

ASPERGILOMA

SU IMPORTANCIA COMO ENFERMEDAD PULMONAR SECUNDARIA

J. ROBLEDO, F. SIERRA, A. RESTREPO, L. CANO, F. VELEZ, J. FUENTES,
A. VANEGAS, F. GUTIERREZ

Se presentan los datos más relevantes de once pacientes con aspergiloma pulmonar. Todos fueron adultos, seis hombres y cinco mujeres. Los síntomas más importantes fueron hemoptisis observada en 9 y tos en 7 pacientes. El antecedente de tuberculosis previa fue demostrado en siete de los casos.

Los exámenes micológicos establecieron el diagnóstico irrefutable en ocho casos y señalaron su probable existencia en tres. Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron la opacidad persistente y la cavidad sin contenido aparente, observados cada uno en siete pacientes. Se concluye que el aspergiloma pulmonar no es infrecuente en nuestro medio.

INTRODUCCION

En los últimos años, la aspergilosis pulmonar saprofítica o colonizante (aspergiloma) viene siendo reconocida con frecuencia como infección sobreagregada en pacientes con enfermedad cavitaria o quística previa (1-5). El hongo crece en forma no invasora, como un saprofito, dentro de la cavidad preexistente. Al hacerlo forma una colonia o masa fúngica y produce antígenos que condicionan la respuesta inmune del paciente (4, 6-8). En un buen número de estos pacientes se produce la clásica "bola de hongo", pero en otros se anotan alteraciones diferentes, tales como opacidad y engrosamiento pleural (1, 2, 9, 10). En una serie de 544 pacientes con tuberculosis inactiva y cavidad persistente, seguidos durante varios años en Inglaterra, 20% desarrollaron aspergilomas (2).

La ocurrencia de la infección fúngica sobreagregada tiene repercusiones importantes para el paciente, ya que el síntoma principal, la hemoptisis, puede ser masiva y a veces fatal (1,2, 11).

Sr. Jaime Robledo: Alumno XII Semestre, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; Drs. Fernando Sierra, Fabio Vélez, Iesualdo Fuentes, Ana C. Vanegas: Hospital La María; Dras. Angela Restrepo, Luz Elena Cano: Corporación de Investigaciones Biológicas; Dr. Fernando Gutiérrez; Departamento de Radiología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.

Solicitud de separatas al Sr. Robledo.

La prueba diagnóstica irrefutable es el estudio del material de biopsia obtenida quirúrgicamente (4). Sin embargo, tal procedimiento no es practicable en todos los casos y por ello debe recurrirse a otros exámenes de laboratorio, tales como pruebas serológicas (5, 6, 12), identificación microscópica en esputo y aislamiento repetido del hongo en cultivo (4, 8).

Dada la frecuencia de la tuberculosis en nuestro medio, se consideró de interés averiguar la existencia de la aspergilosis pulmonar intracavitaria en pacientes atendidos en la consulta especializada de enfermedades del tórax en el Hospital "La María". Se presenta a continuación el resultado de este estudio.

MATERIAL Y METODOS

En el período comprendido entre abril de 1978 y abril de 1980, se analizaron muestras de sangre y esputo, correspondientes a 200 pacientes del Hospital "La María". El proceso para establecer el diagnóstico fue el siguiente.

1. Por medio de la consulta médica inicial se consideró el diagnóstico clínico de micosis y más concretamente de aspergiloma, con base en sintomatología compatible (hemoptisis, tos), asociada a antecedentes de tuberculosis pulmonar.

2. Se ordenaron estudios radiológicos obteniéndose una o varias placas simples de tórax. En algunos casos se practicaron además tomografías y broncografías con el objeto de comprobar la imagen clásica de "bola de hongo" dentro de una cavidad. Igualmente se determinó la presencia de otras imágenes sugestivas, tales como opacidades persistentes, bronquiectasias y engrosamientos pleurales (1,3,9, 10).

