

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

ANA MARIA COCK, ALVARO FORTICH, RODRIGO RAMIREZ

El término Aspergilosis reúne una serie de entidades bien definidas, causadas por hongos del género *Aspergillus*. En este artículo se presenta el caso de una mujer de 45 años con aspergilosis broncopulmonar alérgica, atendida en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín y se hace una somera revisión clínico-patológica de las diferentes formas de aspergilosis pulmonar.

PALABRAS CLAVE

ASPERGILOSIS PULMONAR
ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR
ALERGICA

INTRODUCCION

Aspergilosis es un término genérico que incluye las enfermedades producidas por hongos del género *Aspergillus*; entre ellas hay una amplia gama de procesos clínico-patológicos (1), la mayoría respiratorios, a saber:

1. Intoxicación por ingestión de alimentos contaminados.
2. Alergias respiratorias que pueden adoptar una de las siguientes formas: asma extrínseca, alveolitis alérgica extrínseca y aspergilosis broncopulmonar alérgica.

3. Forma colonizante o aspergiloma que se produce en cavidades pre-existentes o en áreas previamente alteradas.

4. Aspergilosis pulmonar invasiva con inflamación granulomatosa y necrosis.

PRESENTACION DEL CASO

(Historia clínica N° 910932 del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín)

Mujer de 45 años residente en Medellín, casada, 5 hijos; consultó el 1° de julio de 1985 por tos con expectoración hemoptoica de dos meses de evolución; cefalea y dolor torácico. Fue asmática desde la infancia hasta los 30 años, cuando desaparecieron los episodios de broncoespasmo; es hipertensa controlada con tiazidas; sin antecedentes de tabaquismo.

Antecedentes familiares: padre asmático; la madre tuvo úlcera péptica; una hermana es diabética.

Examen físico: paciente afebril, en buenas condiciones generales; presión arterial 130/90; pulso 80/minuto. Cabeza, cuello y abdomen: normales.

DRA. ANA MARIA COCK, Residente, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. DR. ALVARO FORTICH, Residente, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. DR. RODRIGO RAMIREZ, Profesor Asociado, Sección de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Várices en miembros inferiores. Tórax: simétrico, sin deformidades; ruidos cardíacos normales; pulmones con notoria hipoventilación generalizada pero sin ruidos sobreagregados.

La radiografía inicial de tórax (julio 9 de 1985) mostró opacidad para-mediastinal superior derecha con elevación del hilio del mismo lado (Figura N° 1).

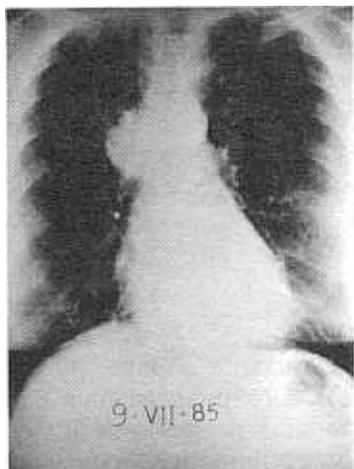


FIGURA N° 1
Opacidad paramediastinal superior derecha con elevación del hilio

Las posibilidades diagnósticas planteadas inicialmente fueron tuberculosis y carcinoma broncogénico; se procedió a un estudio más detallado: en la fibrobroncoscopia se halló el árbol bronquial derecho infiltrado por una masa mamelonada, que invadía el bronquio del segmento posterior del lóbulo superior derecho y sangraba fácilmente al tomar las biopsias; éstas revelaron inflamación crónica eosinofílica. Ante la presencia de masa en la endoscopia se repitió el procedimiento con los mismos hallazgos. Se realizó escanografía torácica un mes después del ingreso y se halló (Figura N° 2) obstrucción del bronquio derecho por una masa que se extendía hasta tocar la pared anterior derecha. La paciente fue evaluada por los cirujanos de tórax quienes, con la sugerencia diagnóstica de neoplasia o tuberculosis, propusieron una intervención quirúrgica; ésta fue rechazada por la paciente aduciendo mejoría.

