

Carta científica

Neumonía por *Aspergillus lentulus* en una paciente con diagnóstico de neumonía organizada criptogénica en tratamiento con corticoides orales



Aspergillus lentulus in a patient with cryptogenic organizing pneumonia treated with oral corticosteroids

Estimado editor:

Aspergillus se encuentra ampliamente distribuido en el mundo, aislándose en el suelo y en los materiales en descomposición¹. Es uno de los principales agentes productores de micosis invasivas, después de *Candida* spp. afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos, receptores de trasplante de órganos sólidos, pacientes hematológicos y en tratamiento con corticoides orales², además de pacientes con una destrucción previa del parénquima pulmonar (fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.).

Dentro de las especies de *Aspergillus*, *A. fumigatus* es la causa más común de enfermedad invasiva y semiinvasiva por este hongo, seguido por las especies *Aspergillus terreus*, *A. niger* y *A. flavus*³. Existen otras especies que pueden causar enfermedad, aunque son poco frecuentes, como el caso de *A. lentulus*. Esta especie fue descrita por primera vez por el grupo de Balajee et al.⁴ en el año 2005. Sus principales características son un menor tamaño de las conidias, la incapacidad de sobrevivir a 48 °C y una resistencia *in vitro* a azoles⁵. La infección por *A. lentulus* se asocia con mayor mortalidad y peor pronóstico que la infección por *A. fumigatus*⁶.

Presentamos el caso de una mujer de 68 años diagnosticada mediante biopsia pulmonar de neumonía organizada criptogénica (NOC) en el año 2013. Desde el año del diagnóstico la paciente se encontraba en tratamiento con corticoides orales (prednisona a dosis de 0,5 mg/kg peso/día), siendo imposible reducir la dosis a menos de 15 mg/día por aparición de infiltrados radiológicos. Durante este periodo la paciente presentó las siguientes complicaciones: osteoporosis, miopatía y diabetes mellitus, negándose a la utilización de otros inmunosupresores ahorradores de corticoides. En enero del año 2017, cuando la dosis de prednisona era de 20 mg/día, acudió a la consulta de revisión refiriendo febrícula vespertina en las últimas dos semanas y aumento de su disnea basal. En la radiografía de tórax de seguimiento se apreciaba un infiltrado pulmonar, con broncograma aéreo, en el lóbulo inferior derecho (LID). En la analítica destacaba un recuento de leucocitos de 11.350/mm³, con un porcentaje de neutrófilos del 82,5%, y un valor de proteína C reactiva de 2,51 mg/dL.

Dado el empeoramiento clínico y radiológico de la paciente se decidió ingreso hospitalario. Durante el mismo se inicia tratamiento antibiótico empírico con levofloxacino y se solicitó una

tomografía computarizada (TC) torácica que confirmó la presencia de un infiltrado en LID e infiltrados nodulares bilaterales, alguno de ellos cavitado (fig. 1). Se realizó una broncoscopia donde se apreciaron secreciones purulentas, especialmente en la base derecha. Se realizó un lavado broncoalveolar (LBA) y un broncoaspirado donde se aisló un *Aspergillus lentulus*. Una vez descartadas otras posibles causas de infiltrados pulmonares en una paciente con diagnóstico de NOC (neumonía bacteriana, insuficiencia cardíaca, hemorragia alveolar, tromboembolismo pulmonar, entre otros) se asumió el diagnóstico de neumonía por *A. lentulus* y se inició tratamiento con itraconazol 200 mg/12 horas, guiado por antibiograma de las muestras, que se mantuvo durante tres meses. La respuesta clínica y radiológica de la paciente fue excelente, resolviéndose los infiltrados pulmonares y pudiéndose reducir la dosis de corticoides orales a 20 mg/día de hidroaltesona, que corresponde con 5 mg/día de prednisona, al finalizar el tratamiento antifúngico.

A. lentulus es un agente poco frecuente de producción de patología. En el estudio FILPOP, realizado en nuestro país⁷, un 5,28% de aislamientos fue del grupo de *Aspergillus* otras especies, entre las que se incluía *A. lentulus* (4 de los 325 casos incluidos, 1,2% del total). En la búsqueda bibliográfica realizada hemos encontrado diez casos⁷⁻¹⁶ descritos de infecciones por *A. lentulus*, uno de ellos en España⁸, la mayoría de ellos en pacientes post-trasplantados (tabla 1). El caso que presentamos tiene una serie de peculiaridades que debemos destacar: se trata del primer caso descrito en una paciente con una NOC, cuyo factor de riesgo para la infección es el tratamiento prolongado con corticoides orales. En la radiografía de tórax realizada se describió un infiltrado en LID, que nos hizo sospechar la existencia de patología infecciosa, y en la TC se apreciaron infiltrados nodulares bilaterales, además del citado infiltrado, que interpretamos como un fracaso terapéutico tras la reducción de la dosis de corticoides orales. Las manifestaciones radiológicas de la NOC son variables y pueden ir desde la presencia de consolidaciones parenquimatosas hasta patrón en vidrio deslustrado con patrón de empedrado (*crazy paving*).

