

# Importanța clinică a modulării tratamentului cu Voriconazol în cazul aspergilozei pulmonare invazive pentru două cazuri de leucemie acută mieloblastică

*The outcome of two patients with myeloblastic acute leukemia and invasive pulmonary aspergillosis using clinical adjustment of Voriconazol therapy*

Ana-Maria NEAGU, Ana Maria VLĂDĂREANU, Horia BUMBEA, Diana CÎȘLEANU

Clinica de Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență București

## REZUMAT

**Introducere.** Pacienții cu leucemie acută reprezintă categoria de pacienți cu neoplazii hematologice cu risc mare de dezvoltare a infecțiilor fungice invazive, iar agentul patogen frecvent implicat este *Aspergillus* spp.

**Scop.** Cele două cazuri prezentate își propun ilustrarea importanței individualizării algoritmului de diagnostic și tratament al infecțiilor fungice invazive la pacienții cu leucemie acută pentru obținerea unui răspuns optimal la tratamentul antifungic.

**Material și metodă.** Prezentăm două cazuri de leucemie acută la pacienți tineri, care dezvoltă aspergiloză pulmonară invazivă în cursul perioadei de neutropenie severă postchimioterapie. Diagnosticul se bazează pe criterii clinice, pe probe micologice pozitive, dar mai ales pe criterii imagistice, care au evidențiat aspecte înalt sugestive pentru aspergiloză pulmonară invazivă și astfel au determinat inițierea promptă a tratamentului antifungic.

**Concluzii.** Cele două cazuri ilustrează evoluția favorabilă a pacienților cu leucemie acută și aspergiloză pulmonară invazivă în contextul tratamentului cu Voriconazol inițiat prompt și importanța ajustării dozelor în funcție de evoluția clinică.

**Cuvinte cheie:** aspergiloză pulmonară invazivă, leucemie acută, Voriconazol

## ABSTRACT

**Background.** Patients with acute leukemia are at high risk to develop invasive fungal infections, and *Aspergillus* spp is the most common pathogen.

**Aim.** The two cases that are presented highlight the importance of adjusting the algorithm for diagnosis and treatment of invasive fungal infections in acute leukemia patients according to the particularities of each case in order to obtain an optimal response to the antifungal therapy.

**Methods and results.** We present two cases of acute leukemia in young patients, who develop pulmonary invasive aspergillosis during severe neutropenia following chemotherapy. The diagnosis is clinical,

Adresa de corespondență:

Ana-Maria Neagu, Spitalul Universitar de Urgență București, Splaiul Independenței nr. 169, sector 5, București  
E-mail: dr.amneagu@gmail.com

*microbiological, and especially imagistic, the CT scan revealing images typical for pulmonary invasive aspergillosis and allowing early antifungal therapy.*

**Conclusions.** *The two cases illustrate the favourable outcome of patients with acute leukemia and pulmonary invasive aspergillosis when treated early with Voriconazole and the importance of dose adjusting according to clinical evolution.*

**Keywords:** pulmonary invasive aspergillosis, acute leukemia, Voriconazole

## INTRODUCERE

Leucemiile acute sunt un grup heterogen de neoplazii care afectează celula stem hematopoietică. Pacienții cu neoplazii hematologice prezintă risc înalt de apariție a infecțiilor fungice invazive, iar incidența maximă este în rândul pacienților cu leucemie acută mieloblastică. *Aspergillus spp.* este cel mai frecvent agent patogen, urmat de *Candida spp.* Rata mortalității legate de aspergiloză a scăzut de la 60-70% la aproximativ 40%. (1,2)

Înainte de introducerea tratamentului cu Voriconazol, 70% dintre aspergilozele pulmonare invazive la pacienții cu leucemie acută erau fatale. (3,4)

Aspergiloza pulmonară invazivă este una dintre complicațiile infecțioase cu evoluție severă care survin la pacientul cu leucemie acută și care trebuie diagnosticată și tratată prompt. Tratamentul este adesea empiric sau preemptiv, diagnosticul de certitudine fiind dificil și tardiv. Noi metode de diagnostic, precum testul Galactomannan, 1,3-β-D-glucan și detecția ADN-ului fungic prin PCR pot facilita un diagnostic mai precoce. (5,6)

