

NEUMONIA EN EL NIÑO NEUTROPENICO

Metodología Diagnóstica y Tratamiento



Santiago M. López Papucci
H. de Niños V. J. Vilela
S. de la Mujer
Rosario (S. Fe)

Inmunidad del Aparato Respiratorio

Constantemente expuesto a patógenos durante el proceso de la respiración ó por aspiraciones subclínicas.

Complejo mecanismo de defensas previene la colonización y mantiene la esterilidad del T.R.Inf:

- **Barreras físicas y secreción de factores químicos:** Inmediatamente (Integridad epitelial, tos, estornudos, mucinas, cilias, lisozimas, lactoferrina, complemento, defensinas, transferrina, fibronectina, colectinas, Ig A e Ig G.
- **Sistema inmune innato:** Minutos a horas (Macrófagos alveolares >85%, neutrófilos, eosinófilos, NK, cél. Dendríticas, cél. epiteliales alveolares, moléculas TLR1 a 9).

Si no se consigue el clearance de los microorganismos con estos 2 mecanismos:

- **Sistema inmune adaptativo:** Actúa luego de días (Migración de cél. Dendríticas a ganglios linfáticos y presentación de Ag a linfocitos T y B: Citotoxicidad directa y Ac específicos).

Inmunodeficiencia asociada al Cáncer

- LA NEUTROPENIA asociada a QMT y/ó neoplasias hematológicas es el factor de riesgo de Neumonía más importante!
- La DURACIÓN de la neutropenia está fuertemente relacionada con la incidencia de neumonías bacterianas y sobretodo micóticas.
- Las plaquetas, que tienen propiedades antimicrobianas, están bajas.
- La ruptura de la barrera cutánea por catéteres y venopunturas y de la barrera mucosa intestinal por QMT, favorecen las infecciones a bacterias Gram+ y Gram- y levaduras por diseminación hematógena.
- Está demostrada la disfunción inmune de neutrófilos, linfocitos T, NK y macrófagos en T. líquidos y sólidos.

Inmunodeficiencia asociada al Cáncer

- Bleomicina, busulfan, ciclofosfamida, metotrexate, etc, y RxT producen toxicidad pulmonar directa por ruptura de la barrera mucosa.
- Corticoides, fludarabina y los Ac. Monoclonales como Alemtuzumab (Tto. Linfomas y leucemias a células T) y Rituximab (Tto. Linfomas a células B) producen profunda y prolongada inmunodeficiencia más allá del episodio de Neutropenia.
- El niño oncológico críticamente enfermo presenta grave riesgo de neumonía nosocomial:
 - Sedantes y dolor reducen la tos, la posición supina favorece la broncoaspiración, el tubo endotraqueal en ARM saltea la V A Superior...
 - permite la infección por bacterias MR de la UCIP.

Fuentes de la infección pulmonar

- Complicaciones de bacteriemia y fungemia:
 - Mucositis de V A superior y tubo digestivo (Colonizantes: Estrepto α -H, enterococo, enterobacterias, Pae., Cándidas).
 - Infecciones asoc. catéteres I.V. (Colonizantes de piel: SCN, Bacterias IntraH: BNF, Cándidas).
- Agentes de la NAC (Neumococo, estafilococo A, Bacterias atípicas, Virus respiratorios).
- Colonizantes que causan infección en I.D. severa prolongada (Hongos filamentosos, pneumocistis j).
- Reactivación de infecciones virales sistémicas (CMV, VVZ, VHS).

Particularidades del Pte. neutropénico

- Los signos y síntomas de infección son causados NO por el patógeno en sí, sino por la respuesta inmune del paciente.
- Sin neutrófilos, los signos locales son reemplazados por signos generales inespecíficos como: Fiebre, decaimiento, hipotensión (Más tardíos?).
- Sin la 1ª barrera de defensa los gérmenes proliferan rápidamente con riesgo vital!
- ATB de amplio espectro, así como técnicas diagnóstica de laboratorio e imágenes para determinar agente infeccioso y localización deben ser indicados a la brevedad!

