

NEUMOLOGÍA

ASPERGILOSIS PULMONAR
(Revisión Bibliográfica)

Silvia Sanabria Fonseca *

SUMMARY

Aspergillus is a ubiquitous fungus that causes a variety of clinical syndromes in the lung. These entities differ clinically, radiologically, immunologically, and in their response to various therapeutic agents. It is essential for clinicians to be familiar with the clinical presentation, diagnostic methods, and approach to management of the spectrum of pulmonary aspergillosis to reduce the high morbidity and mortality caused by aspergillus-related syndromes.

INTRODUCCIÓN

El *Aspergillus* fue descrito inicialmente por Micheli y Link en 1809. Recibió este nombre, derivado del latín, por su morfología característica que recuerda el aparato utilizado por los sacerdotes para esparcir el agua bendita (*aspergillum*) ⁽¹⁾. Los agentes del género *Aspergillus* son hongos filamentosos ubicuos, de distribución universal ampliamente diseminados en el ambiente que se reproducen con facilidad a temperaturas altas y están presentes en el suelo, aire, agua, plantas y materia orgánica en descomposición. Las esporas se diseminan por el aire (conidias) y son inhaladas,

por lo que los senos paranasales y los pulmones son los sitios en que asienta primariamente la enfermedad con mayor frecuencia. También pueden invadir el oído externo y la piel traumatizada. En inmunocompetentes pueden actuar como un potente alérgeno o colonizar bronquios o cavidades preexistentes, donde luego se desarrollan. En el inmunocomprometido neutropénico la enfermedad suele ser invasiva, diseminada, grave y muchas veces fatal. Se reconocen unas 180 especies diferentes de las cuales 33 se han asociado con enfermedad en el hombre; entre ellas: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* ⁽⁶⁾. El

* Médico General. Universidad de Ciencias Médicas. Área de Salud Pital. Región Huetar Norte.

Aspergillus fumigatus es la especie que con mayor frecuencia se aísla en el entorno humano ⁽¹⁸⁾.

La enfermedad pulmonar presenta diferentes síndromes clínicos, los más importantes se exponen a continuación:

Aspergilosis pulmonar invasiva (API)

Los factores de riesgo para la infección invasiva pueden dividirse en tres grandes grupos: neutropenia, déficits cualitativos en la función fagocítica y defectos en la inmunidad celular ⁽¹²⁾. Cuando se produce la inhalación de esporas, la primera línea de defensa del hospedero la constituyen los macrófagos alveolares los cuales eliminan las conidias mediante fagocitosis y supresión intracelular. Los neutrófilos, que constituyen la segunda línea de defensa, destruyen las hifas que escapan de los macrófagos. ⁽¹⁵⁾ En ausencia de neutrófilos, las hifas invaden el parénquima pulmonar así como las venas pulmonares lo que da como resultado trombosis, infartos y hemorragias intraalveolares. Además, la trombosis puede también ser inducida por la habilidad de *Aspergillus* de estimular células endoteliales que expresan tromboplastina lo cual favorece un estado protrombótico. En pacientes no neutropénicos las lesiones se deben a infiltración de neutrófilos y monocitos con necrosis inflamatoria con un mínimo de angioinvasión ⁽¹⁵⁾. La

neutropenia es el factor de riesgo más importante. El riesgo de aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos es del 1% por día durante las tres primeras semanas y se eleva al 4% por día en etapas posteriores ⁽²⁰⁾. Entre las condiciones que predisponen a los pacientes trasplantados encontramos la nutrición parenteral, el uso de múltiples antibióticos, la hospitalización prolongada y el uso de inmunosupresores ^(12,19). En pacientes con VIH, factores como el incremento en el uso de corticosteroides, la neutropenia concomitante, los avances en el tratamiento que permiten mayor supervivencia en las últimas etapas de la enfermedad y mayor exposición a sustancias inhaladas contaminadas con *Aspergillus*; incrementan el riesgo para API ⁽¹⁷⁾. Se ha visto que la infección por *Aspergillus* se presenta la mayoría de las veces en pacientes con conteos de CD4 <100 cel/mm³ Los síntomas son inespecíficos; fiebre, tos productiva y disnea, también pueden presentar dolor pleurítico y hemoptisis que puede ser masiva. API es una de las principales causas de hemoptisis en pacientes neutropénicos. ⁽²⁰⁾ La infección puede diseminarse vía hematogena hacia cerebro (sitio más frecuente) produciendo convulsiones, infartos cerebrales, hemorragia intracraneal, meningitis y abscesos epidurales. También puede diseminarse hacia piel, riñón, pleura, corazón, esófago e hígado