Factorii legați de gazdă care predispun pacienții la infecții fungice sunt multipli, printre aceștia fiind identificați: imobilizarea, mucozita, antibioterapia, radioterapia, tratamentul imunosupresor, admisia în Unitatea de Terapie Intensivă, malnutriția, transplantul de celule stem hematopoietice. (7)

Neutropenia este prezentă la majoritatea pacienților cu leucemie acută, neutropenia prelungită fiind principalul factor de risc pentru apariția aspergilozei pulmonare invazive la această categorie de pacienți. (8,9)

Rate de supraviețuire îmbunătățite ale pacienților cu leucemie acută și infecție fungică invazivă s-au înregistrat în studii clinice prospective ce au abordat două strategii – inițierea preemptivă a tratamentului antifungic la primul semn de aspergiloză invazivă la examenul computer tomografic și profilaxia antifungică cu Posaconazol. (10-12)

În același timp însă, strategiile aplicate trebuie individualizate, pacienții prezentând comorbidități, având risc de apariție a unei infecții fungice fatale variabil pe parcursul administrării tratamentului specific. Mulți pacienți necesită perioade alternative de intensificare și deescaladare a tratamentului antifungic, depinzând de evoluția infecției și de statusul bolii maligne. (5,13)

## PREZENTAREA CAZURILOR

Prezentăm două cazuri de aspergiloză pulmonară invazivă la pacienți cu leucemie acută diagnosticată și tratați în Clinica de Hematologie a Spitalului Universitar de Urgență București.

### Cazul 1

Pacient tânăr, în vârstă de 31 ani, fără antecedente personale patologice deosebite, diagnosticat în ianuarie 2012 cu leucemie acută mieloblastică AML1/ETO conform clasificării OMS (LAM2 conform clasificării FAB), cu anomalii cromozomiale – variantă a t(8;21), cu gena de fuziune ETO/AML1 pe cromozomul 21 la examenul citogenetic. Examenul molecular evidențiază AML1-ETO t(8;21) pozitiv.

În vederea alotransplantului de celule stem hematopoietice, au fost testați cei 4 frați ai pacientului pentru compatibilitate HLA, însă niciunul nu a fost compatibil.

După stabilirea diagnosticului, s-a inițiat chimioterapia de inducție, după care nu s-a obținut remisiunea completă, aspiratul medular efectuat în luna februarie evidențiind 33% mieloblaști. Astfel, s-a administrat cură de reinducție, obținându-se un posibil răspuns complet, respectiv sub 5% mieloblaști în măduva osoasă.

În decursul lunilor următoare, s-au efectuat două cure de consolidare, după care examenul molecular a relevat prezența bolii minime reziduale. În perioada de aplazie medulară post-chimioterapie survine o perioadă de neutropenie severă prelungită, timp de 7 zile și febră persistentă până la 38,5°C sub antibioticoterapie cu

spectru larg și profilaxie antifungică cu Posaconazol. Clinic, pacientul dezvoltă tuse productivă. Testele microbiologice efectuate, respectiv testul Galactomannan a fost negativ la două determinări, hemoculturile evidențiind sepsis cu *Klebsiella pneumoniae*. Imagistic, radiografia pulmonară a relevat desen pulmonar accentuat interstițial bilateral. Episodul infecțios s-a remis sub tratament antibiotic cu spectru larg timp de 14 zile.

În ciuda continuării căutărilor pentru un donator HLA compatibil, nu s-a găsit niciunul. Astfel, s-a impus continuarea chimioterapiei pentru consolidarea remisiunii complete. La 10 zile după finalizarea chimioterapiei, pacientul devine febril, prezintă tuse productivă și discret junghi toracic drept. La acest moment pacientul prezenta neutropenie severă ( $L=100/mm^3$ ) – agranulocitoză de 4 zile, însoțită de febră persistentă până la  $38^{\circ}C$  de 3 zile sub antibioterapie cu spectru larg și profilaxie cu Posaconazol. Examenul de spută a fost negativ, testele micologice indirecte efectuate au evidențiat test Galactomannan negativ, însă o singură determinare a fost efectuată, hemoculturile au fost, de asemenea, negative. S-a exclus tuberculoza pulmonară. Examenul computer tomografic pulmonar evidențiază trei imagini sugestive pentru micetome, asociind și densificări interstițiale perilezionale cu aspect în „geam mat”, precum și procese de condensare alveolo-interstițială, unele cu formă pseudo-nodulară, altele sistematizate cu bronhogramă aerică prezentă (Fig. 1).