Diagnóstico de Neumonía en el Niño Oncológico

- Semiología respiratoria (Tos, esputo, frecuencia y mecánica respiratoria, examen de vía aérea sup, auscultación torácica, Sat O₂).
- Lab. Clínico: Hemograma, Prot C Reactiva, Procalcitonina.
- Si signos de infección de vía respiratoria: Aspirado NasoF.
- Rx de tórax (Parámetro inicial), si es patológica evaluar tipo de infiltrado.
- Con clínica respiratoria franca y Rx normal: TAC Alta Resol.
- Con F^o persistente y clínica y Rx normal: TAC Alta Resol.

Infiltrado Pulmonar

LOCALIZADO

DIFUSO

Precoz

Aparece con F^o
Bact. comunes
Hemocultivos
Esputo inducido
CEP 3^aG + AG
Considerar Van.
Sepsis: Carbap.

Refractario

No Rta >72 hs ATB
Agregar atípicas, BNF
Micob., Hongos
Reevaluar ATB +
Antifúng (Anf B)

Tardío

Nuevo >7 días Tto.
Hongos: Candida,
Aspergillus, Pn j.
Reevaluar ATB +
Antifúng (Anf B)

Virus respirat.
Bact. atípicas
CMV, Pn j, Micob.
Aspirado NasoF.
CEP 3^aG + AG
Considerar Van.
Claritro, TMS

LBA

Biopsia Pulmonar

Lavado Broncoalveolar

- Valorar la condición clínica y respiratoria.
- Contar con UCIP.
- Solicitar:
 - Gram y cultivo bacteriol. c/rec. de colonias (Corte: $>10^5$ UFC).
 - Ex. directo y cultivo micológico.
 - IF / PCR para Virus respiratorios.
 - PCR para *Mycoplasma* y *Chlamydia*.
 - PCR para CMV.
 - Dosaje de Ag GM (Corte: >0.5).
 - IFD / Ac. monoclon. / PCR para *P. jiroveci*.
 - Z-Neelsen y cultivo para BAAR.

Biopsia pulmonar

- A. Patológica: H&E, PAS, Z-Neelsen.
- Cultivo: Gérmenes comunes, hongos, micobacterias.
- PCR: Influenza A y B, CMV, HSV, VVZ, EBV, Pcj. (ó inmunomarcación).
- Conservar tejido para posibles estudios.



Metodología Diagnóstica

y Tratamiento

Específicos

Métodos de Diagnóstico Bacteriológico en las Infecciones Respiratorias

La cuestión principal es la distinción entre colonización é infección.

El procedimiento más confiable es el que identifica al microorganismo en cultivo de **muestras normalmente estériles**:

- Hemocultivo periférico y por catéter.
- Muestras de líquido pleural.
- Muestras respiratorias profundas: Aspirado traqueal, Lav. Bronco-Alv., Aspiración por aguja transtorácica, biopsia a cielo abierto ó por punción.
- Estos métodos pueden no estar accesibles por complejidad técnica ó por la condición crítica del niño.

Elección de ATBs Empíricos

- Emplear ATB de amplio espectro, Gram-!
- Considerar:
 - ✓ Cobertura para *S. aureus* con Vancomicina en caso de: Consolidación bilateral, derrame pleural, coexistencia foco osteoarticular ó partes blandas, y sepsis.
 - ✓ **Epidemiología local:**
 - Enterobacterias BLEE+.
 - *Ps. Aeruginosa* R a carbapenemes.
 - Otros BGNNF: *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*.
 - Enterobacterias KPC.

Diagnóstico y Tto. de Infecciones Virales

VIRUS RESPIRATORIOS (Métodos directos)

- VSR, AdenoV, Influenza A y B, PIV 1, 2, y 3, MPVh.
- Nuevos: Rinovirus, Coronavirus, bocavirus, poliomavirus.
- Asp. Naso-F, Asp. Traqueal, LBA: Toma de muestra en los 1º 3-5 días de síntomas, 4°C y procesamiento rápido.
- Detección Ag:
 - ✓ IF. Requiere células en la muestra (Falso Neg!).
- Métodos moleculares:
 - ✓ PCR. Más sensible, rápida, estandarizada.
 - ✓ PCR múltiples: Panel viral (FDA: LuminexR 20 virus. S: 98,5%, E: 96%).