Los infiltrados nodulares no son patognomónicos de la NOC y se observan en muchas otras patologías, entre las que se encuentran las causas infecciosas. En este caso la existencia de un infiltrado cavitado nos alertó sobre la posibilidad de una infección fúngica, que finalmente se confirmó en el LBA. En segundo lugar, la paciente presentó una excelente respuesta clínica y radiológica a itraconazol, siendo una característica de *A. lentulus*, aunque variable según los trabajos, la resistencia a azoles. En resumen, la infección por *A. lentulus* es poco frecuente, pero se debe tener en cuenta en pacientes con tratamiento prolongado con corticoides orales, siendo una causa de infecciones graves y de fracaso terapéutico en la retirada de corticoides en pacientes con una NOC como en el caso que hemos presentado.

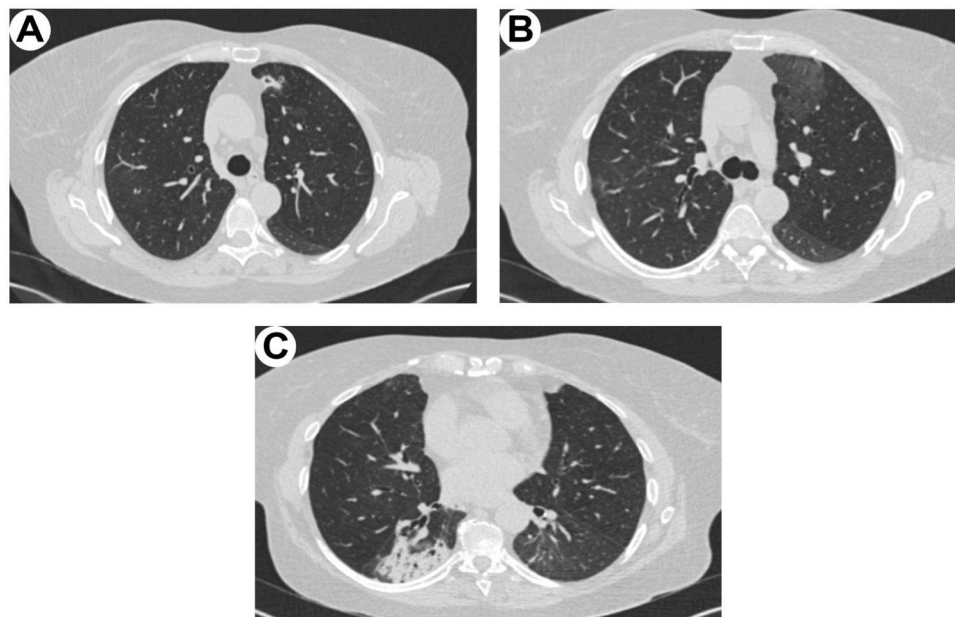


Figura 1. Tomografía Computarizada (TC) de tórax, plano transversal. A) Se aprecia la existencia de un infiltrado cavitado en lóbulo superior izquierdo, B) un patrón de vidrio deslustrado bilateral y C) la existencia de un infiltrado en el lóbulo inferior derecho.

Tabla 1

Casos descritos de infección invasora por *A. lentulus* en población adulta

Autor (año) ref	FR	Infección	Micro	Tto	Px
Alhambra et al., 2008 ⁷	EPOC, DM-2, CI y orales	AEPOC	BAS	Voriconazol	Fallecimiento
Balajee et al., 2004 ⁴	TH	AI	ND	ND	ND
Montenegro et al., 2009 ⁹	Tx renal ^a	Neumonía	LBA	Anfotericina B	Fallecimiento
Symoens et al., 2010 ¹⁰	FQ	Colonización	Espuito		
Zbinden et al., 2013 ¹¹	Tx cardíaco ^b	Neumonía	Espuito, LBA	Voriconazol	Curación
Gürçan et al., 2013 ¹²	Tx renal ^c	Neumonía	LBA y espuito	Voriconazol	Curación
Yoshida et al., 2015 ¹³	Tx hepático				
Reis de Azevedo Bastos et al., 2015 ¹⁴	ERC, HTA, DM-2, Tx renal en tratamiento con IS ^d	Neumonía	FBC	Anfotericina B	Fallecimiento
Ilieva et al., 2018 ¹⁵	Granulomatosis y poliangeítis, corticoides orales	Absceso pulmonar	ND	ND	ND
Yagi K. et al., 2019 ¹⁶	ID (corticoides), vasculitis por ANCA	Neumonía	LBA y BAS	Voriconazol	Curación

Ref: Referencia bibliográfica; FR: Factores de riesgos asociados con la infección; Micro: muestra microbiológica donde se aísla el *Aspergillus lentulus*; Tto: tratamiento recibido por el paciente; Px: pronóstico; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica; HTA: Hipertensión arterial; DM-2: Diabetes mellitus tipo 2; FQ: Fibrosis quística; CI: Corticoides orales; Tx: Trasplante; NOC: Neumonía organizada criptogénica; ID: Inmunodeprimido; LBA: Lavado broncoalveolar; BAS: Broncoaspirado; AEPOC: Agudización de EPOC; FBC: Muestras microbiológicas recogidas por fibrobroncoscopia; AI: Aspergilosis invasiva; ND: No datos.