La paciente consultó nuevamente el 17 de mayo de 1987 por cuadro de dolor sordo no incapacitante en el hemitórax izquierdo, con tos y expectoración hemoptoica pero sin pérdida de peso. En la radiografía de tórax se halló normal el bronquio derecho y

notoriamente engrosado el izquierdo (Figura N° 3); había reacción intercisural izquierda.

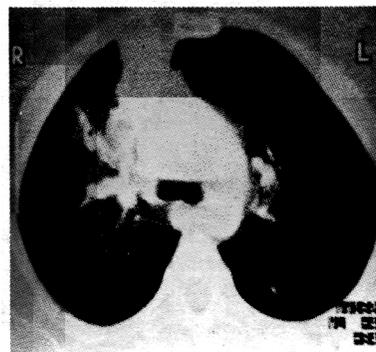


FIGURA N° 2
Tomografía de tórax: en el lóbulo superior derecho se observa estrechamiento de la luz bronquial, que se extiende anteriormente hasta tocar la pared. Sugestivo de neoplasia o tuberculosis.

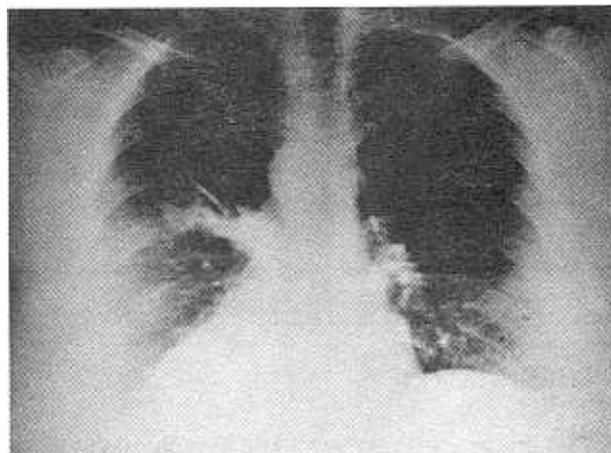


FIGURA N° 3
El hilio derecho está ahora normal pero el proceso invade el bronquio izquierdo, con engrosamiento y reacción cisural.

Se hizo nuevamente fibrobroncoscopia en la que se encontró la mucosa del bronquio fuente izquierdo gruesa, con estenosis de 80% de la luz y sangrado fácil; en la biopsia se hallaron áreas de

mucosa bronquial ulcerada y otras donde sólo quedaban células de la capa profunda en franca regeneración, con núcleos muy activos; en la lámina propia había infiltrado inflamatorio mixto con predominio de eosinófilos; no se observaba malignidad (Figura N° 4).



FIGURA N° 4
Pared bronquial edematizada; epitelio en fase regenerativa; en el corion hay infiltrado inflamatorio mixto con predominio de eosinófilos.

Exámenes de laboratorio (agosto de 1987): hemoglobina: 13.1 gm/dl; hematocrito 41%; leucocitos: 6.300/mm³; neutrófilos 49%, eosinófilos 20% y linfocitos 31%; VSG 48 mm/hora. Directo y cultivo de esputo (julio de 1987): tres muestras positivas para *Aspergillus nidulans*. Prueba de inmunodifusión en gel de agar con antígenos de *Aspergillus fumigatus*: entre 1987 y 1988 se estudiaron cuatro muestras con resultados similares, a saber: una banda frente al antígeno metabólico y dos frente al somático. Intradermorreacción con aspergillina de *A. fumigatus*: 23 mm de induración a los 20 minutos y 54 a las 6 horas. Múltiples estudios negativos para bacilos ácido-alcohol resistentes; pruebas de función pulmonar (julio de 1987): proceso obstructivo leve.

