

## ASPERGILOZA INVAZIVĂ LA UN PACIENT CU LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ

### INVASIVE ASPERGILLOSIS IN A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Şef lucr. dr. *Voda Daniela*<sup>1,2</sup>, dr. *Spirea Dana*<sup>2</sup>, dr. *Otelea Carmen*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină, Univ. Transilvania Braşov,

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Copii Braşov

Autor corespondent: *Daniela Vodă*, email: danavoda@yahoo.com

#### Abstract:

Invasive aspergillosis is a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised children. We present a case of nine year old boy admitted in Children Hospital Brasov with acute lymphoblastic leukaemia with B cells, which developed one month after beginning chemotherapy, severe neutropenia and cough, haemoptysis, dyspnoea, chest pain, back pain and pyuria. Imagistic evaluation revealed pulmonary abscess, kidney abscess, spondylodiscitis L1-L2 with paravertebral abscess. Serologic test showed high titters of aspergillus antibody. The case was interpreted as pulmonary invasive aspergillosis with renal and vertebral dissemination. This boy was treated a period of seven month with complex antifungal therapy (intravenous and oral) in association with multiple scheme of antibiotherapy. The evolution was difficult, but favourable, with stopped chemotherapy and remission systemic fungal infection. Chemotherapy was reintroduced after 5 months with complete remission of the underlying disease.

**Key-words:** *acute lymphoblastic leukaemia, severe neutropenia, invasive aspergillosis*

#### 1. Introducere

Aspergiloza invazivă este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la copiii imunocompromiși cu neutropenie severă postchimioterapie. [1] Introducerea testelor serologice neinvazive (detectarea antigenului aspergillus în ser - testul galactomanan), combinate cu terapia antifungică complexă au determinat scăderea ratei de mortalitate în aspergiloza invazivă. [6, 9, 13] Simptomele sunt nespecifice în aspergiloza pulmonară invazivă și mimează bronhopneumonia: tuse, dispnee, durere toracică, hemoptizia, febra neresponsivă la antibiotice. La CT torace apar infiltrate pulmonare noi cu semnul haloului pozitiv [3, 8]. Infecția cu aspergillus diseminează pe cale hematogenă în alte organe: SNC, rinichi, ficat, piele, os. [6, 11]

Ghidurile actuale de tratament cuprind un spectru larg de antifungice, dintre care cele mai utilizate în aspergiloza invazivă sunt voriconazolul și amfotericina B. [4, 10, 12, 14]

#### 2. Caz clinic

Prezentăm cazul unui băiat V.B., 9 ani 3 luni din mediu rural internat în Spitalul Clinic de Copii Braşov în 01.11.2013 pentru febră, tuse spastică,

fatigabilitate, apetit diminuat. Din AHC: tatăl deces prin accident tren, mama: 30 ani însărcinată în luna a 8-a, 2 frați și o soră sănătoși. Din APP reținem la 3 ani traumatism testicular, la 4 ani traumatism cranio-cerebral prin cădere de pe leagăn.

#### Istoricul bolii:

Debut afirmativ cu o săptămână înaintea internării cu tuse, astenie, inapetență, paloare progresivă.

#### Examenul obiectiv la internare:

- stare generală mediocră, afebril,
- greutatea la internare=24,5 kg
- somnolență, fatigabilitate
- tegumente palide cu echimoze la nivelul obrazului și a membrelor inferioare
- micropolidenopatie generalizată la nivel regiunilor supraclavicular, axilar, latero-cervical, inghinal, bilateral (ggl.1/1 cm, nedureroși, neaderenți de planurile subiacente)
- pulmonar: murmur vezicular prezent bilateral, rare raluri bronșice
- cardiovascular: AV=100/min, suflu sistolic gr II/6
- hepatomegalie (ficat la 5 cm sub rebord)
- splenomegalie gigantă până la fosa iliacă stângă

**Investigații paraclinice la internare:**

- leucocitoză marcată cu limfocitoză și limfoblaști 70% (leucocite= 58 390/mm<sup>3</sup>),
- anemie severă normocromă, macrocitară (hematii=820.000/mm<sup>3</sup>, Hgb=2,7g/dl)
- trombocitopenie marcată (Tr= 5.000/mm<sup>3</sup>)
- sindrom inflamator marcat (VSH=130mm/1h),
- LDH=1445 U, acid uric=6,7 mg/dl
- Radiografie pulmonară normală