3. En el laboratorio de micología se efectuaron varios exámenes.

a. Espustos. De cada paciente en ayunas se obtuvieron tres muestras seriadas

de la primera expectoración de la mañana. Todas las muestras se procesaron en un período no mayor de 2 horas después de recogidas. Se procedió como sigue:

Examen directo. Cada muestra fue digerida por medio de pancreatina (13) y se centrifugó. El sedimento se utilizó para exámenes en fresco, adicionando KOH al 20%, en búsqueda de hifas dicótomas y fragmentos de micelio compatibles con *Aspergillus* (14).

Cultivos. El sedimento se sembró en cajas de Petri con varios medios de cultivo, a saber: Sabouraud-agar, Mycoceol (Sabouraud-dextrosa-agar, modificado BBL), extracto de levadura (15) y Sabhi (16). El medio de cultivo fue sembrado de acuerdo a un trazado especial que permitiera reconocer el crecimiento como originado en la muestra y no como contaminación externa. Los cultivos fueron incubados a temperatura ambiente y se leyeron cada semana durante 4 semanas. Las colonias compatibles con *Aspergillus* fueron identificadas microscópicamente de acuerdo con su morfología (8).

b. Sueros. Se realizaron dos pruebas diferentes: doble inmunodifusión en gel de agar (ID) y contraelectroforesis (CIEF). Se utilizó como antígeno el preparado a partir de *Aspergillus fumigatus*, de acuerdo al procedimiento descrito por Longbottom y Pepys (6). Las técnicas empleadas fueron las descritas por Palmer, Kaufman y Kaplan (4). Se consideraron positivos los sueros que exhibieran por lo menos una banda o un arco de precipitado (5, 12, 17).

Las placas con sueros positivos en cualquiera de las pruebas, fueron sometidas a la acción del citrato de sodio al 5% con el objeto de borrar las bandas de precipitado inespecíficas (17).

4. Anatomía patológica. Este examen fue practicado sólo en unos pocos pacientes

sometidos a procedimientos quirúrgicos. Los estudios fueron realizados en el Departamento de Patología del Hospital San Vicente de Paúl, el cual atiende las demandas del Hospital "La María" en esta área.

RESULTADOS

En 11 de los 200 pacientes estudiados (5,5%) se estableció el diagnóstico de aspergiloma pulmonar. Todos eran adultos mayores de 21 años, 6 del sexo masculino y 5 del femenino. Para los hombres la edad promedio fue 41 años y para las mujeres, 56 años.

Los síntomas predominantes fueron tos y hemoptisis, encontrándose 5 pacientes (45,4%) con tos y hemoptisis concomitantes, 4 (36,3%) únicamente con hemoptisis y 2 (18,1%) con tos como único síntoma. En total se anotó hemoptisis en 9 (81,8%) y tos en 4 (63,6%).

El antecedente patológico más frecuente fue la tuberculosis pulmonar, la cual se demostró como enfermedad anterior previamente tratada en 7 de los pacientes (63,6%).

Los exámenes micológicos proporcionaron los resultados anotados en la Tabla 1. En 7 pacientes (63,6%) se demostró *Aspergillus* por microscopía directa. Los cultivos fueron positivos en 8 pacientes (72,7%), predominando el *A. fumigatus*, 7 casos; *A. flavus* se aisló sólo en una oportunidad.

Las serologías demostraron precipitinas por ID en 8 pacientes (72,7%) y por contraelectroforesis en 9 (81,8%). Ambas pruebas coincidieron en positividad en 7 (63,6%) de los casos (Tabla 1).

En 4 pacientes estudiados bajo el punto de vista anatomopatológico se demostró la presencia del hongo. Seis (54,5%) de los pacientes tuvieron microscopía, cultivos y serologías positivos; en un paciente (9,1%)

el diagnóstico se hizo sólo por anatomía patológica y otro (9,1%) presentó microscopía y serologías positivas, sin cultivos. En 2 pacientes (18,1%) el cultivo y la serología fueron positivas. Solamente un paciente (9,1%) tuvo como único hallazgo su reactividad serológica (Tabla 2).