Con estos datos clínicos y de laboratorio se estableció el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica. La paciente ha seguido en controles semestrales desde los puntos de vista clínico, radiológico y serológico. La radiografía de tórax tomada en julio de 1989 reveló disminución del engrosamiento hilar izquierdo y reaparición del derecho. Persisten sus

procesos "gripales" a repetición y en ocasiones presenta disnea pero, por períodos largos, está asintomática. No se ha encontrado deterioro del estado general ni del aspecto radiológico. Ha recibido tratamiento intermitente con prednisolona 30 mg/día y salbutamol 12 mg/día.

ACTUALIZACION SOBRE ASPERGILOSIS

Las 900 especies del género *Aspergillus* se han aislado de fuentes muy diversas, entre ellas (1): granos, tierras, verduras, pan, acondicionadores de aire, pintura fresca, materiales de construcción, construcciones antiguas, bolsas de diálisis y excretas de animales, especialmente de palomas; resisten la mayoría de las temperaturas climáticas y sus conidias se diseminan con gran facilidad por las corrientes de aire. Algunas ocupaciones agrícolas (2) pueden intensificar el contacto con el hongo. No se ha demostrado transmisión interhumana ni de animales al hombre.

Los hongos del género *Aspergillus* pueden causar enfermedad sin distinción de edad, raza, sexo y lugar. La especie más comúnmente patógena es *Aspergillus fumigatus* (3-7) que se asocia tanto con las formas alérgicas como con las invasivas; con menor frecuencia se han hallado otras especies como *Aspergillus flavus*, *A. reflectus*, *A. nidulans*, *A. ochraceus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. clavatus*.

Hay que interpretar cuidadosamente la presencia de *Aspergillus* en los cultivos de muestras de pacientes, dada la ubicuidad de su presencia. Para probar su papel etiológico (invasivo) en una lesión es necesario demostrar en los diferentes materiales clínicos, incluyendo los tejidos, las hifas características, dicótomas y septadas, mediante el examen microscópico (8).

MANIFESTACIONES CLINICAS DE ASPERGILOSIS PULMONAR

El cuadro más común es el de asma extrínseca, similar al de otras alergias respiratorias producidas por pólenes y conidias; radiológicamente se presentan infiltrados pulmonares transitorios, con predominio en los lóbulos superiores, que aparecen y desaparecen periódicamente y, por lo general, simulan neoplasias; curan sin dejar secuelas. Clínicamente se caracteriza por tos, sibilancias y escalofríos,

usualmente sin fiebre; las pruebas de función pulmonar muestran un proceso obstructivo e hipoxemia leve. Es muy notoria la elevación de la Inmunoglobulina E y hay eosinofilia en sangre y esputo (9).

Una exposición a conidias de *Aspergillus* en material orgánico contaminado (granjas, silos, establos, excretas de palomas, etc.) en un paciente no atópico puede producir **alveolitis alérgica extrínseca**, que se caracteriza por compromiso del parenquima pulmonar; se manifiesta a las 6 horas de la exposición con tos, disnea, escalofrío, mialgias y, en ocasiones, hemoptisis; esos signos y síntomas son reversibles en la etapa aguda; en la exposición crónica la disnea es el principal síntoma y puede haber evidencia de fibrosis pulmonar. En la radiografía se encuentran infiltrados intersticiales difusos o, a veces, grandes opacidades. Las pruebas de función pulmonar muestran patrón restrictivo. En la sangre se eleva el nivel de IgG (pero no el de IgE) por lo cual el proceso se clasifica como una reacción inmunológica de los tipos III y IV de Coombs y Gell (1).

La **aspergilosis broncopulmonar alérgica** se presenta en pacientes asmáticos crónicos; tiene un curso clínico de remisiones y exacerbaciones, caracterizadas por episodios de fiebre y tos con expectoración, disnea, infiltrados pulmonares transitorios, eosinofilia en sangre periférica y, a veces, granulaciones o tapones en el esputo. Los anticuerpos tanto IgE (reagínicos) como IgG e IgM (precipitantes) son importantes en el curso de la enfermedad: los IgE determinarían el asma, la eosinofilia y la prueba cutánea inmediata; los IgG e IgM explicarían los infiltrados pulmonares (2,5,7,8,10-12).