Pe baza suspiciunii clinice și a criteriilor imagistice, s-a inițiat tratament antimicotic preemptiv, cu Voriconazol inițial doză de încărcare, apoi

400 mg/zi. După două săptămâni de tratament, pacientul revine cu hemoptizie în cantitate mică-moderată, imagistica relevând diminuarea în dimensiuni a imaginilor cavitare evidențiate la examinarea precedentă. S-au luat de urgență măsuri de hemostază atât local, cât și sistemic și s-a crescut doza de Voriconazol la 600 mg/zi, considerând evoluția locală ca fiind favorabilă, în ciuda complicației hemoragice. Sub această schemă terapeutică, pacientul a evoluat lent favorabil, fără a repeta hemoptizia. După 12 săptămâni de tratament antifungic, se constată reducerea marcată a leziunilor pulmonare și dispariția leziunilor cu componentă alveolară.

Ulterior, în luna noiembrie a aceluiași an, pacientul a efectuat allotransplant cu celule stem hematopoietice și continuă tratamentul cu Voriconazol 400 mg/zi.

### Cazul 1. Discuții

Sindromul febril are etiologii multiple, este determinat și de alte infecții decât cele fungice: bacteriene, virale, de unele medicamente, apare în perioada de creștere a numărului neutrofilelor după aplazia medulară postchimioterapie. În cazul de față, primul episod infecțios a fost de etiologie bacteriană. Pe de altă parte, antibioterapia cu spectru larg administrată pe perioade lungi de neutropenie febrilă în cursul chimioterapiei de inducție și consolidare favorizează apariția infecțiilor fungice invazive.

Testele micologice indirecte sunt adesea neconcludente în contextul administrării profilaxiei primare antifungice conform ghidurilor în vigoare, precum și al antibioterapiei cu spectru



FIGURA 1. Micetom cu aspect în „geam mat” perilezional

larg, adesea administrată timp îndelungat. Aspectul imagistic computer tomografic al leziunilor pulmonare evidențiază în acest caz leziuni de tip cavitare, situate în lobul superior, mai puțin specifice infecțiilor fungice invazive și punând problema unui diagnostic diferențial cu tuberculoza pulmonară. Totuși, aspectul perilezional în „geam mat” ridică suspiciunea înaltă de aspergiloză pulmonară invazivă, impunând inițierea rapidă a terapiei antifungice și ameliorând net prognosticul pacientului.

## Cazul 2

Pacientă în vârstă de 30 de ani, fără antecedente personale patologice semnificative, diagnosticată în aprilie 2012 cu leucemie acută promielocitară (morfofocitochimic și imunofenotipic) și confirmată prin biologie moleculară (prezența transcriptului PML-RAR).

În următoarele două luni, pacienta a primit tratament cu inductor al diferențierii celulare, respectiv acid all-trans retinoic (ATRA) asociat chimoterapiei de inducție.

În timpul curei de inducție, dezvoltă o complicație frecventă – sindromul de ATRA, care presupune din punct de vedere clinic câștig ponderal (5-6 kg), dispnee ușoară, tuse iritativă, subfebră, precum și mumur vezicular diminuat bazal bilateral. Biologic prezenta leucocitoză ( $L = 64.000/mm^3$ ), iar radiografia pulmonară a evidențiat revărsat pleural drept. S-a administrat tratament specific – corticoterapie Dexametazonă 16 mg/zi, cu evoluție favorabilă, urmată de reducerea treptată a dozelor și întreruperea corticoterapiei două săptămâni mai târziu.

