

Aspergilosis pulmonar invasiva subaguda en paciente con Síndrome de Papillon Lefevre

[Subacute invasive pulmonary aspergillosis in a patient with Papillon Lefevre Syndrome]

Paula Angélica Abrego Aguilar¹, Viviana Camaño¹, Elizabeth Caparó², Tomás Caballero¹

1. Servicio de Pediatría, Hospital del Niño - José Renán Esquivel, Ciudad de Panamá, Panamá;

2. Servicio de Neumología, Hospital del Niño - José Renán Esquivel, Ciudad de Panamá, Panamá.

Correspondencia: Tomás Caballero / **Email:** tomascaballero2784@gmail.com

Recibido: 22 de octubre de 2024

Aceptado: 15 de julio de 2025

Publicado: 30 de agosto de 2025

Palabras clave: Aspergilosis, Aspergillus, voriconazol, galactomanano.

Keywords: Aspergillosis, Aspergillus, voriconazole, galactomannan.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se solicitó el consentimiento informado a los participantes. Los autores declaran que se cumplieron las normas institucionales de ética.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para este trabajo.

Reproducción: Para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: Los datos crudos podrán ser compartidos a solicitud al autor corresponsal.

DOI:
10.37980/im.journal.rspp.20252466

Disponible en:

LatinIndex

LILACS

Revistas Médicas

Resumen

La aspergilosis pulmonar es una enfermedad infecciosa cuya presentación clínica suele incluir síntomas respiratorios, aunque con frecuencia estos son inespecíficos. Se asocia en un alto porcentaje a pacientes inmunocomprometidos como aquellos bajo tratamiento con quimioterapia, receptores de trasplante alogénico, en corticoterapia prolongada, con síndromes de inmunodeficiencia o con neutropenia severa, por lo que su sospecha clínica debe considerarse dentro del contexto de infecciones oportunistas. La forma invasiva de la enfermedad es significativamente más agresiva que otras variantes, como la aspergilosis broncopulmonar alérgica o el aspergiloma. Dentro de las presentaciones clínicas, destaca la aspergilosis pulmonar invasiva subaguda como una de las más graves. El diagnóstico temprano, basado en criterios de huésped y en evidencia histopatológica del hongo, permite iniciar de manera oportuna la terapia antifúngica, lo que resulta fundamental para mejorar el pronóstico. El gold standard diagnóstico para aspergilosis invasiva es la visualización de hifas o cultivo positivo de *Aspergillus* spp. en tejido afectado. Sin embargo, debido a la dificultad de obtener biopsias, se recomiendan pruebas no invasivas como el galactomanano en suero o BAL, y PCR en lavado broncoalveolar (LAB) en pacientes inmunocomprometidos. Esta revisión describe el caso de un paciente atendido en la Sala de Hospitalización de Medicina del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, en la República de Panamá, entre los meses de febrero y junio del año 2024.

Abstract

Pulmonary aspergillosis is an infectious disease whose clinical presentation often includes respiratory symptoms, although these are frequently nonspecific. It is highly associated with immunocompromised patients, such as those undergoing chemotherapy, recipients of allogeneic transplants, individuals on prolonged corticosteroid therapy, or those with immunodeficiency syndromes or severe neutropenia. Therefore, clinical suspicion should be considered within the context of opportunistic infections. The invasive form of the disease is significantly more aggressive than other variants, such as allergic bronchopulmonary aspergillosis or aspergilloma. Among the clinical presentations, subacute invasive pulmonary aspergillosis stands out as one of the most severe. Early diagnosis, based on host criteria and histopathological evidence of the fungus, allows timely initiation of antifungal therapy, which is essential to improve prognosis. The diagnostic gold standard for invasive aspergillosis is the visualization of hyphae or a positive culture for *Aspergillus* spp. in affected tissue. However, due to the difficulty in obtaining biopsies, non-invasive tests such as serum or bronchoalveolar lavage (BAL) galactomannan and PCR in BAL are recommended, especially in immunocompromised patients. This report describes the case of a patient admitted to the Internal Medicine Ward of the Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, in the Republic of Panama, between February and June 2024.