TTO: AdenoV: Cidofovir, Influenza: Oseltamivir.

Diagnóstico y Tto. de Infecciones Virales

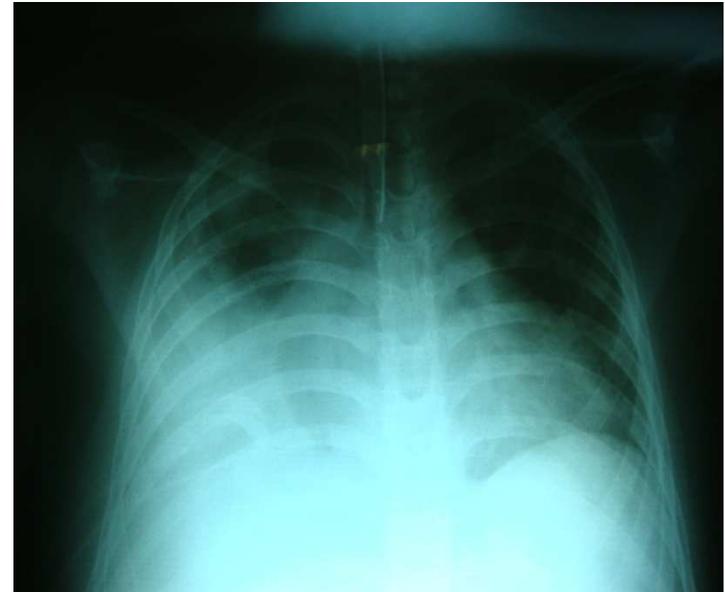
HERPESVIRUS

- HSV: PCR en aspirado traqueal y LBA.
Tto: Aciclovir.
- VZV: PCR en aspirado traqueal y LBA.
Tto: Aciclovir.
- CMV: PCR cualitativa en aspirado traqueal, LBA y sangre (Diagnóstico).
PCR cuantitativa-C.Viral, en sangre (Diag-Seguimiento). Punto de corte según c/paciente.
Tto: Ganciclovir, Foscarnet, + GGEV.

Diagnóstico y Tto. de infecciones micóticas

CANDIDIASIS

- +/- 10% de los hemocultivos positivos en NF desarrollan *Cándida*.
 - Síntomas sistémicos u otras localizaciones enmascaran el foco pulmonar, tanto en candidiasis aguda durante NF sepsis refractaria, como crónica diseminada (recuperación de PMN).
 - Cultiva en medios bact. comunes.
 - Rx – TAC: Intersticial, lobar, SPP.
 - Tto: Anf d, Anf L, FCZ, VCZ, Caspo.
- Varón 15 años A. Fanconi. NF
Hemoc. y L. Pleural: *C. tropicalis*



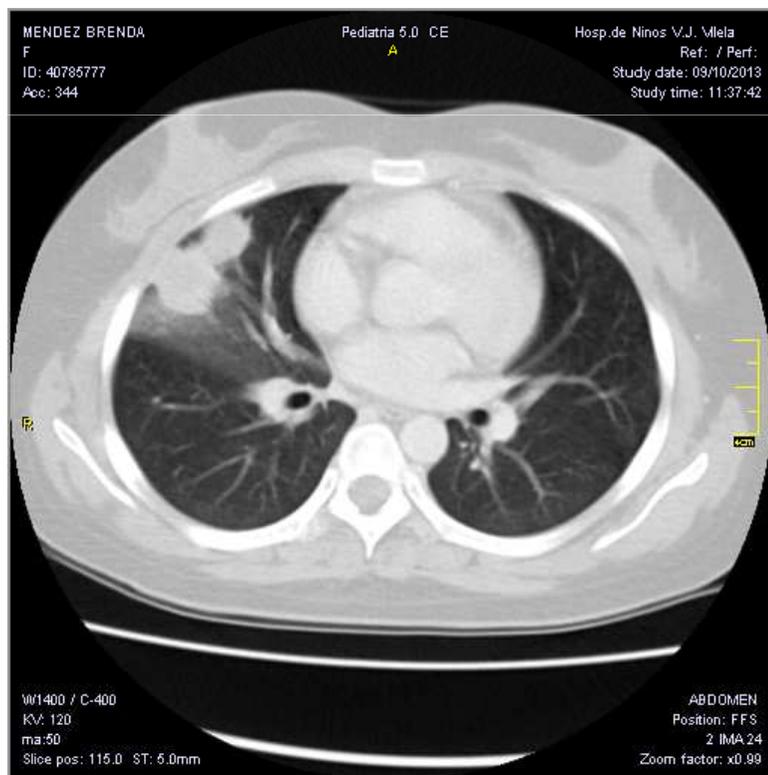
Diagnóstico y Tto. de infecciones micóticas