**05.11.2014 Aspirat medular cu**

- Imunofenotipare: 1,7% granulocite, - 16% limfocite, 0,4% limfocite B cCD79a+CD20+, 2,7% limfocite T cCD3+CD7+, 10% celule NK CD19-CD3-, 83% precursori CD45lowSSClow/mediu cu expresia intracitoplasmatica cCD79a+cCD3-CMPO- și de suprafață CD34-CD19+CD10+CD38+CD7-CD20-CD33+CD117-, Infiltrate cu 83% limfoblaști de linie B de tip pro B, cu expresia antigenului CALLA (CD10) și cu coexpresie de markeri mieloizi
- Concluzie - Leucemie acută limfoblastică cu precursori B forma comună, cu coexpresie de markeri mieloizi

**Diagnostic final**

Leucemie acuta limfoblastică cu celule B forma cu risc intermediar.

**Evoluție și Tratament**

Din 05.11.2013 (ziua 1) a fost inițiat protocolul ALL IC- BFM 2002. În ziua 8-a: leucocite 15000/mm<sup>3</sup>, cu absența blaștilor în sângele periferic. Ziua 33 (09.12.2013) - remisie completă dar cu leucopenie cu neutropenie severă (L=900/mm<sup>3</sup>), cu absența blaștilor la aspiratul osteomedular. (Fig. 1)

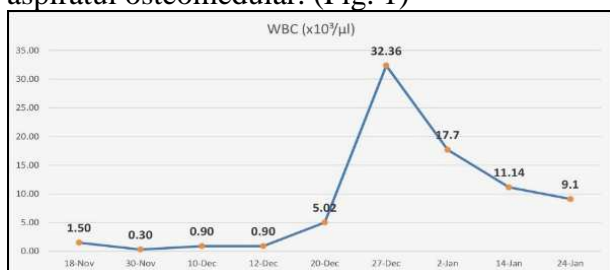


Fig. 1 - Evoluția numărului de leucocite

De asemenea în ziua 33 a protocolului citostatic a dezvoltat tulburări de mers interpretate în cadrul neuropatiei periferice secundare tratamentului cu Vincristină.

În ziua 35 (11.12.2013), pe fondul imunosupresiei cu neutropenie severă a prezentat febră, dureri retrosternale, tuse cu hemoptizie. Radiografia pulmonară a evidențiat opacitate cu

caracter alveolar în lobul superior stâng, interpretată inițial ca abces pulmonar stâng (Fig.2)

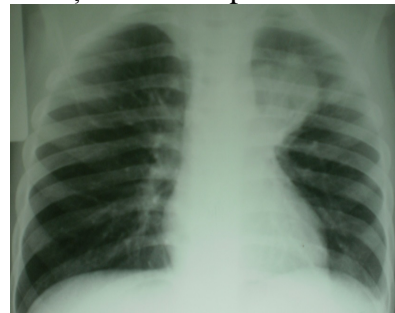


Fig. 2- Radiografie pulmonară 11.12. 2013- ziua 35, după 1 lună de chimioterapie - opacitate lob superior stâng

Din ziua 36 a protocolului s-a sistat chimioterapia. S-a inițiat tratament antiinfecțios complex (12.12.2013-08.01.2014): Meronem + Vancomicina + Ciprinol iv 21 zile; Biseptol oral 10 mg/kg/zi; Fluconazol iv, apoi Voriconazol iv 5 zile, 200 mg la 12 ore; Itraconazol oral 40 zile, 200 mg/zi, (26.12-06.02.2014); Aciclovir oral, Imunoglobuline iv. Investigațiile bacteriologice: hemocultură, urocultură, exsudat nazal, faringian, SLT negative, însămânțări pentru Candida negative.

Pacientul a continuat să prezinte pusee febrile intermitente, tuse spastică rară, ineficientă, fără hemoptizie, valori normale ale saturației O<sub>2</sub>. În această perioadă s-a menținut și sindromul inflamator marcat. (Fig.3)



Fig.3- Evoluția VSH

În 06.01.2014 s-a efectuat CT (computer-tomograf) torace cu substanță de contrast care a evidențiat opacitate în fereastra mediastinală cu periferia vascularizată, iar central zone devitalizate și dimensiuni 42/29 mm. Fig.5



Fig.4 CT torace I- 06.01.2014

S-au luat în discuție următoarele diagnostice diferențiale:

1. Abces pulmonar
2. Tuberculoza pulmonara
3. Aspergiloza pulmonară invazivă

S-a efectuat IDR 5 U PPD care a fost negativă și consult pneumoftiziologie (copilul provine dintr-un focar tuberculos vechi cunoscut). Examen B.K. din sputa indusă (citologie, cultură) a fost negativ.

