

Fístula esofagobronquial asociada a infección fúngica invasiva en paciente con leucemia

Esophagobronchial fistula associated with invasive fungal infection in a patient with leukemia

Paula Magali Calello¹, Mariana Rella¹, Julia Quinteros², Jorge Martínez², Marcos Mestas³, Martín Gómez Lastra³, María Elena Ceballos¹

RESUMEN

La fístula esofagobronquial como complicación de infección fúngica invasiva se encuentra poco reportada; es más frecuente como complicación de ventilación mecánica prolongada o bien por neoplasias que afectan el tracto respiratorio y esófago gástrico. Los signos y síntomas de esta suelen ser inespecíficos y pueden solaparse con otras patologías. Los estudios por imágenes que ayudan al diagnóstico son el esofagograma y la tomografía axial computada con contraste oral. El tratamiento de esta va a depender de la causa subyacente y la localización de la fístula. A continuación, describimos el caso de un paciente con fístula broncoesofágica por infección fúngica debido a período prolongado de neutropenia y tratamiento quimioterápico.

Palabras clave: fístula, fístula esofagobronquial, infección fúngica invasiva.

ABSTRACT

Esophagusbronchial fistula as a complication of invasive fungal infection is rarely reported, being a more frequent complication of prolonged mechanical ventilation or neoplasms that affect the respiratory tract and gastric esophagus. The signs and symptoms of this are usually non-specific and may overlap with other pathologies. Imaging studies that aid diagnosis are esophagogram and computed tomography with oral contrast. Its treatment will depend on the underlying cause and the location of the fistula. Below we describe the case of a patient with bronchoesophageal fistula due to fungal infection due to a prolonged period of neutropenia and chemotherapy treatment.

Keywords: Fistula, bronchialesophagus fistula, invasive fungal infection.

Fronteras en Medicina 2023;18(4):265-268. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202304/0265-0268>

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la fístula broncoesofágica o traqueoesofágica como complicación de infección fúngica invasiva ha sido poco reportada. En la revisión bibliográfica realizada se ha encontrado mayor asociación con *Aspergillus* spp. que con mucormicosis. En la mayoría de los casos reportados, la aproximación diagnóstica fue mediante tomografía contrastada seguida de abordaje endoscópico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino 19 años con leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T) hiperleucocitaria Philadelphia negativa diagnosticada un año antes. Realizó esquema GATLA AYA, con posterior recaída extramedular (neuropatía óptica infiltrativa), por lo que recibió radioterapia ocular y FLAG-IDA por enfermedad mínima residual positiva.

Ingresó a internación por progresión de LLA-T con compromiso bilateral de nervio facial por lo que inició tratamiento quimioterápico de rescate con bortezomib-mitoxantrona-dexametasona-vincristina-pegasparaginasa asociado a metotrexato intratecal. Se realizó profilaxis antifúngica con caspofungina, previamente había recibido posaconazol, el cual se decidió rotar por interacción con quimioterapia.

Durante la internación evolucionó con neutropenia profunda y prolongada con requerimiento de diferentes esquemas antibióticos por fiebre. Luego de 90 días de internación y nueva recaída febril se realizó tomografía computarizada (TC) de tórax

1. Servicio de Clínica Médica.
2. Servicio de Infectología.
3. Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Paula Calello, Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel 5411 43096400; Fax 5411 43043393; pcalello@hbritanico.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 16/08/2023 | Aceptado: 20/10/2023