INTRODUCCIÓN

La aspergilosis es una infección causada por hongos del género *Aspergillus*, que incluye más de 250 especies, siendo *Aspergillus fumigatus* el más frecuentemente implicado, responsable de aproximadamente el 57 % de los casos reportados.

Se trata de un hongo filamentoso ubicuo, presente en el suelo, materia orgánica en descomposición y ambientes húmedos. La transmisión ocurre principalmente por inhalación de esporas, lo que puede inducir una respuesta inflamatoria mediada por los sistemas inmunitarios innato y adaptativo del huésped [1].

En individuos inmunocomprometidos, el hongo puede invadir los tejidos pulmonares y diseminarse a través de vasos sanguíneos, provocando infartos y necrosis tisular. La aspergilosis invasiva se asocia a una alta mortalidad, superior al 60 % en pacientes de alto riesgo.

En la población pediátrica, aunque la aspergilosis invasiva es poco frecuente, su incidencia ha aumentado en los últimos años, especialmente en pacientes con enfermedades hematológicas malignas, neutropenia prolongada, receptores de trasplantes hematopoyéticos o de órganos sólidos, y aquellos bajo tratamiento inmunosupresor.

El cuadro clínico en niños suele ser inespecífico, incluyendo fiebre persistente, dolor torácico, tos, disnea, hemoptisis e inapetencia, lo cual puede dificultar el diagnóstico oportuno.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, en edad escolar, con antecedente personal patológico de síndrome de Papillon-Lefèvre. Consulta por cuadro clínico de 10 días de evolución caracterizado por tos seca no emetizante, no cianótica, rinorrea hialina y fiebre no cuantificada. Fue previamente atendido en consulta ambulatoria, donde recibió tratamiento antibiótico por vía oral sin mejoría clínica.

Posteriormente, desarrolló distensión abdominal e hipocratismo digital, motivo por el cual fue referido desde el Centro de Salud de Cerro Azul a nuestra institución, ante la presencia de hipoventilación en el campo pulmonar derecho.

A su ingreso al cuarto de urgencias (19/2/24) se evidenció palidez generalizada, tiraje subcostal e intercostal, y a la auscultación pulmonar, ausencia de entrada de aire en la base pulmonar derecha.

Se observaron además múltiples abscesos cutáneos en región occipital, inguinal y costal derecha a nivel de la línea media axilar, así como hiperqueratosis palmoplantar (Figura 1).

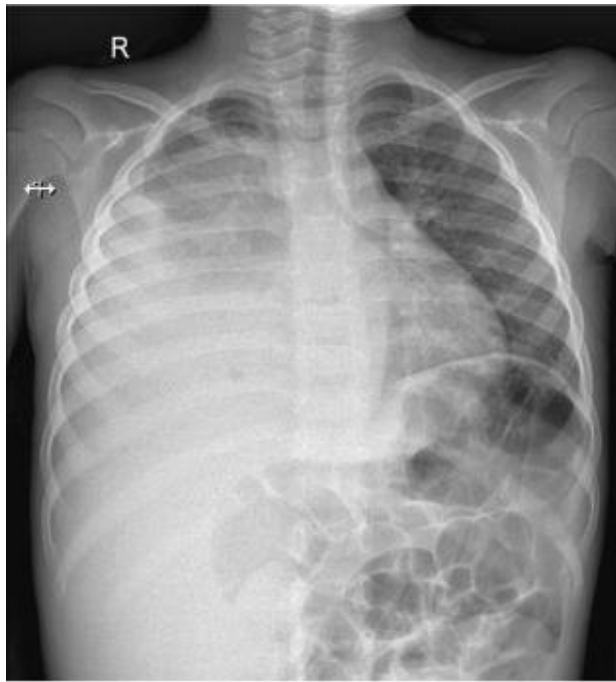
Se solicitaron estudios paraclínicos, destacando leucocitosis (25,200/ μ L), trombocitosis reactiva (759,000/ μ L) y proteína C reactiva elevada (>16 mg/dL), compatibles con proceso infeccioso. La radiografía de tórax reveló radiopacidad casi total del hemitórax derecho sin desplazamiento de la vía aérea (Figura 2).