aunque con menos frecuencia. Para el diagnóstico de esta entidad es importante la sospecha clínica en pacientes que tengan factores de riesgo. El gold standard lo constituye la histopatología con muestras de tejido pulmonar obtenidas por toracoscopia o biopsia a cielo abierto y los cultivos positivos. La significancia del aislamiento de *Aspergillus* a partir de muestras de esputo depende del estado inmune del hospedero; de esta manera, en pacientes inmunocompetentes representa colonización sin consecuencias clínicas aunque se considera apropiado realizar estudios complementarios para excluir API mientras que en pacientes inmunocomprometidos es altamente predictivo de enfermedad invasiva. Espustos negativos por *Aspergillus* no excluyen API ⁽²⁰⁾. Raramente se obtienen hemocultivos positivos en pacientes con API. El hallazgo más común en la TAC constituye la presencia de uno o más nódulos que pueden no aparecer en la radiografías de tórax. El signo del halo, aunque no es patognomónico, es un hallazgo temprano de API, y consiste en un macronódulo rodeado por una zona de opacidad que se traduce fisiopatológicamente como infarto y necrosis coagulativa producida por angioinvasión rodeada de hemorragia alveolar. También puede encontrarse el *air crescent sign* más tardíamente como una zona curviforme y

radiotransparente que rodea la porción superior de la masa como una media luna de aire. Los métodos serológicos no son útiles en el diagnóstico de API. Existen otros métodos diagnósticos que en estudios clínicos preliminares se han mostrado prometedores: detección antigénica de *Aspergillus* en muestras séricas y obtenidas por lavado broncoalveolar así como el uso de métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa. La detección del galactomano (polisacárido presente en la pared celular de *Aspergillus sp.* que se libera a la circulación durante el crecimiento fúngico en los tejidos) y de 1,3- β -D-glucano (componente de la pared celular de la mayoría de los hongos excepto *Cryptococcus sp.* y *Zygomycetes*) no son métodos de detección ampliamente disponibles. La reacción en cadena de polimerasa es otro método diagnóstico experimental. Tiene una alta sensibilidad pero son comunes los falsos positivos. Aún faltan estudios que puedan estandarizar su utilidad en el diagnóstico de API. El tratamiento usual de la API ha sido Anfotericina B en dosis 0,6-1,2mg/Kg/día aunque puede requerirse dosis mayores en pacientes con inmunosupresión severa. La duración depende de la respuesta clínica del paciente. Estudios recientes han demostrado que el uso de Voriconazol en API se traduce en una mejor respuesta clínica y mayor sobrevida.

Aspergiloma

Constituye la forma más común y mejor conocida de compromiso pulmonar debido a *Aspergillus*. (14). Se desarrolla generalmente en una cavidad pulmonar preexistente comúnmente por TB, aunque también por sarcoidosis, bronquiectasias, quistes bronquiales, bulas, neoplasias o infartos pulmonares y está compuesto por hifas, células inflamatorias, fibrina y detritos tisulares. Es una lesión que tiende a mantenerse estable y usualmente no invade vasos sanguíneos ni parénquima pulmonar vecino. En el 10% de los casos puede disminuir de tamaño o resolver espontáneamente sin tratamiento (14). La mayoría de los pacientes son asintomáticos. De presentarse síntomas, son igualmente inespecíficos como en API. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, radiológicos y serológicos. Radiológicamente se manifiesta como una masa móvil intracavitaria que en ocasiones puede rodearse de un anillo o círculo completo de aire. Pueden ser únicos o múltiples, con predilección por los ápices pulmonares. Su movilidad puede demostrarse con radiografías de tórax en diferentes posiciones, lo cual ayuda en el diagnóstico diferencial con otras masas intracavitarias (tumor necrosado, absceso, coágulo). Con la ayuda de la TAC se detectan aspergilomas que escapan a las