De asemenea s-au efectuat culturi pentru aspergillus din sputa, lavaj bronhoalveolar care au fost negative.

În perioada 24.01-11.02.2014 a prezentat dureri severe la nivelul regiunii lombare stângi, cu iradiere spre membrul inferior stâng, imposibilitatea mersului și a susținerii poziției de ortostatism și șezând. Nu a mai prezentat tuse, dar cu murmur vezicular diminuat în 1/3 superioară hemitorace stâng. Examenele de urină repetate cu piurie, dar uroculturi negative, cultură pentru Aspergillus negativă. Ecografia abdominală efectuată în 04.02.2014: formațiune rotund-ovalară la nivelul rinichiului stâng, ax lung 4 cm, centru hiperecogen și periferia hipocogenă, concluzie abces renal stâng.

În perioada 24.01.-11.12.2014 a primit tratament cu Ciprinol oral, Clindamicina oral, Itraconazol oral, Biseptol oral, Ceftriaxone și Gentamicina iv; terapia durerii cu miorelaxante (Baclofen), Tramadol, asociat cu antiinflamatorii nesteroidiene, kinetoterapie și masaj.

În 07.02.2014 a efectuat al doilea CT torace cu substanță de contrast care a evidențiat reducerea în dimensiuni a opacității de la nivelul lobului superior stâng 34/25 mm (06.01 : 42/29 mm). Fig.5



Fig.5 CT torace II-07.02.2014

În 07.02.2014 a efectuat și CT abdominal cu substanța de contrast care a evidențiat un proces înlocuitor de spațiu la nivelul valvei renale anterioare stângi, care a fost interpretat ca și abces renal stâng (41/26 mm). Reconstrucția multiplanară în plan frontal a decelat leziuni de platou vertebral L1, L2 (spondilodiscita) și infiltrare psoas stâng. (Fig.6)

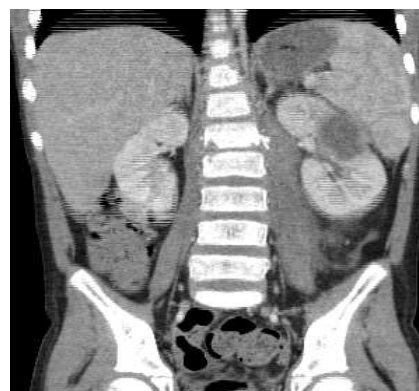


Fig.6- CT abdominal - abces renal stâng

Examenul RMN de coloană lombară efectuat în 11.02.2014 a confirmat spondilodiscita L1-L2 și abcesul renal, paravertebral stâng. Fig.7

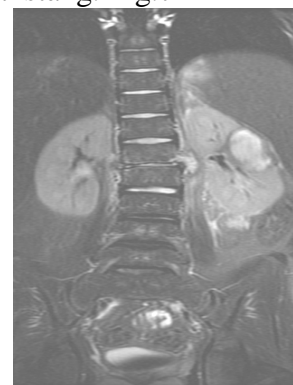


Fig.7 RMN coloana lombara I- abces renal și paravertebral stâng, spondilodiscita L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>

În 04.02.2014 (la 5 săptămâni de la apariția opacității în lobul pulmonar stâng și tratament antifungic) s-a efectuat determinare serologică antigen Aspergillus (testul galactomannan - metoda imunoenzimatică) negativ; determinare serologică anticorpi antiAspergillus Fumigatus: 1/320 (titru mărit) valori normale: mai mic de 1/80

Pe baza datelor clinice și paraclinice diagnosticul final a fost de: **aspergiloza invazivă** cu afectare:

- pulmonară
- renală
- vertebrală

Din 11.02.2014 a primit tratament antifungic specific cu Voriconazol intravenos 400mg/zi, 30 zile, Ciprinol intravenos 14 zile, Clindamicina oral, 14 zile. Evoluția clinică a fost dificilă în continuare, cu pusee febrile intermitente, ameliorarea discretă a simptomatologiei dureroase de la nivelul regiunii lombare și

coloanei vertebrale, mers dificil, fără sprijin. S-a efectuat o reevaluare RMN coloană lombară, la o lună de la prima evaluare, care a evidențiat neregularități de platou vertebral, tasări vertebrale și extinderea colecțiilor fluide paravertebrale și spre dreapta, extinderea în dimensiuni a leziunii de la nivelul RS cu extensie perirenală și amprentarea splinei. (Fig.8)