ASPERGILLOSIS PULMONAR INVASIVA:

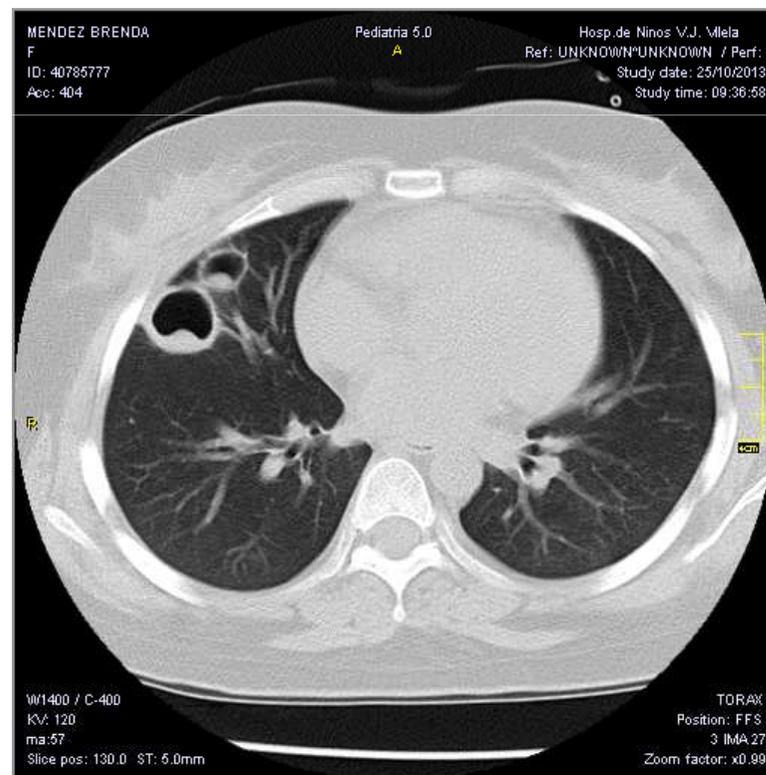
- *A. fumigatus* > *flavus* > *niger* > *terreus*.
- Las conidias inhaladas germinan y se transforman en hifas con invasión y oclusión vascular, necrosis y diseminación.
- NEUTROPENIA <100 PMN/ML X >10 DÍAS!
- Clínica: Tos, dolor, F^o prolongada, hemoptisis, disnea.
- No hemocultiva, biopsia difícil, LBA: colonización?
- **TAC alta resol. y Galactomanano en plasma y LBA!**

Pte 17 años, fem., 2 años 4 meses post TMO Alo x A. Aplásica.
Consulta por F^o prolongada y blastos en sangre periférica: LMA

Ingreso: Signo del halo
GM en plasma: 1,6 repetido



Día 28 VCZ (1^a elección):
Aire creciente (Cavitación)



Diagnóstico y Tto. de infecciones micóticas

ZIGOMICETOS

- ✓ Difícil diagnóstico diferencial con API. Hemoc. Neg, pero...
- Galactomanano Negativo
- TAC alta resol. puede ayudar:
 - Nódulos pequeños múltiples (>1cm)
 - Signo del halo reverso (No patogn.)
- (*Wahba H. CID 2008, Georgiadou S. CID 2011*)
- Resistente a VCZ. Usar Anfot. L



FUSARIUM

- Hemocultivos 50% +
- Galactomanano Negativo.
- Tto: 1º Anfotericina L, 2º VCZ, PSC.