Los hallazgos radiológicos se discriminaron de la siguiente manera (Tabla 3): en sólo un paciente (9,1%) se demostró la imagen clásica de aspergiloma (bola de hongo). En siete (63,6%) se demostraron cavidades sin contenido aparente. En tres pacientes, en los cuales se realizaron tomografías, se demostraron bronquiectasias en la zona aspergiloma. Siete (63,6%) tenían opacidades apicales. Seis (54,5%) exhibían un engrosamiento pleural. Final-

Tabla 1. Valor de los exámenes micológicos en el diagnóstico del aspergiloma pulmonar.

EXAMEN	HALLAZGOS EN EL PACIENTE	
	Nº	%
Microscopía directa	7	63,6
Cultivos	8	72,7
IDGA *	8	72,7
Serologías: CIEF **	9	81,8
Ambas	7	63,6
Anatomía patológica	4	***

* IDGA: inmunodifusión en gel de Agar.
 ** CIEF: contraelectroforesis.
 *** Estudio efectuado en sólo 4 pacientes.

Tabla 2. *Aspergiloma pulmonar*. Comprobación del diagnóstico de acuerdo a los exámenes micológicos.

EXAMENES POSITIVOS	PACIENTE	
	Nº	%
Diagnóstico comprobado		
Microscopía, cultivos y serología	6	54,5
Anatomía patológica	1	9,1
Microscopía y serología	1	9,1
Diagnóstico probable		
Cultivos y serologías	2	18,1
Serologías	1	9,1
Total	11	100,0%

Tabla 3. Hallazgos radiológicos en 11 pacientes con aspergilosis pulmonar.

HALLAZGO	PACIENTE	
	Nº	%
Cavidad con masa fúngica	1	9,1
Cavidad sin contenido	7	63,6
Bronquiectasias	3*	—
Opacidad	7	63,6
Engrosamiento pleural	6	54,5
Fibrosis	9	81,8

* Por broncografías realizadas en tres pacientes solamente

Tabla 4. Concomitancia de hallazgos radiológicos en 11 pacientes con aspergiloma pulmonar.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Cavidad	X	X	X	X	X	—	X	X	—	X	—
Opacidad	X	X	X	—	—	X	X	X	X	—	—
Bronquiectasia	X	—	—	—	—	—	—	—	—	X	X
Engrosamiento pleural	X	X	X	X	X	X	—	—	—	—	—
Fibrosis	X	X	X	X	X	X	X	—	X	—	X

X = hallazgo positivo.

mente, se demostró fibrosis en nueve de los pacientes (81,8%).

Los hallazgos radiológicos fueron múltiples en todos los casos (Tabla 4). Las Figuras 1 a 4 ilustran algunos de los aspectos radiológicos de nuestros casos.

DISCUSION

La literatura médica colombiana revela informes sobre 25 casos de aspergiloma pulmonar (4, 18-23). Con excepción del informe de Peña y colaboradores (20), quienes estudiaron una serie de pacientes, los demás informes presentan sólo uno o dos casos, en su mayoría hallazgos de autopsia o postquirúrgicos. Los anteriores datos y los del presente trabajo permiten afirmar que esta micosis ocupa una posición no despreciable (5,5%) en la patología del enfermo pulmonar crónico.

Llama la atención la distribución por sexo en nuestros casos, ya que al contrario

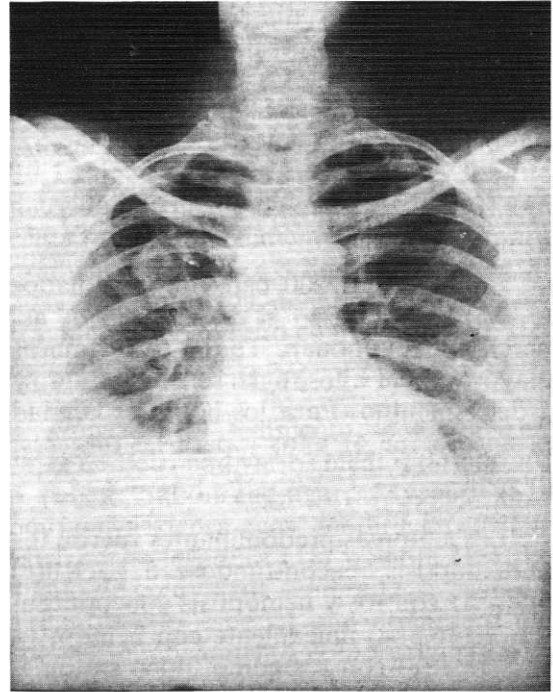


Figura 1. Imagen clásica de "bola de hongo", cavidad con opacidad interna y media luna aérea.