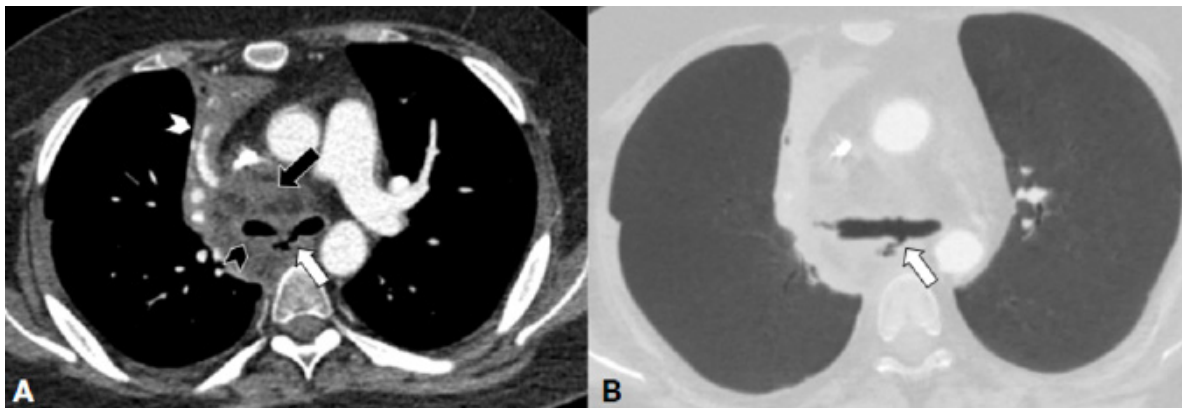


Figura 1. Imágenes de tomografía computada con contraste endovenoso. A) Imagen axial en ventana de partes blandas donde se observa trayecto fistuloso (flecha blanca) que comunica el esófago con el bronquio fuente izquierdo. Se asocia a cambios inflamatorios de la grasa mediastínica (flecha negra) y de las paredes bronquiales, las cuales se encuentran engrosadas (punta de flecha negra). Además, se observa colapso del lóbulo superior derecho (punta de flecha blanca). B) Imagen axial en ventana de pulmón con mínima intensidad de proyección (MinIP) permite una clara visualización de la fístula broncoesofágica.

que evidenció nodulillos y opacidades en vidrio esmerilado centrolobulillares con patrón en árbol en brote en lóbulo superior izquierdo y llingula. Galactomanano (GM) sérico 0.1. Cultivos de sangre negativos. Se decidió realizar lavado broncoalveolar (BAL), en el cual se observó en tráquea lesión eritematosa en tercio superior, carina principal ensanchada, edematosa y eritematosa con lesión negruzca sobrelevada; bronquio fuente derecho con secreción hemática con extracción de coágulos, mucosa edematosa, lesión negruzca sobrelevada que se extiende hacia entrada de lóbulo superior y bronquio intermedio. Galactomanano en BAL: 3.1. Posterior a estos hallazgos inició anfotericina B liposomal a 5 mg/kg por sospecha de infección fúngica invasiva (IFI). Se recibió resultado de PCR panfúngica positiva para *Rhizopus microsporus* y *Aspergillus fumigatus* confirmando la IFI. Se añade al esquema isovuconazol.

A los diez días presentó recaída de fiebre asociado a tos con estrías sanguinolentas con predominio posprandiales, se realizó TC que documentó fístula broncoesofágica (**Figura 1**). Se decide colocación de *stent* esofágico como tratamiento paliativo, evolucionado de manera desfavorable y falleciendo a las 96 horas.

DISCUSIÓN

Se han descrito dos etiologías para la fístula broncoesofágica: causas benignas como ventilación mecánica prolongada, aumento excesivo de la presión en paciente ventilado, quemadura, infecciones granulomatosas, injurias relacionadas a *stent* e ingesta de cuerpos o líquidos corrosivos, y malignas como tumores esofágicos, de tráquea, pulmón, laringe y tiroides¹. En una revisión sistemática de causas benignas y no iatrogénicas de fístula broncoesofágica en el adulto, se ha descrito que alrededor del 38% se deben a malformaciones congénitas diagnosti-

casadas en la edad adulta, 32% a infecciones, 15% a otras causas y 13% de causa idiopática². Dentro de las causas infecciosas de los 82 casos reportados, 57 debieron a *Mycobacterium tuberculosis*, 4 micobacterias atípicas, 8 hongos (histoplasmosis en 4 casos, 2 candida, 1 mucormicosis, 1 no especificado), 4 a virus (HSV, HZV, CMV), 2 a bacterias (sílico-tuberculosis), 3 polimicrobiano y 4 desconocidos².