Se solicitó valoración por Infectología, quienes indicaron inicio de cobertura antibiótica de amplio espectro con clindamicina y cefotaxima.

Figura 1. Absceso costal derecho en línea media axilar con drenaje espontáneo.



Figura 2. Consolidado bilateral, con radiopacidad de hemitórax derecho sin desplazamiento de la línea media.



El ultrasonido torácico evidenció imagen en el lóbulo inferior derecho con desplazamiento caudal del diafragma, sin poder definir si correspondía a neumonía o masa pulmonar. Se observó además escasa cantidad de líquido pleural subpulmonar derecho y una colección heterogénea, espesa, con burbujas de aire (7.8 cc) localizada en tejidos blandos, con trayecto fistuloso hacia piel.

Se complementó el estudio con tomografía contrastada de tórax, que mostró absceso pulmonar de 12.6 × 10.6 × 13.5 cm en lóbulo medio e inferior derecho, con extensión extratorácica a través del espacio T6–T8 y comunicación con la cavidad por un defecto herniario diafragmático anteromedial. Fue valorado por el servicio de Neumología, quienes ya conocían al paciente, recomendando toma de tres muestras de esputo inducido para tinciones de KOH, bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), Gram y cultivo.

Durante la primera broncoscopía flexible (27/2/24) se evidenció secreción mucopurulenta abundante y una tumoración endobronquial a nivel del bronquio principal derecho, de la cual se tomaron muestras.

Se inició tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 mg/kg/día) ante la sospecha de proceso inflamatorio. Los cultivos de las secreciones reportaron *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, por lo que se ajustó el esquema antibiótico a ampicilina-sulbactam, suspendiendo cefotaxima.

Ante la imposibilidad de visualizar adecuadamente el bronquio principal derecho, se programó una segunda broncoscopía (26/3/24) tras reducción del tamaño de la tumoración, lo que permitió el paso del broncoscopio. Se constató persistencia de supuración mucopurulenta con disminución del volumen de la masa endobronquial.

En cuanto a los estudios de imagen la radiografía de tórax control se evidenciaba mejoría de los infiltrados alveolares en lóbulo superior izquierdo y derecho, con persistencia de opacidad basal derecha. Paraclínicos con disminución de leucocitos de 30,000 μ L (1/4/24) a 16,400 μ L (27/3/24) con neutrófilos 46.5%, linfocitos 36.2%, además de descenso del PCR de >16 mg/dl a 4.65 mg/dl.

Durante el abordaje diagnóstico, se consideró la inmunosupresión del paciente como un criterio fundamental para la sospecha de infección por un organismo oportunista. A pesar de que las imágenes radiológicas no mostraban hallazgos clásicos como el signo del halo o del semiluna, y los hallazgos histopatológicos no evidenciaban visualización de hifas, el contexto clínico y la persistencia de síntomas justificaron la realización de una broncoscopía diagnóstica.

La patología de la tumoración endobronquial (26/3/24) reportó mucosa respiratoria con cambios reactivos asociado a tejido de granulación, no se identificó microorganismos (PAS, gamori, Gram).

Para la segunda broncoscopía flexible y rígida, se obtuvieron muestras bronquiales para tinciones, cultivo y pruebas específicas, incluyendo la determinación de antígeno por galactomanano mediante lavado broncoalveolar, recibiendo (8/4/24) resultado positivo 1.75 col. (0 - 0.5 col). Se inició tratamiento antifúngico dirigido con voriconazol a dosis de 9 mg/kg

cada 12 horas. La mejoría clínica se vio acompañada de los estudios de imagen, observándose en control radiográfico de tórax (22/5/24) escaso infiltrado alveolar así como disminución de la opacidad a nivel costofrénico derecho. El paciente recibió dos meses de tratamiento intrahospitalario para garantizar adherencia terapéutica.