Fig. 8 RMN coloana lombara II- extinderea abcesului renal

În urma evaluării imagistice s-au luat în discuție:

- rezistența la Voriconazol
- prezența unei alte infecții fungice sistemice - mucormicoza cu absența afectării sinusale
- infecția sistemică cu micobacterii atipice

S-au introdus în tratament: Amfotericina B intravenos, 100 mg/zi, 20 zile în paralel cu Tazocin și Targocid i.v. 14 zile, Klacid oral 14 zile. Evoluția a fost favorabilă cu: remisia durerilor de la nivelul coloanei vertebrale, reducerea progresivă în dimensiuni a opacității de lob superior stâng, leziunile de la nivelul corpilor vertebrali L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> în remisie, abces renal în curs de reepitelizare.

Din 22.04. s-a reluat tratamentul cu Voriconazol oral 400 mg/zi, 3 luni, asociat cu Ciprinol oral 500 mg/zi.

La acest pacient s-a administrat terapie antifungică multiplă, intensivă, consecutivă (intravenos/oral) și de lungă durată (7 luni: 5 luni până la reluarea chimioterapiei + 2 luni ulterior) (Fig.9)

	Dec	Ian	Feb	Mar	Apr	Mai	Iun	Iul
Fluconazol								
Itraconazol								
Voriconazol								
Amfotericina								

Fig. 9-Terapie antifungică

În mai 2014, după 5 luni de la întreruperea chimioterapiei, s-a repetat puncția medulară care a evidențiat recădere, cu prezența de 20% blaști în măduva osoasă, dar cu hemoleucograma cu valori normale, examen sumar urină normal. Se reia chimioterapia cu ziua 36 a protocolului I, IC ALL 2002; în ziua 60 a protocolului I pacientul a dezvoltat aplazie medulară severă care a necesitat tratament suportiv și continuarea profilaxiei cu Voriconazol oral.

### Discuții

Aspergiloza invazivă se clasifică în:

1. dovedită prin examen histopatologic și culturi pozitive obținute prin biopsia țesutului lezat,
2. probabila asociere a cel puțin unui factor gazdă (neutropenie severă sub 500/mm<sup>3</sup> persistentă peste 10 zile, febră persistentă peste 96 ore sub antibioterapie, corticoterapie prelungită peste 3 săptămâni, transplant medular allogen) cu prezența criteriilor clinice majore – infiltrate pulmonare noi evidențiate la CT (halo sign, air crescent sign, cavitare cu semne de consolidare), criterii clinice minore (tuse, hemoptizie, junghi toracic, dispnee) și criterii microbiologice (culturi pozitive pentru Aspergillus din spută sau lichidul bronhoalveolar, determinarea antigenului Aspergillus din lichidul bronhoalveolar, LCR, sânge);
3. posibila prezență cel puțin a unui factor gazdă asociat cu teste microbiologice pozitive sau criterii clinice majore/minore. [3, 6, 9]

Cazul prezentat de noi a fost încadrat inițial ca și aspergiloza pulmonară invazivă posibilă cu asocierea la factorii de risc (neutropenie severă, corticoterapie prelungită) a criteriilor clinice (febra prelungită neresponsivă la antibiotice, tuse, hemoptizie, CT pulmonar cu opacitate de lob superior stâng cu semne de necroză). După cinci săptămâni de tratament antifungic, testul galactomanan cu determinarea serică a antigenului aspergillus a fost negativ, dar cu creșterea importantă a titrului anticorpilor antiaspergillus, ceea ce a ridicat probleme de interpretare. Ulterior cazul a fost interpretat ca și aspergiloză invazivă diseminată cu afectare pulmonară, renală și vertebrală. Aspergiloza renală primară este foarte rară; apare frecvent la pacienții imunocompromiși prin diseminare hematogenă. [5, 7]

Voriconazolul a fost aprobat ca și tratament inițial al aspergilozei invazive și este considerat tratamentul de elecție pentru cei mai mulți pacienți.

Ca și terapie alternativă se utilizează Amfotericina B, iar pentru cazurile rezistente la Voriconazol, echinocandine sau posaconazol. Tratamentul de continuare se efectuează cu Voriconazol sau Itraconazol oral. Durata terapiei în aspergiloza pulmonară invazivă trebuie individualizată în funcție de răspunsul clinic și radiologic; adesea tratamentul este prelungit de la câteva luni până la peste 1 an. [1, 2, 6, 12] Datele din literatură menționează o durată medie pentru tratamentul cu Voriconazol în aspergiloza invazivă la copil de 184 zile. [1] În cazul nostru durata totală a tratamentului antifungic (intravenos ca terapie intensivă, apoi oral ca și profilaxie secundară) a fost de 210 zile.