radiografías. Sólo el 50% de los cultivos de esputo son positivos pero casi todos los pacientes tienen anticuerpos IgG positivos. En pacientes asintomáticos la terapia es de sostén mientras que en pacientes sintomáticos se considera cirugía en casos de hemoptisis recurrente (1). En pacientes con hemoptisis masiva puede realizarse embolización arterial bronquial como medida temporal. Se ha utilizado el itraconazol oral con resultados clínicos y radiológicos positivos sin embargo su utilización es limitada por lo lento de su acción.

Aspergilosis crónica necrotizante

También conocida como aspergilosis semiinvasiva o subaguda invasiva. Se trata de un proceso infeccioso, cavitario del parénquima pulmonar secundario a la invasión local de *Aspergillus*. Tiene una progresión más lenta que API que va de semanas hasta meses y es inusual la angioinvasión o la diseminación hacia otros órganos. Se presenta en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas y/o compromiso inmunitario leve o moderado.

Usualmente los pacientes se presentan con síntomas constitucionales: fiebre, pérdida de peso, fatiga también tos productiva, hemoptisis y ocasionalmente pueden ser asintomáticos. En la radiografía de tórax se aprecia consolidación de los lóbulos

superiores y engrosamiento pleural con cavitación. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos IgG contra *A. fumigatus* aunque pueden negativizarse durante el curso de la enfermedad; pueden elevarse los marcadores de respuesta inflamatoria como la proteína C reactiva o la velocidad de sedimentación y la reacción cutánea inmediata contra el antígeno *Aspergillus* suele ser positiva (aunque por sí misma no es diagnóstica). La confirmación diagnóstica requiere la demostración histológica de la invasión del tejido pulmonar y el cultivo positivo de las muestras. Ante la ausencia de resultados histológicos, los hallazgos clínicoradiológicos, y cultivo positivo para *Aspergillus* de muestras respiratorias, sobre todo broncoscópicas, son altamente sugestivos de la enfermedad. El tratamiento de elección es voriconazol en dosis de 200mg bid por 4-24 semanas.

Aspergilosis brocopulmonar alérgica (ABPA)

Esta forma de aspergilosis es consecuencia de una reacción de hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus* sobretodo de *A. fumigatus*; se observa en 1-2% de pacientes con asma persistente y en un 2-15% de pacientes con fibrosis quística⁽¹⁾. Aún no se conoce con exactitud la patogenia sin embargo se ven implicadas reacciones de

hipersensibilidad caracterizadas por la producción de IgG e IgM específicas para *A. fumigatus* así como una elevación de la IgE total (9). Lo anterior, asociado con la generación de enzimas proteolíticas por *A. fumigatus* produce inmunosupresión local e inhibición de la fagocitosis. La respuesta inmune exagerada que involucra liberación de citoquinas, sensibilización linfocítica y activación del complemento, media el daño a la pared bronquial que resulta en bronquiectasias y posteriormente fibrosis⁽⁷⁾. Se caracteriza por episodios recurrentes de tos productiva y disnea, puede haber dolor pleurítico, fiebre, astenia y pérdida de peso. Durante las exacerbaciones presentan infiltrados pulmonares fijos o cambiantes localizados centralmente y en los lóbulos superiores característicamente y test cutáneo para *Aspergillus*, positivo. La IgE sérica se encuentra elevada y los cultivos de esputo son positivos aunque no se requieren para el diagnóstico. Greenberger y Patterson definieron los criterios para el diagnóstico de ABPA: asma, test cutáneo para *Aspergillus* positivo, elevación de IgG e IgM específicos para *A. fumigatus*, IgE sérica total > 1000 ng/mL, presencia de infiltrados pulmonares nuevos o previos, bronquiectasias centrales, eosinofilia (1000 células/ μ L) y precipitinas séricas para *A. fumigatus*. No se requiere la presencia de todos los criterios

para hacer el diagnóstico⁽²⁰⁾.