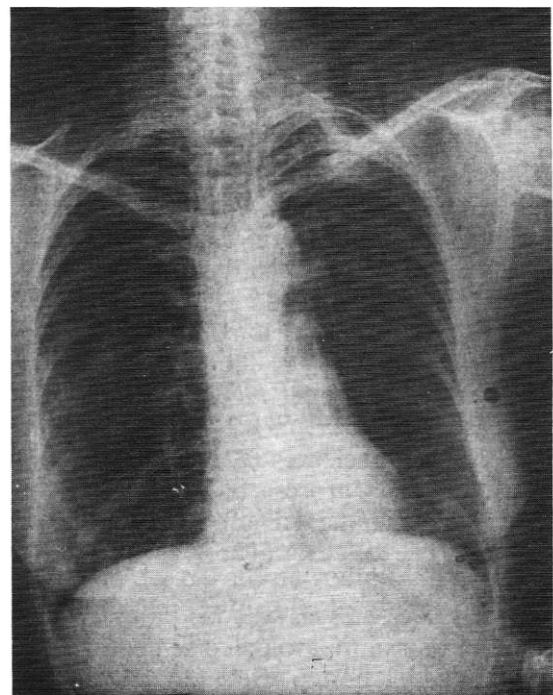


Figura 2. Opacidad persistente en vértice izquierdo. Hay retracción hilar indicativa de proceso fibrótico. No hay imagen cavitaria.

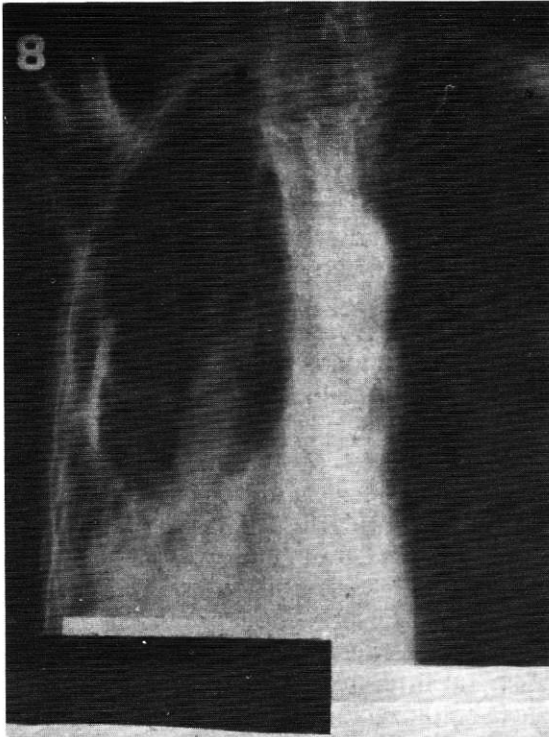


Figura 3. Tomografía que revela extenso compromiso pulmonar derecho. Hay múltiples cavernas, engrosamiento pleural y fibrosis.