El diagnóstico de aspergilosis invasiva se sustentó en el cumplimiento de los criterios establecidos para esta entidad: presencia de clínica compatible (síntomas respiratorios persistentes y hallazgos inflamatorios), condición de huésped inmunocomprometido (síndrome de Papillon-Lefèvre con antecedentes infecciosos frecuentes) y resultado positivo en pruebas microbiológicas (cultivo y galactomanano en BAL).

Durante el seguimiento luego de 1 mes de manejo con corticoide sistémico, completar cobertura antibiótica y 6ta semana de tratamiento con voriconazol, se realizó una tercera broncoscopia flexible (21/5/24), evidenciando marcada disminución del tamaño tumoral con persistencia de secreción purulenta de predominio en el lóbulo superior derecho. Clínicamente, el paciente mostró franca mejoría, con reducción de más del 70 % de la radiopacidad pulmonar en estudios radiográficos, además del cierre completo de los drenajes cutáneos secundarios a abscesos.

DISCUSIÓN

La aspergilosis es una micosis oportunista causada por especies del género *Aspergillus*, siendo *A. fumigatus* responsable de más del 75 % de los casos de aspergilosis invasiva (AI) en humanos [11]. Este hongo es ubicuo en la naturaleza y su principal vía de transmisión es la inhalación de conidios, que pueden alcanzar los alvéolos y desencadenar una respuesta inmune mediada por macrófagos alveolares y neutrófilos [12]. La gravedad de la infección depende fundamentalmente del estado inmunológico del huésped.

En población pediátrica, los casos de AI son poco frecuentes, pero su incidencia está en aumento en

pacientes con inmunosupresión severa, como los portadores de neoplasias hematológicas, trasplantes, o en tratamiento prolongado con esteroides [13]. En este caso particular, el paciente presentaba síndrome de Papillon Lefèvre (SPL), una condición genética caracterizada por disfunción neutrofílica que predispone a infecciones recurrentes, incluyendo micosis invasivas [14].

El cuadro clínico de AI pulmonar suele ser inespecífico, simulando neumonías bacterianas comunes: fiebre, tos, disnea, dolor pleurítico e incluso hemoptisis. Esta similitud clínica con otras infecciones respiratorias agudas plantea un importante desafío diagnóstico, particularmente en niños, quienes frecuentemente no desarrollan los patrones imagenológicos clásicos descritos en adultos, como el “signo de halo” o el “signo de semiluna” en la tomografía de tórax [15,16].

En el diagnóstico diferencial de AI pulmonar deben incluirse otras infecciones invasivas como la tuberculosis, nocardiosis, histoplasmosis y neumonía necrotizante de etiología bacteriana. En regiones endémicas, la tuberculosis pulmonar representa un reto aún mayor debido a la superposición clínica y radiológica. A diferencia de los adultos, en pacientes pediátricos los hallazgos imagenológicos pueden ser atípicos o tardíos, lo que retrasa el inicio del tratamiento antifúngico adecuado [17].

En este contexto, el diagnóstico debe apoyarse en criterios definidos por el EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer) /MSGERC (Consortio del Grupo de Estudio de Micosis para la Educación y la Investigación), que consideran tres pilares: 1) condición de huésped inmunocomprometido, 2) hallazgos clínicos y radiológicos sugestivos, y 3) evidencia microbiológica [18].

En nuestro paciente, la inmunosupresión por SPL, el cuadro clínico progresivo con hipoxia y abscesos pulmonares, junto con el resultado positivo del antígeno de galactomanano en lavado broncoalveolar (LBA), permitieron establecer un diagnóstico probable.