Ulterior, în cursul perioadei de aplazie medulară postchimioterapie, cu neutropenie severă prelungită timp de 14 zile, pacienta a prezentat leziuni de tip mucozită orală și febră înaltă până la  $38,2^{\circ}C$ , timp de 3 zile. S-au efectuat teste microbiologice, hemoculturile fiind negative, exudatul faringian negativ, testul Galactomannan a fost negativ la trei determinări. S-a inițiat antibioterapie cu spectru larg asociată cu antimicotic – Posaconazol și antiviral – Aciclovir injectabil, cu evoluție lent favorabilă.

În continuare pacienta i s-au administrat cure de consolidare, după care examenul molecular efectuat evidențiază remisiune moleculară.

În urma curei de consolidare III, în perioada de aplazie medulară postchimioterapie pacienta a fost diagnosticată cu abces perianal și tratată cu antibioterapie cu spectru larg, asociată cu Metronidazol, antiviral – Aciclovir și profilaxie antimicotică cu Posaconazol, sub care a evoluat

favorabil. În zilele imediat următoare, au apărut tuse productivă, febră, neutropenie severă ( $L = 700/mm^3$ ) cu agranulocitoză, care s-a menținut timp de 20 de zile, sindrom inflamator biologic important (proteina C reactivă = 118 mg/dl). Sindromul febril (până la  $38^{\circ}C$ ) a fost persistent timp de 5 zile sub antibioticoterapie cu spectru larg și Posaconazol. Testele micologice indirecte au fost sugestive pentru aspergiloză invazivă – Galactomannan pozitiv la două determinări, deși hemoculturile au fost negative. Examenul de spută a evidențiat ulterior cultură pozitivă pentru fungi. Imagistica – CT pulmonar – evidențiază arie focalizată de condensare alveolo-interstițială cu aspect pseudonodular localizată la nivelul segmentului ventral al LSD, neomogenă prin prezența în interior a unei mici imagini cavitare de 0,9 cm, perilezional asociind densificări interstițiale cu aspect în „geam mat”, ansamblul lezional ridicând suspiciunea de aspergiloză pulmonară (Fig. 2). S-a exclus tuberculoza pulmonară pe baza quantiferon TB – negativ și a culturilor din spută pentru BK – negative.

Evoluția clinică a pacientei sub tratament antifungic cu Voriconazol inițial doză de încărcare, apoi 400 mg/zi, a fost net favorabilă, pacienta devenind afebrilă în decursul următoarelor 24 de ore. După 12 săptămâni de tratament, pacienta era afebrilă, iar imagistica CT descria dispariția leziunilor cavitare din lobul superior drept, fiind astfel considerat răspuns complet al infecției fungice după 3 luni.

În prezent pacienta se află în continuare în remisiune moleculară completă.

## Cazul 2. Discuții

Localizarea atipică, la nivelul lobului superior, a pus în acest caz problema diagnosticului diferențial cu tuberculoza pulmonară. Tratamentul antifungic preemptiv bazat pe tabloul clinic sugestiv, rezultatul testelor micologice indirecte pozitive și aspectul imagistic CT al leziunilor sugestiv pentru aspergiloză pulmonară au dus la obținerea promptă a răspunsului la Voriconazol și la ameliorarea rapidă a stării clinice a pacientei. Tratamentul instituit precoce a dus la răspuns rapid și prognostic bun. Principalii factori de risc asociați în acest caz sunt reprezentați de corticoterapia instituită pentru tratamentul sindromului de ATRA, antibioticoterapia cu spectru larg necesară pentru tratamentul unei complicații infecțioase concomitente (abces perianal) și perioada îndelungată de neutropenie severă.

