Galactomanano y aspergilosis invasora en niños.

Galactomannan antigenemia in pediatric oncology patients with invasive aspergillosis.

Hayden R, Pounds S, Knapp K, Petraitiene R, Schaufele RL, Sein T, Walsh TJ. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 815-9.

La aspergilosis invasora (AI) es una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes pediátricos inmunocomprometidos, especialmente con cáncer hematológico, sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) o de órganos sólidos. El pronóstico de esta infección mejora considerablemente con el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno con nuevos antifúngicos, por lo que es de gran importancia contar con métodos de detección rápidos y confiables de AI. Los métodos de diagnóstico tradicionales como histopatología y cultivo, requieren métodos invasores (biopsia de tejido) lo que muchas veces retrasa el diagnóstico y son de utilidad limitada en estadios precoces de la infección. Las técnicas moleculares (RPC) no han sido estandarizadas ni validadas en estudios clínicos. El galactomanano (GM) es un heteropolisacárido de la pared celular de *Aspergillus* sp y que durante la infección invasora se expresa en tejidos, sangre y tracto respiratorio. El método más utilizado en su detección es por inmunoensayo (EIA) que utiliza anticuerpos monoclonales EB-A2 de rata. La mayoría de los ensayos clínicos con GM se han realizado en adultos. Objetivo: describir la expresión y comportamiento de este antígeno en niños con aspergilosis.

Método: Estudio retrospectivo de 990 muestras de suero de 56 pacientes oncológicos pediátricos, con un rango de edad: 3 meses a 18 años, del Hospital St. Jude's y del Instituto Nacional del Cáncer de EUA. Se incluyeron pacientes con leucemia, linfoma y tumores sólidos, 22 sometidos a TPH y 27 con tratamiento antifúngico. Se estudiaron 686 sueros de 39 pacientes sin evidencias clínicas de AI (controles) y 304 sueros de 17 pacientes con diagnóstico de AI probable o probada, según criterios internacionales (EORTC/IFICG y NIAID/MSG del año 2002). Las muestras fueron tomadas, al menos una vez a la semana, durante el período de neutropenia o mayor inmunosupresión. La medición de GM se realizó usando la prueba de EIA Platelia *Aspergillus* (Laboratorio Bio-Rad, Francia). Los resultados se expresaron en índice de galactomanano (IGM), con punto de corte de 0,5 (IGM $\geq$ 0,5 fue considerado positivo).

Resultados: 7 de 686 muestras (1%) de los 39 controles tuvieron GM positivo, 34 de los 39 controles tuvieron muestras negativas, especificidad de 87,2% (IC 95%). La edad no se asoció en forma significativa a la probabilidad de tener un resultado falso positivo.

Los 7 sueros con GM positivos de los 5 pacientes controles tuvieron valores de IGM $\leq$ 0,8. La gran mayoría de los controles (98%) tuvo $\leq$ 0,4 y 95% tuvo $\leq$ 0,3. Entre los pacientes con AI probable y probada, al menos una muestra fue positiva en 11 de 17 pacientes (sensibilidad 65,7%, IC 95%) y en 99 de los 304 sueros de pacientes con AI. Ningún paciente recibió piperacilina/tazobactam. De los 15 pacientes con AI probada, 10 (67%) tuvieron GM positivo y 1 de los 2 pacientes con AI probable. Al revisar los datos clínicos y radiológicos disponibles en 7 de los 11 pacientes con AI y con GM positivo, casi todos los GM fueron positivos antes del diagnóstico clínico, sólo uno fue positivo el mismo día del diagnóstico. La expresión de GM fue independiente de la edad, antecedente de TPH o uso de tratamiento antifúngico.

Discusión: Los autores concluyen que el GM sérico es expresado frecuentemente en pacientes oncológicos pediátricos con AI invasora y que se detecta en forma infrecuente y a niveles bajos en pacientes controles. La sensibilidad y especificidad de la prueba fue comparable a estudios previos en adultos. Su expresión fue precoz y en la mayoría de los casos, antes de aparecer evidencia clínica y radiológica de infección. Datos previos han sugerido una menor especificidad en niños, lo que ha sido relacionado con componentes en la alimentación (proteínas de la leche o lipoglicanos de enterobacterias como *Bifidobacterium* sp) y uso de antimicrobianos β -lactámicos. La sensibilidad del método resultó algo inferior a lo esperado, probablemente por su medición precoz, ya que los primeros ensayos incluyeron pacientes con AI avanzada y fatal. Esto concuerda con datos experimentales que han relacionado la expresión de GM con la "carga fúngica" en tejidos, extensión histológica y mortalidad. En resumen, es un estudio retrospectivo, caso control, de evaluación de una prueba diagnóstica, en que se echa de menos un análisis clínico más exhaustivo, especialmente en los casos de AI probada, que la prueba no fue capaz de detectar. Por todas estas limitaciones, la medición de GM debe considerarse un complemento al diagnóstico de AI que debe correlacionarse siempre con las manifestaciones clínicas e imagenología.

Paulina Coria De la H.
Unidad de Infectología
Hospital Luis Calvo Mackenna