Una forma particular de manifestarse la **aspergilosis broncopulmonar alérgica** es el tapón mucoso que nuestra paciente presentó en varias ocasiones; se debe a la producción anormal de secreciones que, por su alta viscosidad, simulan masas a la radiografía y la broncoscopia (13,14). El moco se vuelve más compacto por efecto de la presencia del hongo. Esta entidad fue descrita en 1951 por Hinson y colaboradores (12) quienes encontraron tapones duros, elásticos de hasta 6 cm de longitud que producían obstrucción bronquial; el área peribronquial se infiltra con abundantes polimorfonucleares eosinófilos, células plasmáticas y, en ocasiones, células de Langhans; el cuadro simula, radiológicamente, una neoplasia pulmonar y puede conducir a intervención quirúrgica.

Bardana (15) propuso en 1981 una serie de criterios diagnósticos de **aspergilosis broncopulmonar alérgica** (Tabla N° 1): el diagnóstico se considera **definido** si, además de los cuatro primeros criterios están presentes, al menos, 3 de los cuatro últimos; se considera **probable** si, además de los tres primeros criterios, están presentes o se documentan claramente por la historia al menos cuatro de los cinco últimos; se lo considera **posible** si, además de los 2 primeros criterios, están presentes o se documentan claramente por la historia al menos tres de los últimos seis.

TABLA N° 1

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA

- Asma bronquial
Reactividad cutánea de Tipo I a extracto de *Aspergillus*
Niveles totales de IgE sérica 2.500 ng/ml
Dos o más de los siguientes hallazgos radiológicos
- Infiltrados pulmonares transitorios o fijos
 - Tapón mucoso
 - Contracción bilateral del lóbulo superior con o sin cambios fibróticos
 - Bronquiectasia central arrosariada con adelgazamiento periférico normal
 - Fiebre y/o pérdida de peso
- Tres o más de los siguientes
- Tos productiva
 - Hemoptisis
 - Expectoración de tapones café
 - Cultivo de esputo positivo para *Aspergillus*
 - Neumonía recurrente documentada
- Eosinofilia en sangre periférica (cuenta absoluta $500/\text{mm}^3$)
Anticuerpos precipitantes demostrables contra antígenos de *Aspergillus* en suero no concentrado
Aumento cuantitativo en los anticuerpos totales anti *Aspergillus* o en las IgG o IgE específicas anti *Aspergillus*
-

La forma colonizante de aspergilosis, también conocida como aspergiloma, se caracteriza por un

crecimiento de hifas que produce una estructura redondeada, junto con tejido cicatricial; ocurre en cavidades pulmonares preexistentes, por lo general revestidas de epitelio bronquial modificado o metaplásico. La cavidad puede ser secuela de tuberculosis (16), sarcoidosis, bronquiectasias, bulas, infartos o neoplasias necrosadas. Compromete principalmente los lóbulos superiores; tiene un reborde radiolúcido (signo de Monods); en la pieza de resección quirúrgica pueden hallarse elementos viables del hongo. Estas lesiones pueden excavarse o desaparecer por cicatrización espontánea; 12% de los pacientes con tuberculosis curada pueden tener evidencia radiológica de aspergilloma cuya principal manifestación clínica es la hemoptisis; si ésta pone en peligro la vida del paciente debe hacerse resección quirúrgica de la lesión (13,17,18).

La aspergilosis pulmonar invasiva generalmente es un acontecimiento terminal en pacientes debilitados y depende de alteraciones en los mecanismos inmunitarios o de pérdida de las barreras de defensa; se asocia con trastornos hematológicos, trasplantes, fibrosis quística, uso de esteroides, antibióticos y drogas citostáticas o radiación. La frecuencia de esta forma ha aumentado en los últimos años. Su curso clínico es el de una neumonía necrotizante; las hifas invaden el tejido pulmonar y alcanzan a veces los vasos sanguíneos produciendo émbolos sépticos y, finalmente, la muerte en 1 ó 2 semanas si no se realiza tratamiento con Anfotericina B. Los nuevos imidazoles no son de elección en esta enfermedad (1,2).

