotrimoxazol forte 1 comprimido día vía oral y se solicitó TAC tórax, abdomen y pelvis, endoscopía digestiva alta y baciloscopías en expectoración. El 6 de junio se confirmó candidiasis esofágica, por lo que se inició tratamiento con fluconazol 150 mg día vía oral. El 8 de junio sufre un quiebre en su evolución, con cuadro de disnea de rápida

instalación, polipnea y mayor compromiso del estado general, por lo que se planteó probable neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tromboembolismo pulmonar, iniciándose tratamiento con ceftriaxona 1 gr iv/día, cotrimoxazol simple 3 ampollas iv/8 hrs y Dalteparina sódica 5000 U subcutánea/12 hrs. Se le realizó angio TAC de tórax con el cual se descartó un tromboembolismo pulmonar, pero se observaron imágenes en vidrio esmerilado en lóbulos superiores, sugerentes de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (**Imagen 1 der**) y una condensación con cavitación a nivel retrocardíaco izquierdo (**Imagen 1 izq**). Se suspende anticoagulación y se mantiene tratamiento con ceftriaxona y cotrimoxazol iv. El día 11 de junio el paciente se encontró en buenas condiciones generales, con menor disnea y polipnea, hemodinamia estable, pero febril, por lo que se decide realizar fibrobroncoscopia (FBC) con lavado broncoalveolar para estudio microbiológico. En la Tinción de Gomori-Grocott se observó gran cantidad de hifas septadas en ángulo dicotómico (**Imagen 2 izq**), moderada cantidad de *Pneumocystis jirovecii* (**Imagen 2 der**) y en el cultivo, en menos de 24 hrs abundante desarrollo de *Aspergillus fumigatus* (**Imagen 3 izq y 3 der**). El test de galactomanano en sangre tuvo un índice de 1.3 y el de lavado broncoalveolar de 2.4, por lo que se agregó al tratamiento Anfotericina B iv, con buena respuesta clínica. A los 20 días de tratamiento con Anfotericina se cambió a Itraconazol vo 400 mg día y se inició tratamiento antirretroviral (TARV) con Tenofovir/emtricitavina y Raltegravir, el cual fue bien tolerado. Con 33 días de tratamiento antifúngico y 12 días de TARV se decide darlo de alta con control en policlínico de infectología del Hospital Carlos van Buren.



**Figura 1.** Izq: Condensación retrocardíaca izquierda con áreas de cavitación. Der: Áreas de vidrio esmerilado en los lóbulos superiores de ambos campos pulmonares



**Figura 2.** Izq: Se observan hifas septadas en ángulo dicotómico. Tinción de Gomori-Grocott. 40X. Der: Cluster de *Pneumocystis jirovecii*. Tinción de Gomori-Grocott. 40X.



**Figura 3.** Izq: Cultivo de *Aspergillus fumigatus* en agar PDA a 37°C. Der: Vesículas monoseriadas estrictas de *Aspergillus fumigatus*. Tinción de lactofenol con azul de algodón. 100 X.

## DISCUSIÓN

La coinfección de *Aspergillus fumigatus* y *Pneumocystis jirovecii* se ha documentado bien en pacientes no VIH-SIDA con dosis altas de corticoides y uso de metotrexate(10, 11,12).

En pacientes con VIH-SIDA también puede ocurrir esta coinfección, por lo que se recomienda la búsqueda de ambos agentes en forma dirigida, especialmente en aquellos pacientes con recuento de linfocitos T-CD 4 <50 cel /ml y sin TARV, o en aquellos con neutropenia o que reciben medicamentos inmunosupresores (5,7,9). La relativa lentitud de la infección por *Aspergillus* en el contexto de la enfermedad VIH es probablemente debido a que la función fagocítica de las células que acompañan a la disfunción de las células T está relativamente conservada(13). El diagnóstico se establece por el cuadro clínico más imágenes de TAC pulmonar y la visión directa de hifas septadas dicotómicas en ángulo de 45° con cultivos positivos para *Aspergillus spp* (14,15).

El galactomanano es un polisacárido componente de la pared celular que es liberado por las distintas especies de *aspergillus* durante la invasión del micelio. El test de ELISA «en sandwich» para galactomano es ampliamente usado como parte del diagnóstico de aspergilosis en pacientes neutropénicos post quimioterapia y en trasplantados (16,17). En pacientes VIH-SIDA podría ser de utilidad, sin embargo aún faltan estudios para aclarar esto (18).

En pacientes oncohematológicos el voriconazol ha sido considerado la terapia de elección, ya que ha demostrado tener menor mortalidad y menos efectos adversos, sin embargo en pacientes VIH se debe considerar las posibles interacciones de este medicamento con la TARV, en especial con los inhibidores de proteasas, por lo que la Anfotericina B es una buena alternativa en estos pacientes (19,20).

*Pneumocystis jirovecii* es uno de los patógenos oportunistas más importantes que afectan a individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida en etapa SIDA y pacientes inmunocomprometidos por otras causas (5,6,21).

El método clásico de diagnóstico es por medio de la expectoración inducida o el lavado bronco-alveolar. La Tinción de Gomori-Grocott presenta una buena sensibilidad y especificidad, además de ser barata y relativamente fácil de implementar en los laboratorios (22). Otras tinciones como Giemsa o azul de toluidina también pueden ser útiles, pero su sensibilidad es menor(22). La inmunofluorescencia directa es una técnica sensible y no dependiente del operador como las tinciones (22,23). Las técnicas de biología molecular resultan promisorias, sin embargo, hay que recordar que un porcentaje de la población está colonizada con este microorganismo, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela, considerando además el cuadro clínico y las imágenes del TAC pulmonar(24,25).