La detección de galactomanano un polisacárido de la pared celular de *Aspergillus* ha demostrado ser una herramienta clave para el diagnóstico temprano. En estudios recientes, la sensibilidad y especificidad del galactomanano en BAL alcanzan el 92 % y 94 %, respectivamente, siendo superior a la del suero en pacientes pediátricos [19,20]. En nuestro caso, el resultado positivo en BAL mediante PCR y ELISA contribuyó significativamente al diagnóstico, en ausencia de hallazgos histopatológicos o cultivo positivo.

Cabe destacar que falsos positivos pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con antibióticos como piperacilina-tazobactam o con mucositis intestinal, lo que debe considerarse al interpretar los resultados [21].

El voriconazol es el antifúngico de primera elección en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Es un triazol de segunda generación que actúa inhibiendo la síntesis del ergosterol en la membrana celular fúngica, con excelente biodisponibilidad oral y penetración pulmonar. En pacientes pediátricos, su uso ha demostrado eficacia clínica significativa, aunque está asociado a efectos adversos no despreciables, como alteraciones visuales (fotofobia, visión borrosa, dislalias de color), hepatotoxicidad, exantemas y, en casos prolongados, efectos neuropsiquiátricos leves [22,23]. En recién nacidos y lactantes menores, su seguridad no está completamente establecida, por lo que se prefiere anfotericina B en estos casos.

La duración estándar del tratamiento con voriconazol oscila entre 6 y 12 semanas, según las guías de la IDSA (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América) y la ESCMID (Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas), dependiendo de factores como la severidad de la enfermedad, la respuesta clínica, la reversión de la inmunosupresión subyacente y la resolución de las lesiones imagenológicas [24].

En el caso presentado, el paciente mostró una respuesta clínica y radiográfica favorable precoz, con

reducción significativa de la radiopacidad pulmonar (>70 %) y cierre de fístulas cutáneas abscedadas tras ocho semanas de tratamiento, lo que sugiere una respuesta inmunológica efectiva y adecuada penetración del antifúngico al foco infeccioso. Esta evolución favorable podría indicar que una duración del tratamiento más cercana al límite inferior del rango (6 semanas) sería suficiente en pacientes con respuesta rápida y sin complicaciones, aunque siempre debe individualizarse en función del estado inmunológico del paciente y el seguimiento imagenológico. La monitorización estrecha de los niveles plasmáticos de voriconazol puede ser útil para ajustar dosis, minimizar toxicidad y garantizar eficacia terapéutica [24].

Este caso destaca la importancia de mantener un alto índice de sospecha clínica en pacientes inmunocomprometidos, incluso ante hallazgos imagenológicos atípicos, y subraya el rol del galactomanano en LBA como herramienta diagnóstica de alto rendimiento en la población pediátrica. Comparado con la literatura actual, los hallazgos clínicos y microbiológicos coinciden con lo reportado en estudios multicéntricos, como el de Steinbach et al., donde se evidenció que el diagnóstico precoz basado en biomarcadores mejora significativamente la supervivencia [25].

CONCLUSIÓN

La aspergilosis pulmonar es una entidad poco común en pacientes pediátricos inmunocompetentes, pero debe incluirse en el diagnóstico diferencial en todo paciente con evolución clínica desfavorable pese a tratamiento antibiótico convencional. Su presentación clínica suele ser inespecífica fiebre persistente, tos y disnea, y en estudios radiológicos puede simular otras infecciones, como tuberculosis, altamente prevalente en nuestra región.

En este caso, la sospecha inicial de infección por micobacterias fue descartada mediante tres muestras seriadas de esputo inducido para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), todas negativas, lo que obligó a considerar etiologías fúngicas.

En población pediátrica, la ausencia de hallazgos radiográficos típicos descritos en adultos como cavitaciones o el signo del halo no excluye el diagnóstico de aspergilosis invasiva, por lo que es fundamental mantener un alto índice de sospecha clínica, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. El antígeno galactomanano, componente de la pared celular de *Aspergillus*, ha demostrado ser una herramienta diagnóstica altamente sensible y específica, particularmente cuando se obtiene mediante lavado broncoalveolar.