SUMMARY

BRONCHOPULMONARY ALLERGIC ASPERGILLOSIS

A series of well defined entities associated with colonization or invasion by fungi of the genus *Aspergillus* are grouped under the term Aspergillosis; there are various modalities of pulmonary involvement, namely, extrinsic asthma, extrinsic allergic alveolitis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, aspergilloma and an invasive form in debilitated terminal patients; besides there exists a form of food poisoning. We report on the case of a 45 year-

old asthmatic woman suffering from allergic bronchopulmonary aspergillosis and summarize the clinical and laboratory features of the different pulmonary forms of aspergillosis.

BIBLIOGRAFIA

1. RIPPON JW. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. 3^a ed. Philadelphia: Saunders, 1988: 618-648.
2. RESTREPO A. Aspergillosis. En: VELEZ H, BORRERO J, RESTREPO J. eds. Fundamentos de Medicina. Enfermedades infecciosas. 3^a ed. Medellín: CIB, 1988: 34-36.
3. PATTERSON R, GREENBERGER P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 916-918.
4. CHANG YM, CHASE WM, TRAPP W, GRZYBOWSKI S. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1971; 59: 33-39.
5. MUZZAFFAR A, WEINSTEIN A. Thoracic aspergillosis. *Clev Clin* 1984; 51: 631-653.
6. ZEASKE R, BRUNS WT, FINK JN, et al. Immune responses to *Aspergillus* in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 73-77.
7. FRASER RG, PARE JAP. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 2^a ed. Barcelona: Salvat Editores, 1982: 372 pp.
8. ROBBINS SL, CONTRAN RS, KUMAR V. Pathologic basis of disease. 4^a ed. Philadelphia: Saunders, 1989.
9. YOUNG RC, BENNETT JE, VOGEL CL, CARBONE PP, DEVITA VT. Aspergillosis: spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine* 1970; 49: 147-173.
10. WANG JL, PATTERSON R, ROBERTS M, GHORY AC. The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 87-92.
11. GREENBERG PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and fungoses. *Clin Chest Med* 1988; 9: 599-607.
12. HINSON KFW, MOON AJ, PLUMMER NS. Bronchopulmonary aspergillosis. A review and report of eight cases. *Thorax* 1952; 7: 317. Citado por: CHANG YM, CHASE WM, TRAPP W, GRZYBOWSKI S. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1971; 59: 33-39.
13. HEWLETT FJ. Possible mucoid impaction of allergic bronchopulmonary aspergilloma. *Chest (Letter)* 1974; 66: 738.
14. SAFIRSTEIN BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest* 1976; 70: 788-790.
15. BARDANA EJ. The clinical spectrum of aspergillosis. Part 2. Classification and description of saprophytic, allergic and invasive variants of human disease. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1981; 13: 85-119. Citado por: MUZZAFFAR A, MOHAMMAD AD, WEINSTEIN AJ, METHA AC, GOLISH JA. Thoracic Aspergillosis (Part II) *Clev Clin* 1984; 51: 631-653.
16. BURBANO MC, DIAZ HR, HURTADO LS, PEREZ LE, VELEZ A. Detección de aspergilloma en pacientes con TBC cavitaria. *Medicina UPB* 1988; 7: 64-65.
17. ROBLEDÓ J, SIERRA F, RESTREPO A, et al. Aspergilloma. *Acta Med Col* 1981; 6: 279-285.
18. RAMIREZ A, RUIZ O, RESTREPO A, et al. Aspergilosis pulmonar intracavitaria. *Antioquia Médica* 1974; 24: 473-483.