En los últimos años la enfermedad se ha clasificado según la severidad de los hallazgos tanto radiológicos como serológicos en tres grupos; ABPA seropositiva, la más leve, ABPA con bronquiectasias centrales, la forma moderada y ABPA con otros hallazgos radiológicos, la forma severa⁽⁷⁾.

Los objetivos del tratamiento se basan en tratar las exacerbaciones y limitar la progresión de la enfermedad y las bronquiectasias. Aún se necesitan más estudios para definir la dosis óptima y la duración de la terapia con prednisona en estos pacientes. Se han utilizado esquemas que van desde 0,5mg/Kg/día por 2 semanas para luego administrarlo en días alternos hasta discontinuar, a esquemas de 0,75mg/Kg/día por 4 semanas y disminuir la dosis progresivamente hasta suspender en 5-6 meses. Se debe individualizar según la condición clínica del paciente⁽¹⁾. La IgE sérica total se utiliza como marcador de la actividad de la enfermedad, se mide 6-8 semanas posteriores al inicio del tratamiento y luego cada 8 semanas por un año.

RESUMEN

Los agentes del género *Aspergillus* son causantes de una variedad de síndromes a nivel pulmonar los cuales difieren en sus hallazgos clínicos, radiológicos y en su

respuesta ante diferentes terapias. Por esta razón es fundamental que los médicos estén familiarizados con cada una de estas presentaciones con el fin de reducir su elevada morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal R et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Lessons from 126 patients attending a Chest Clinic in North India. *Chest* 2006; 130: 442-448.
2. Camuset J et al. Treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis by Voriconazole in Nonimmunocompromised Patients. *Chest* 2007; 131: 1435-1441
3. Chamilos G, Kontoyiannis D. Defining the diagnosis of invasive aspergillosis. *Medical Mycology* 2006; 44: S163-S172
4. Greene R et al. Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 373-379
5. Herbrecht R et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347: 408-415
6. Hope W et al. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infectious Diseases* 2005; 5: 609-622
7. Kumar R. Mild, Moderate and Severe Forms of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Clinical and Serologic Evaluation. *CHEST* 2003; 124: 890-892
8. Lumberras C, Gavalda J. Aspergilosis invasora: manifestaciones clínicas y tratamiento. *Revista Iberoamericana de Micología* 2003; 20: 79-89
9. Mastella G et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *European Respiratory Journal* 2000; 16: 464-471
10. Saballs P et al. Tratamiento de la aspergilosis invasiva. *Revista Iberoamericana de Micología* 2000; 17: S93-S96
11. Sabillón N et al. Aspergilosis Invasiva: Reporte de un caso y revisión de literatura. *Revista Médica Hondureña* 2006; 74: 201-204
12. Segal B and Walsh T. Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Invasive Aspergillosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173: 707-717
13. Sharma O, Chwogule R. Many faces of pulmonary aspergillosis. *European Respiratory Journal* 1998; 12: 705-715
14. Soubani A, Chandrasekar P. The Clinical Spectrum of Pulmonary Aspergillosis. *Chest* 2002; 121:1988-1999
15. Stergiopoulou T, et al. Host- Dependent Patterns of Tissue Injury in Invasive Pulmonary Aspergillosis. *American Journal of Clinical Pathology* 2007; 127:349-355
16. Vaideeswar P et al. Invasive pulmonary aspergillosis: A study of 39 cases at autopsy. *Journal Posgrad Medicine* 2004; 50: 21-26
17. Wallace J et al. Risk Factors and Outcomes Associated with Identification of Aspergillus in Respiratory Specimens from Persons with HIV Disease. *Chest* 1998; 114: 131-137
18. Warnock D. Trends in the Epidemiology of Invasive Fungal Infections. *Jpn Journal Medical of Mycology* 2007; 48: 1-12
19. Zhang X et al. Aspergillus pneumonia in renal transplant recipients. *Chinese Medical Journal* 2008; 121 (9): 791-794
20. Zmeili O, Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *Q J Med* 2007; 100:317-334