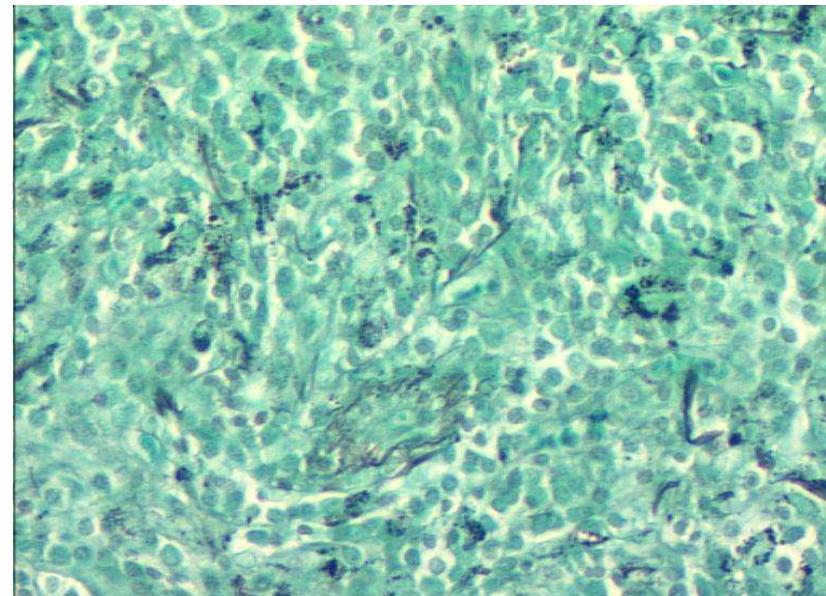
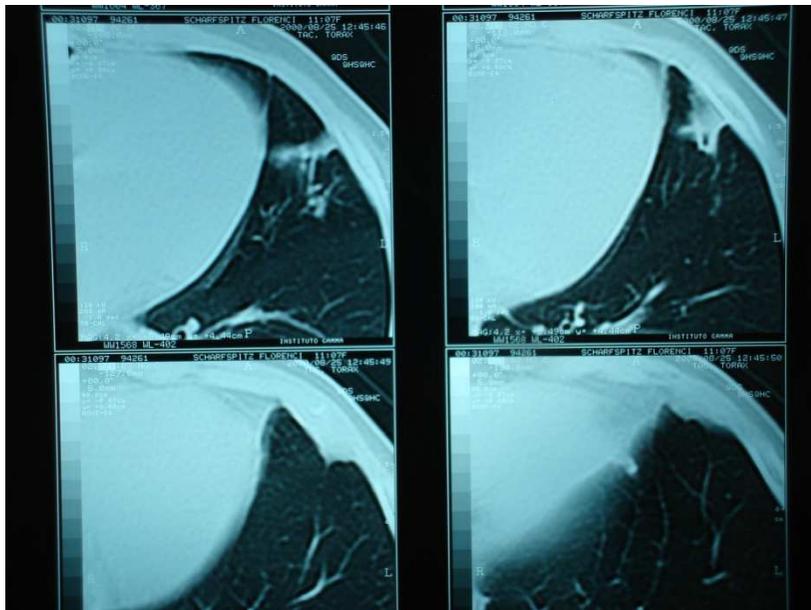
Diagnóstico y Tto. de infecciones micóticas

MICOSIS ENDÉMICAS

- HISTOPLASMOSIS: Biopsia: A. patol. y cultivo.
- Tto: Anf.B, ICZ.

Niña 12 A. OsteoSa. TAC: Nódulo (Metástasis vs Infección)

Biopsia x punción: *Histoplasma capsulatum*



Pneumocystis jiroveci

- Tríada. Tos seca, F⁰, disnea.
- Rx: Normal ó N. intersticial,
- TAC: N. Intersticial.
- Aspirado traqueal / LBA.
- IF y/ó PCR.
- Tto: TMS, (Cort?)