Las manifestaciones clínicas más frecuentes (dependiendo de ubicación, tamaño y factores inherentes al huésped) son tos, fiebre, disfagia, neumonía, hemoptisis, dolor torácico y el signo de Ono, que es la tos paroxística luego de la ingesta de líquidos que puede mostrar expectoración de restos alimenticios, así como episodios de sensación de distensión gástrica luego de la espiración. En pacientes ventilados puede ser detectada por fugas del sistema de intubación, distensión abdominal, fallos reiterados en extubación³. El diagnóstico se realiza a través de estudio de imágenes (esofagograma o tomografía axial computarizada) y endoscopia. El esofagograma contrastado con bario demuestra la lesión en alrededor del 78% de los casos; la TC es el método de elección en pacientes con incapacidad de ingesta del contraste o pacientes bajo ventilación mecánica, aunque no hay registro de sensibilidad o especificidad del mismo³.

El tratamiento si bien depende de múltiples factores (etiología, localización, huésped) puede ser de abordaje endoscópico, abordaje quirúrgico o tratamiento médico².

En este caso clínico reportado el abordaje endoscópico para colocación de *stent* fue el de elección, en contraste con los otros casos de fístula bronquial o traqueoesofágico publicados, en los que en la mayoría se optó por intervención quirúrgica. Tiene en común con ellos que todos han fallecido⁴⁻¹².

La proporción de pacientes críticos con déficit en la inmunidad ha crecido en los últimos años, uno de los factores que contribuye con esta tendencia

es el incremento en la agresividad y duración de los tratamientos tanto de tumores de órgano sólido como de células hematopoyéticas, trasplante de médula ósea y la introducción en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estos tratamientos generan un aumento de sobrevida con consecuente mayor exposición a infecciones severas⁵.

El paciente oncohematológico tiene mayor riesgo de IFI, la cual puede comprometer la vida por lo que un diagnóstico temprano e inicio de tratamiento son esenciales. Sin embargo, a veces el diagnóstico temprano es difícil de establecer ya sea por la manifestación clínica solapada o por la dificultad en el diagnóstico microbiológico. Alrededor de un 30% de pacientes durante la etapa de granulocitopenia sin profilaxis con fiebre de origen desconocido, desarrollan infección fúngica invasiva¹³⁻¹⁵.

Dentro de la infección fúngica pulmonar, uno de los gérmenes con mayor frecuencia aislado es el *Aspergillus fumigatus* que produce un amplio espectro de presentaciones clínicas: aspergilosis broncopulmonar alérgica, aspergilosis pulmonar crónica y aspergilosis pulmonar invasiva (IPA), rinosinusitis. IPA es la entidad más grave dentro del espectro pulmonar, los factores de riesgo para su desarrollo son neutropenia profunda y prolongada, leucemia aguda, trasplante de médula ósea, terapia con glucocorticoides, terapia inmunosupresora, pacientes críticos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trasplante de órgano sólido, HIV, citomegalovirus infección y reactivación, enfermedad del hígado, diabetes. La presentación clínica y las imágenes a veces es difícil de distinguir de otras entidades como neumonía bacteriana, pudiendo desarrollar traqueobronquitis, invasión de la vasculatura pulmonar con trombosis intravascular o infarto hemorrágico pulmonar¹³. Los signos y síntomas en general son tos, disnea, dolor pleurítico, hemoptisis, taquicardia, taquipnea, hi-

poxia, fiebre variable debido al estado inmunológico en general de los pacientes¹³.