^a Tratamiento con inmunosupresores: micofenolato mofetil, ciclosporina y prednisona.

^b Tratamiento con inmunosupresores: tacrolimus, micofenolato mofetil y corticoides orales.

^c Tratamiento con inmunosupresores: tacrolimus, micofenolato mofetil y dosis bajas de corticoides orales.

^d Tratamiento con inmunosupresores: everolimus 6 mg/día, prednisona 30 mg/día.

Consentimiento informado

Los autores confirman que se obtuvo el consentimiento informado por parte del paciente para la publicación de sus datos clínicos y el uso de las imágenes diagnósticas.

Conflicto de interés

Todos los autores firmantes certifican que no tienen ningún conflicto de interés relacionado con el presente estudio.

Bibliografía

- Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:44–69.
- Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e1–60.
- Mortensen KL, Johansen HK, Fuursted K, Knudsen JD, Gahrn-Hansen B, Jensen RH, et al. A prospective survey of *Aspergillus* spp. in respiratory tract samples: prevalence, clinical impact and antifungal susceptibility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:1355–63.
- Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell.* 2005;4:625–32.
- Monterzen KL, Mellado E, Lass-Flörl C, Rodríguez-Tudela JL, Johansen HK, Arendrup MC. Environmental study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* and other aspergilli in Austria Denmark, and Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4545–9.
- Lamoth F. *Aspergillus fumigatus*-related species in clinical practice. *Front Microbiol.* 2016;7:683.
- Alastruay-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, Pemán J, Zapico S, Álvarez M, et al. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:3380–46043387.
- Alhambra A, Catalán M, Moragues MD, Brena S, Pontón J, Montejo JC, et al. Isolation of *Aspergillus lentulus* in Spain from a critically ill patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25:246–9.
- Montenegro G, Puch SS, Jewtuchowicz VM, Pinoni MV, Relloso S, Temporitti E, et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Aspergillus lentulus* and *Aspergillus fumigatus* isolates in a patient with probable invasive aspergillosis. *J Med Microbiol.* 2009;58:391–5.

10. Symoens F, Haase G, Pihet M, Carrere J, Beguin H, Degand N, et al. Unusual *Aspergillus* species in patients with cystic fibrosis. *Med Mycol*. 2010;48:S10–6.
11. Zbinden A, Imhof A, Wilhelm MJ, Ruschitzka F, Wild P, Bloembergen GV, et al. Fatal outcome after heart transplantation caused by *Aspergillus lentulus*. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:E60–3.
12. Gurcan S, Tikvesli M, Ustundag S, Ener B. A case report on *Aspergillus lentulus* pneumonia. *Balkan Med J*. 2013;30:429–31.
13. Yoshida H, Seki M, Umeyama T, Urai M, Kinjo Y, Nishi I, et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus lentulus*: successful treatment of a liver transplant patient. *J Infect Chemother*. 2015;21:479–81.
14. Reis de Azevedo Bastos V, Wagner de Castro Lima Santos D, Barbosa Padovan AC, Azevedo Melo AS, de Abreu Mazzolin M, Aranha Camargo LF, et al. Early invasive pulmonary aspergillosis in a kidney transplant recipient caused by *Aspergillus lentulus*: first Brazilian report. *Mycopathologia*. 2015;179:299–305.
15. Iieva V, Thomas E, Warlaven C, Sutton D, Wiederhold N, Samuel A. Lung abscess due to *Aspergillus lentulus* and *Pseudomonas aeruginosa* patient with granulomatosis with polyangiitis: case and review of literature. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2018;26:100–5.
16. Yagi K, Ushikubo M, Maeshima A, Konishi M, Fujimoto K, Tsukamoto M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus lentulus* in a adult patient: A case report and literature review. *J Infect Chemother*. 2019;25:547–51.

Gonzalo Segrelles Calvo^{*}, Estefanía Llopis Pastor^a,
 Esther Antón^a, Inés Escribano^a, Glauber Ribeiro de Sousa Araújo^b
 y Susana Frases^b

^a *Servicio de Neumología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España*

^b *Laboratorio de Biofísica de Fungos, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil*

^{*} Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsegrelles@hotmail.com (G. Segrelles Calvo).