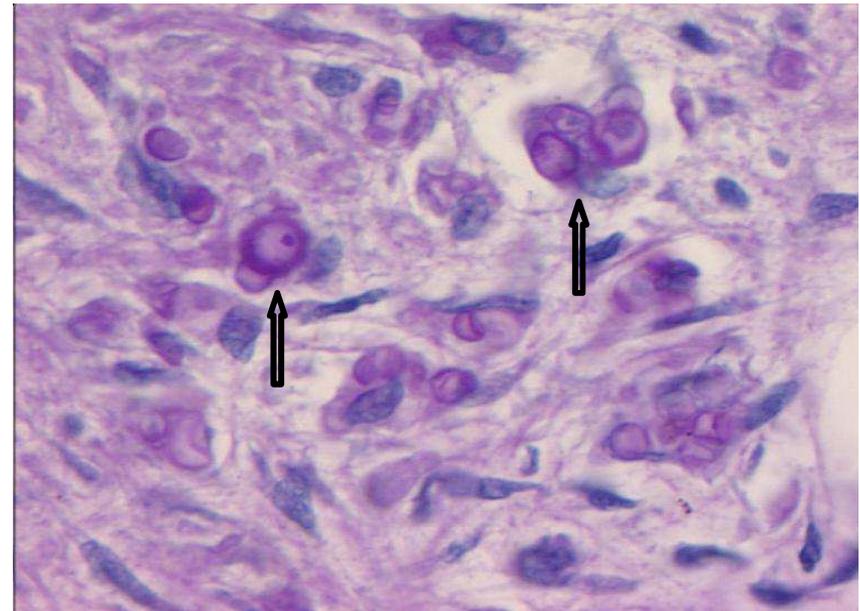
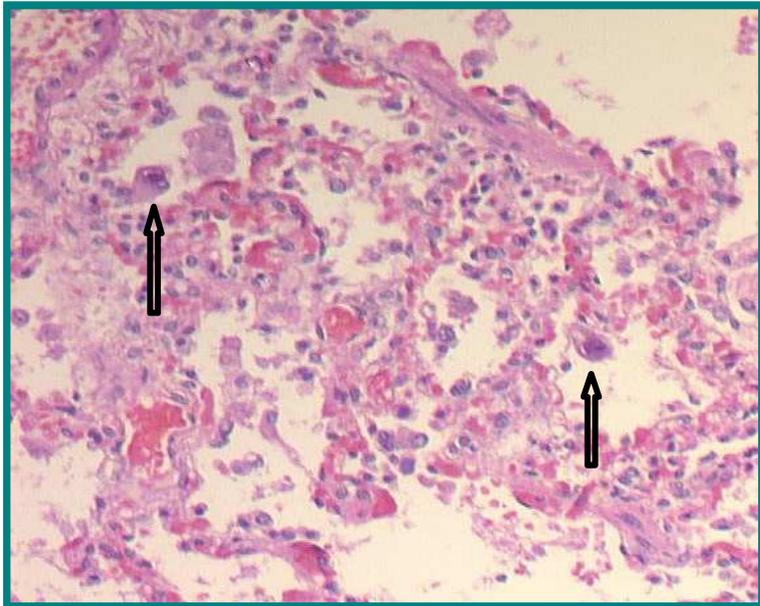
TBC

- NO x neutropenia, SI x enf. de base y drogas (Cort.).
- Antecedentes, tos prolongada, Rx normal ó inespecífica, PPD >5mm +.
- Esputo inducido, lavado gástrico, LBA.
- Tto: HREZ.

Posibilidad de más de 1 agente

Varón 8 años, LLA refractaria.

- Hemocultivos: *C. tropicalis*.
- Autopsia:
 - Candidiasis hepática.



- Neumonitis a CMV

Causas No infecciosas de infiltrado pulmonar

- Líquido en los pulmones:
 - ✓ Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Insuf. Renal.
 - ✓ SDRA.
- Atelectasia.
- Metástasis.
- Alveolitis inducida por drogas.
- TEP.
- Hemorragia pulmonar.
- TMO
 - ✓ Distres Resp. Periengraftment.
 - ✓ Bronquiolitis obliterante.
 - ✓ Hemorragia pulmonar difusa.



MUCHAS GRACIAS!