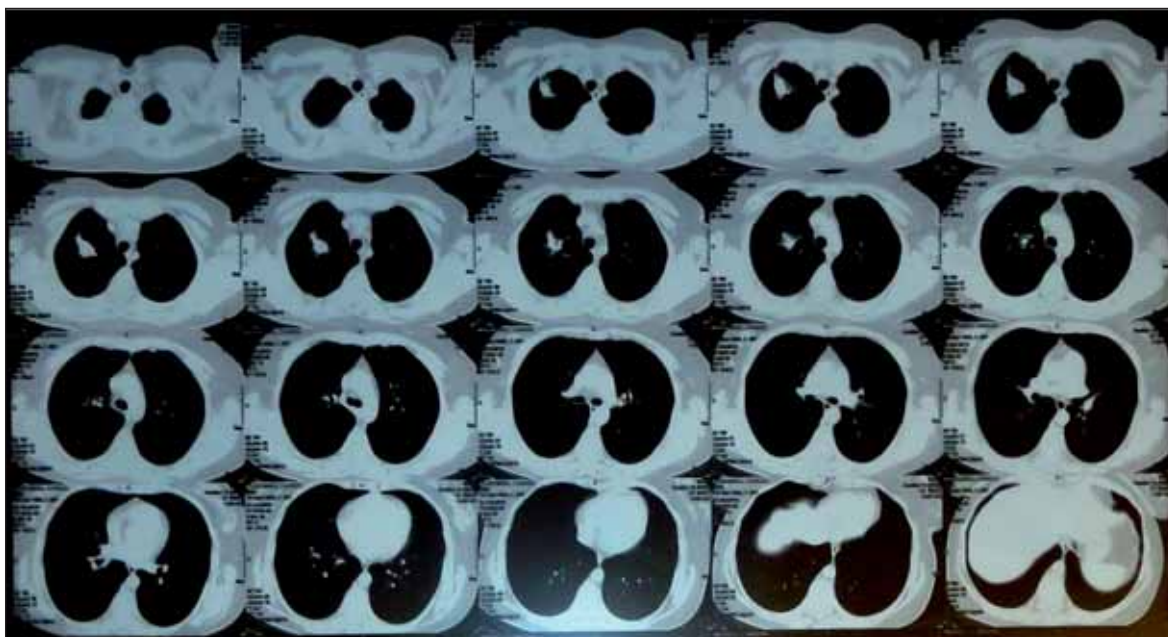


FIGURA 2. Aspergiloză pulmonară – imagine cavitară a lobului superior drept

## CONCLUZII

Ambele cazuri ilustrează importanța inițierii tratamentului antifungic precoce pe baza criteriilor clinice și imagistice, la pacienți aparți-

nând unui grup cu risc înalt pentru apariția infecțiilor fungice invazive. Evoluția clinică trebuie să rămână principalul indicator al răspunsului la tratament, necesitând uneori ajustarea dozelor și a perioadei de tratament antifungic.

## BIBLIOGRAFIE

1. Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91:1068-1075
2. Neofytos D., Horn D., Anaissie E., Steinbach W., Olyaei A., Fishman J., Pfaller M., Chang C., Webster K., Marr K., Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Infection in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:265-73
3. Kontoyiannis D.P., Bodey G.P., Invasive aspergillosis in 2002: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21(3):161-172.
4. Lin S.J., Schranz J., Teutsch S.M. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(3):358-366.
5. Leventakos K., Russell E.L., Kontoyiannis D.P., Fungal Infections in Leukemia Patients: How Do We Prevent and Treat Them? *Clinical Infectious Diseases.* 2010; 50:405-15.
6. Caira M., Trecarichi E.M., Tumbarello M., Leone G., Pagano L., Uncommon yeast infections in hematological patients: from diagnosis to treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 Nov; 9(11):1067-75.
7. Maschmeyer G., The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *International Journal of Antimicrobial Agents* 27S (2006) S3-S6
8. Neagu A.M., Vlădăreanu A.M., Ciufu C., Tratamentul antifungic empiric al pacienților neutropenici cu febră persistentă, revista *Oncolog-Hematolog.ro*, CNCSIS – categoria D, Anul IV, Nr.12/3/2010, pag. 60-65.
9. Cordonnier C., et al., Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk Febrile Neutropenic Patients: a Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1042-1051.
10. Cornely O.A., Bohme A., Buchheidt D., et al, Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica* 2009; 94(1):113-122.
11. Ruhnke M., Böhme A., Buchheidt D., Cornely O., Donhuijsen K., Einsele H., Enzensberger R., Hebart H., Heussel C., Horgler M., Hof H., Karthaus M., Krüger W., Maschmeyer G., Penack O., Ritter J., Schwartz S., Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology-guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann Oncol.* 2011 Sep 23.
12. Marchetti O., et al., Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *EJC.* 2007; Supplements 5:32-42.
13. Walsh T.J., et al., Treatment for Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:327-360.