Los micronódulos sólidos en la mayoría de los casos es la primera manifestación imagenológica, rodeados de un halo, aunque también puede presentarse como consolidaciones, cavitaciones, derrame pleural, vidrio esmerilado, árbol en brote y atelectasias. Durante la reconstitución inmune las lesiones pueden aumentar su tamaño lo que no significa necesariamente falla en el tratamiento⁶.

Muchas veces la presentación clínica del *Aspergillus* es difícil de distinguir de otros hongos como los Zygomycetes, sobre todo a nivel pulmonar o rino-cerebral el cual puede presentarse con formación de úlceras necróticas¹⁴.

El diagnóstico de IFI se basa en el nivel de certeza diagnóstica y se clasifica en probado (signos de infección y hongos identificados por histopatología, citopatología o cultivo), probable (basado en factores del huésped, criterios clínicos, microscopia, cultivo, antígeno de galactomanano, o posible (basado en factores del huésped y criterios clínicos), según el consenso de *Invasive Fungal Infections Cooperative Group*, de EORTC y MSG⁴.

Una revisión sistemática de 2015 demostró que la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de aspergilosis invasiva (IA) fueron del 81.6% y el 91.6% para el galactomanano sérico. La mucormicosis se diagnostica mediante microscopia, cultivo y/o histopatología. Los hongos mucorales no contienen BDG (B-D-glucano) ni GM, por lo que los resultados negativos de estas pruebas en un paciente cuyos hallazgos en la tomografía son consistentes con IFI sugieren mucormicosis. Sin embargo, es posible una infección concomitante por *Aspergillus*⁵.

El tratamiento antifúngico dependerá del germen aislado, y los más comúnmente utilizados son caspofungina, anfotericina B liposomal e isavuconazol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Didee R, Shaw IH. Acquired tracheo-oesophageal fistula in adults. *BJAE* 2006; 6:105-8.
2. Marco M, Pangoni A, Lorenzoniet G, et al. Adult Benign, Non-litrogenic Bronchoesophageal Fistulae: Systematic Review and Descriptive Analysis of Individual Patient Data. *World J Surg* 2021;45:3449-57.
3. Kim HS, Khemasuwan D, Diaz-Mendoza J, Mehta AC. Management of tracheo-oesophageal fistula in adults. *Eur Respir Rev* 2020;29:200094.
4. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
5. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med* 2020;46:298-314.
6. Alexander BD, Lamoth F, Heussel CP, et al. Guidance on Imaging for Invasive Pulmonary Aspergillosis and Mucormycosis: From the Imaging Working Group for the Revision and Update of the Consensus Definitions of Fungal Disease from the EORTC/MSG/IC. *Clin Infect Dis* 2021;72(Suppl 2):S79-S88.
7. Caballero-Mateos AM, López de Hierro Ruiz M, Redondo Cerezo E. Fístula broncoesofágica secundaria a aspergilosis pulmonar. *Rev Col Gastroenterol* 2020;35:558-9.
8. Lee JH, Hyun JS, Kang DY, Lee HJ, Park SG. Rare complication of bronchoesophageal fistula due to pulmonary mucormycosis after induction chemotherapy for acute myeloid leukemia: a case report. *J Med Case Rep* 2016;10:195.

9. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, 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-e60.
10. Kapelushnik J, Springer C, Naparstek E, et al. Tracheoesophageal fistula induced by aspergillus infection following bone marrow transplantation. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:202-4.
11. Stack BC Jr, Ridley MB, Greene JN, Hubbell DS. Tracheoesophageal fistula and sinusitis from invasive aspergillosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:116-9.
12. Aggarwal D, Mohapatra PR, Malhotra B. Acquired bronchoesophageal fistula. *Lung India* 2009;26:24-5.
13. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 2018;141:121-31.
14. Arias León G, Garzón Herazo J. Zygomicosis. *Infectio* 2010;14(S2):S181-S192.
15. Ruhnke M, Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. *Ther Adv Hematol* 2016;7:345-59.