Cazul prezentat a ridicat probleme de diagnostic și de tratament, cu necesitatea unei terapii antifungice complexe și prelungite, datorită aspergilozei invazive diseminate, apărute pe fondul unei imunosupresii severe produsă la o lună de la inițierea chimioterapiei pentru leucemie acută limfoblastică.

### Concluzii

1. Pacient cu leucemie acută limfoblastică, care la o lună de la inițierea chimioterapiei dezvoltă tuse, hemoptizie și dureri retrosternale, ulterior dureri lombare și la nivelul coloanei vertebrale, însoțite de mers șchiopătat și piurie persistentă
2. CT torace, abdomen și RMN coloana lombară au evidențiat abces pulmonar, abces renal, spondilodiscita L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> cu abces paravertebral; paraclinic se evidențiază titru crescut de anticorpi anti aspergillus.
3. Cazul a fost interpretat ca o Aspergiloză pulmonară invazivă cu diseminare multiplă: renală și vertebrală
4. S-a administrat terapie antifungică multiplă, intensivă, consecutivă (intravenos/oral) și de lungă durată, la care s-a asociat terapie combinată cu multiple scheme de antibioterapie.
5. Evoluția a fost lentă spre ameliorare și vindecare a infecției fungice sistemice, dar cu necesitatea întreruperii chimioterapiei, apoi cu reluarea acesteia și evoluția ulterioară a cazului spre remisie completă, fără recădere.

### Bibliografie

- [1] Burgos A., Zaoutis T.E., Dvorak C.C., Hoffman J.A., Knapp K.M., Nania J.J., Prasad P., Steinbach

- W., Pediatric Invasive Aspergillosis A multicenter Retrospective Analysis of 139 Contemporary Cases, *Pediatrics* 2008;121:e1286
- [2] Castagnola E., Dalle J.H., Engelhard D., Hope W., Lehmbecher T., Rioldes E., Styczynski J., Earris A., Groll A., ECIL 4- Pediatric Group Consideration for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children, A 4<sup>th</sup> European Conference Infections in Leukaemia, September 8-10, 2011
- [3] Esly H.K., Newman B., Pneumonia in Normal and Immunocompromised Children: An overview and Update, *Radiol Clin n Am* 2011; 49:895-920
- [4] Freifeld A., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M., Ito J., Mullen C.A., Raad I., Rolston K.V. et al, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(4): 56-93
- [5] Gupta K.L., Fungal infections and the kidney, *Indian J. Nephrol* 2001; 11:147-154
- [6] Kousha M., Tadi R., Soubani A., Pulmonary Aspergillosis, A Clinical Review, *Eur Respir Rev* 2011; 20:121,156-174
- [7] Muda Z., Ibrahim H., Abdulrahman E.J., Menon B.S., Zaleha A.M., Talib A., Invasive Aspergillosis in Pediatric Oncology Patients, *Med J Malaysia* 2008; 63(5)
- [8] Ozcelik U., Ersu R.H., Ceyhan M., Kutluk T., Sarialioglu F., Yel L., Uckan D., Camcoiglu Y. et al, Diagnosis and Treatment of Pneumonia in Immunocompromised Children, *Turkish Thoracic Journal* 2009; 10 (4):6-9
- [9] Pfeiffer C.D., Fine J.P., Sofder N., Diagnosis of Invasive Aspergillosis using Galactomannan Assay. A meta analysis, *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:1417-27
- [10] Popescu V., Medicamentele antifungice la copil, *Revista Romana de Pediatrie* 2007; vol LVI, nr. 2
- [11] Shahhosseini N., Khaburi A., Bagheri F., The spectrum of disease caused by *Aspergillus fumigatus*, *Iran J Clin Infect Dis* 2011, vol.6, no.3
- [12] Steinbach W., antifungal Agents in Children, *Pediatr Clin N Am* 2005;52:895-915
- [13] Tanase A., Colita A., Coriu D., Orban C., Barbarii L., Streinu Cercel A., Invasive aspergillosis in hematology malignancies- a disease difficult to diagnose, *Revista Romana de Medicina de Laborator* 2012; 20(1)
- [14] Walsh T., Anaissie E.J., Dennig D.W., Herbrecht R. et al, Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice of the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:327-60