El tratamiento antifúngico con voriconazol constituye la terapia de elección. En este paciente, la instauración temprana del antifúngico resultó en una rápida mejoría clínica y radiológica observada desde la tercera semana, lo cual permitió reevaluar la duración del tratamiento en función de la respuesta individual. La broncoscopia realizada a las seis semanas evidenció disminución significativa de secreciones mucopurulentas, corroborando la efectividad del manejo y respaldando una duración terapéutica ajustada a la evolución clínica y microbiológica del caso.

REFERENCIAS

- [1] Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Red Book. 32nd ed. Illinois. American Academy of Pediatrics. 2021-2024; 211-215.
- [2] Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2012; 30(4): 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.12.005>
- [3] Planchet J, García R, González Z, et al. Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente pediátrico. Rev Digit Postgrado. 2021;10(3): e324. doi: 10.37910/RDP.2021.10.3.e324
- [4] Patterson TF. (Fecha de la última actualización: 08 de agosto de 2022). Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis. En Kauffman CA(Ed.), UpToDate. Recuperado de https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis?search=aspergilosis&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H6
- [5] Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev. 2011 Sep 1;20(121):156-74. doi: 10.1183/09059180.00001011. PMID: 21881144; PMCID: PMC9584108.
- [6] Arenas, Atlas, diagnóstico y tratamiento, 6, McGraw Hill, CD de Mexico, 2015, Capítulo 69.
- [7] Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Sep 1;200(5):535-550. doi: 10.1164/rccm.201906-1185ST.
- [8] Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, et al, British Society for Medical Mycology. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. Lancet Infect Dis. 2015 Apr;15(4):461-74. doi: 10.1016/S1473.3099(15)70006-X. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25771341.
- [9] Lamoth F, Calandra T. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment. Eur Respir Rev. 2022 Nov 29;31(166):220114. doi: 10.1183/16000617.0114-2022. PMID: 36450372; PMCID: PMC9724826.
- [10] American Academy of Pediatrics. 28th ed. Illinois. American Academy of Pediatrics. 2022; 146-147.
- [11] Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev. 1999;12(2):310-50.
- [12] Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. Clin Microbiol Rev. 2009;22(3):447-65.
- [13] Lehrnbecher T, et al. Invasive fungal infections in pediatric patients treated for cancer and hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(3):424-9.
- [14] Hart TC, et al. Mutation spectrum of cathepsin C gene in Papillon-Lefèvre syndrome. J Med Genet. 2000;37(12):881-7.
- [15] Koo HJ, et al. Pulmonary aspergillosis: Imaging findings with histopathologic correlations. Clin Imaging. 2017;42:1-8.
- [16] Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 1998;26(4):781-803.
- [17] Hope WW, et al. The pathogenesis and diagnosis of invasive fungal infections in children. Curr Opin Infect Dis. 2012;25(6):658-64.
- [18] Donnelly JP, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1367-76.
- [19] Schauwvlieghe A, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(4):524-7.
- [20] Hammarström H, et al. Comparison of Galactomanan Detection and *Aspergillus* PCR in BAL Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Pediatric Patients. J Clin Microbiol. 2019;57(4):e02184-18.
- [21] Mercier T, et al. Galactomannan, a Surrogate Marker for Outcome in Invasive Aspergillosis: Finally Coming of Age? Front Microbiol. 2018;9:2766.
- [22] Walsh TJ, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis: clinical efficacy and safety. Clin Infect Dis. 2002;34(5):563-571.

- [23] Park WB, et al. Efficacy and safety of voriconazole in pediatric patients with invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3187–3192.
- [24] Patterson TF, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the IDSA. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1–e60.
- [25] Steinbach WJ, et al. Prospective Aspergillus galactomannan antigen testing in pediatric patients with hematologic malignancies. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(6):558–64.