El fármaco de elección para el tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii* es la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol (cotrimoxazol). En los casos graves con falla respiratoria (PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg o una A-a mayor de 35) es perentorio el uso de corticosteroides (25).

La aspergilosis pulmonar invasora y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* son enfermedades oportunistas que ponen en peligro la vida de los pacientes VIH-SIDA. La sospecha clínica, el diagnóstico dirigido y precoz, con un tratamiento temprano son esenciales para la supervivencia de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. **Cruz R, Piontelli E.** Enfermedad fúngica invasora (EFI) en pacientes de cinco hospitales de la quinta región de Valparaíso, Chile. 2004 a 2009. Rev Chil Infect 2011; 28 (2): 123-9.
2. **Patterson T F, Kirkpatrick W R, White M, Hiemenz J W, Wingard J R, Dupont B, et al.** Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 250-60.
3. **Antinori S, Nebuloni M, Magni C, Fasan M, Adorni F, Viola A.** Trends in the postmortem diagnosis of opportunistic invasive fungal infections in

patients with AIDS: a retrospective study of 1,630 autopsies performed between 1984 and 2002. *Am J Clin Pathol* 2009; 132 (2): 221-7.

**4. Lortholary O, Meyohas M C, Dupont B, Cadranel J, Salmon-Ceron D, Peyramond D, et al.** Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of 33 cases. *Am J Med* 1993; 95: 177-87.

**5. Lasso M.** Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (5): 440-60.

**6. Stansell J D, Osmond D H, Charlebo E, Lavange L, Wallace JM , Alexander BV, et al.** Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. Pulmonary complications of HIV infection study group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 60-6.

**7. Wallace JM, Lim R, Browdy BL, Hopewell PC, Glassroth J, Rosen MJ, et al.** Risk factors and outcomes associated with identification of *Aspergillus* in respiratory specimens from persons with HIV disease. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest* 1998;114:131-7.

**8. De los Santos A, Romero P, García JC, Caro N, Girón JA.** Micosis en pacientes neutropénicos e inmunosuprimidos. *Medicine* 2010;10(53):3569-74.

**9. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, Norris S, Edelstein H, Stevens DA.** Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:654-62.

**10. Mariñosa M, Soler A, Nogués X, Pedro-Botet J.** Pulmonary coinfection by *Pneumocystis carinii* and *Aspergillus fumigatus* in a seronegative arthritis patient treated with low-dose methotrexate. *Clinical Rheumatology* 2004;23(6) :555-6.

**11. Kaira K, Shinomiya Y, Takahashi Y, Iida T, Yanagitani N, Sunaga N et al.** Coinfection of invasive pulmonary aspergillosis and *pneumocystis jirovecii*

pneumonia in a non-HIV patient. *Acta Med Okayama* 2007;61(4):235-8.

**12. Shankar E.M, Kumarasamy N, Rajan R, Balakrishnan P, Solomon S, Devaleenol B, et al.** *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Klebsiella pneumoniae* & *Mycoplasma fermentans* co-infection in a HIV infected patient with respiratory conditions from southern India. *Indian J Med Res* 2006;123: 181-4.

**13. Khoo SH, Denning DW.** Invasive aspergillosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1994 ;19 (1):41-8

**14. Cruz R, Vieille P, Fuentes D, Ponce E, Piontelli L.** Micosis pulmonares en pacientes de la Quinta Región. Período 2007-2010. *Rev Med Chile* 2012; 140(5 ): 595-601.

**15. De los Santos A, Romero P, García JC, Caro N , Girón JA.** Micosis en pacientes neutropénicos e inmunosuprimidos. *Medicine* 2010;10(53):3569-74.

**16. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M.** Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-10.

**18. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, et al.** Autopsy-Controlled Prospective Evaluation of Serial Screening for Circulating Galactomannan by a Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Hematological Patients at Risk for Invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37(10): 3223-8.

**18. Leeflang M, Debets-Ossenkopp J, Visser E, Scholten J.P.M, Hooft L, Bijlmer A, et al.** Determinaciones de galactomanano para la aspergilosis invasiva en pacientes inmunocomprometidos. *The Cochrane Library* 2009.

- 19. Herbrecht R, Denning D, Patterson T, Bennett J, Greene R, Oestmann J, et al.** For the Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-415.
- 20. Serrano JI.** Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farm Hosp* 2011;35(1):36-43.
- 21. Bahamondes L, Villar M, Orellana C, González J.** Características de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en adultos con SIDA con y sin terapia antirretroviral. *Rev Chil Infect* 2006; 23 (3): 215-219.
- 22. Vieille P, Fuentes D.** Métodos diagnósticos tintoriales para *Pneumocystis jirovecii*. *Bol Micol* 2011; 26 :29- 34.
- 23. Khan M. A, Farrag N, Butcher P.** Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: immunofluorescence staining, simple PCR or nPCR. *Journal of Infection* 1999; 39(1): 77-80.
- 24. Jarboui M A, Sellami A, Sellami H, Cheikhrouhou F, Makni F, Arab N B, et al.** Molecular diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* neumonía in immunocompromised patients. *Mycoses* 2010;53(4):329-333.
- 25. Guidelines of the AIDS Study Group (GESIDA)/ National AIDS Plan.** Treatment of Opportunistic Infections in Adolescent and Adult Patients Infected by the Human Immunodeficiency Virus During the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(6):356-79.