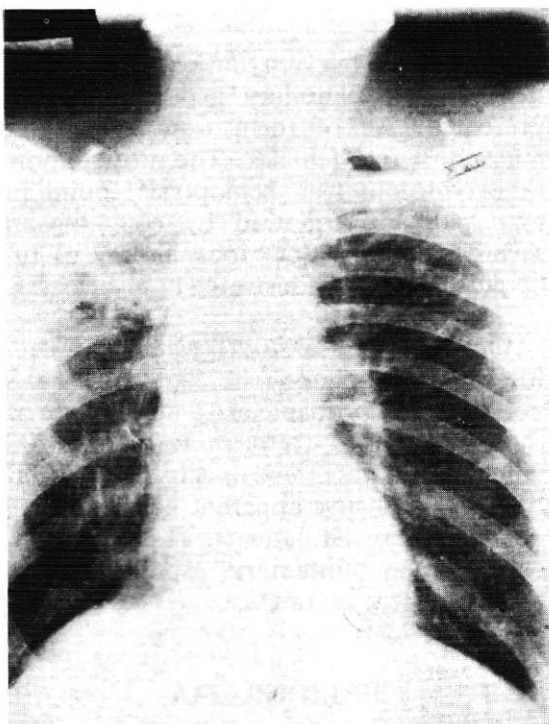


Figura 4. Opacidad en vértice derecho, retracción hilar e imágenes cavitarias pobremente definidas.

de lo que sucede en otras micosis (8), hay en ésta una participación importante del sexo femenino (45,4%). Por el contrario, no extraña el predominio absoluto de adultos ya que el proceso es secundario y crónico. Algo similar ha sido observado en otras series (1-4). Se anota la mayor edad promedio de las mujeres, si bien el dato no tiene significancia estadística.

El antecedente patológico más frecuente (63%), fue tuberculosis pulmonar; es por ello que en muchas ocasiones la presentación clínica del aspergiloma se confunde con una reactivación de la tuberculosis, a pesar de la negatividad repetida de los esputos para bacilos ácido-alcohol resistentes y a la situación poco frecuente de convivencia *Aspergillus* - bacilo tuberculoso (1-4, 11).

La presentación clínica de la enfermedad se caracteriza especialmente por hemoptisis como síntoma principal y tos (1, 2, 4, 9, 11). Teniendo en cuenta el antecedente patológico señalado, la presencia de estos dos síntomas en un paciente obligan al clínico a considerar el aspergiloma pulmonar como posibilidad diagnóstica.

Los aspectos radiológicos del aspergiloma han sido considerados fundamentales en el diagnóstico (2, 3, 9). Sin embargo, la imagen clásica del aspergiloma, opacidad uniforme y densa coronada con una media luna aérea y delgada, considerada por mucho tiempo como característica en esta entidad, fue encontrada sólo en uno de nuestros pacientes y en la actualidad se le considera como el hallazgo radiológico menos frecuente (2, 9). Por el contrario, son de observación más frecuente las lesiones tipo opacidad persistente (aspergiloma oculto) casi siempre apical y el engrosamiento pleural (2, 9, 10). Yarzabal y colaboradores (5) señalaron con base en estudios serológicos la frecuencia de estas lesiones y su correspondencia con el aspergiloma. Más recientemente, grupos ingleses

y norteamericanos (2,9, 10) han informado sobre la regularidad con que se observa tal patología. En el aspergiloma oculto no es posible reconocer radiológicamente la presencia de una cavidad definida ni la masa fúngica interior; sin embargo, estudios anatomopatológicos suelen demostrar que tal es el caso (1, 2, 4, 9, 10). Fuera de estas lesiones y en orden de importancia decreciente están las bronquiectasias; estas lesiones pueden asociarse o constituir el sitio de colonización del hongo (4, 19). Por ello, los pacientes con tal patología deberían también estudiarse para aspergiloma.

Gracias a las pruebas de laboratorio el diagnóstico de aspergiloma pulmonar se establece con cierta facilidad (5, 8). Los varios procedimientos serológicos constituyen la mejor prueba tamiz, puesto que cerca del 93% de los pacientes dan pruebas reactivas (5-7, 12, 17). Si bien otras formas de aspergilosis pulmonar, tales como la atópica, la broncopulmonar alérgica y a veces la diseminada, pueden dar pruebas serológicas positivas, la intensidad de la reacción (traducida en el número de bandas o arcos de precipitado) es mucho mayor en el aspergiloma (5, 7, 8, 12). Las pruebas serológicas también tienen aplicación para el seguimiento del paciente ya que tienden a negativizarse con la curación del proceso (5,7,12).

Los exámenes micológicos propiamente dichos suelen ser confirmatorios. Es así como la observación repetida de hifas dicótomas en los esputos o secreciones bronquiales, es elemento diagnóstico (8).

El cultivo, que permite la identificación del agente causal, es de gran ayuda. Sin embargo, dada la ubicuidad del germen en el medio ambiente, el sólo aislamiento no establece el diagnóstico (4, 7, 8). Generalmente, y como sucedió en nuestro grupo, el *A. fumigatus* es el agente predominante (4).

A pesar de las ventajas que ofrecen los anteriores métodos de laboratorio, hay que tener en cuenta que en algunos de los pacientes afectados por el aspergiloma no es posible demostrar anticuerpos contra el hongo, ni observarlo en la expectoración (4, 5, 8). En estos casos es necesario fundamentar el diagnóstico en criterios clínicos, radiológicos o aún histopatológicos, como ocurrió en uno de nuestros pacientes cuyo diagnóstico fue establecido por métodos histopatológicos practicados después de la cirugía.

En pacientes con enfermedad cavitaria o quística preexistente, el reconocimiento de la infección sobreagregada por *Aspergillus* es de gran importancia dada la frecuencia y severidad de los síntomas (1, 2, 9, 11). Es por ello que deben hacerse todos los esfuerzos posibles para diagnosticar tal infección en los períodos iniciales de la colonización micótica.

SUMMARY

The most relevant data of eleven patients with pulmonary aspergilloma are presented. All of them were adults, six males and five females. The most important symptom was hemoptysis found in nine patients, followed by coughing in seven patients. A previous history of tuberculosis was demonstrated in seven cases.

The mycological studies established irrefutably the diagnosis in eight cases and pointed to its probable existence in three of them. The most frequent radiologic findings were a persistent opacity and cavitations without any apparent content, each observed in seven patients. Thus, it is concluded that pulmonary aspergilloma is not infrequent among us.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— ASLAM PA, EASTRIDGE CE, HUGHES FA. Aspergillosis of the lung. An eighteen years experience. Chest 1971; 59: 28-32.

- 2.— DAVIES D. Aspergilloma and residual tuberculous cavities. The results of a resurvey (A report from the Research Committee of British Thoracic and Tuberculosis Association). *Tubercle* 1970; 51: 227-245.
- 3.— FREUNDLICH IM, ISRAEL HL. Pulmonary Aspergillosis. *Clin Radiol* 1973; 24: 248-253.
- 4.— PALMER DF, KAUFMAN L, KAPLAN W, CAVALLARO JL. Serodiagnosis of mycotic diseases. Springfield, Illinois: C. C. Thomas; 1977.
- 5.— YARZABAL LA, LUZ SD, JOSEF M, TORRES JM, VIGERA I et al. Pruebas de inmunoprecipitación en el diagnóstico de la aspergilosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1973; 15: 1-9.
- 6.— LONGBOTTOM JL, PEPYS J. Pulmonary aspergillosis. Diagnostic and immunological significance of antigens and C substance in *A. fumigatus*. *J Pathol Bacteriol* 1964; 88: 141-151.
- 7.— MCCARTHY DS, PEPYS J. Pulmonary aspergilloma. *Clinical Immunology*. *Clin Allergy* 1973; 3: 57-70.
- 8.— RESTREPO A. Aspergilosis. En: BORRERO J, RESTREPO J, VELEZ H, eds. *Fundamentos de medicina interna*, 2ª ed. Medellín: CIB; 1980.
- 9.— KLEIN DL, GAMSU G. Thoracic manifestations of aspergillosis. *Am J Radiol* 1980; 134: 543-552.
- 10.— LEIBSHOTZ HI, ATKINSON GW, ISRAEL HL. Pleural thickening as a manifestation of *Aspergillus* superinfection. *Am J Radiol* 1974; 130: 883-886.
- 11.— ODERO D, MATTHAY RA, GEE JBL. Hemoptysis with cavitary lung lesion. *JAMA* 1976; 236: 2889-2890.
- 12.— COLEMAN RM, KAUFMAN L. Use of the immunodiffusion test in the serodiagnosis of aspergillosis. *Appl Microbiol* 1972; 23:301-308.
- 13.— SANFORD LV, MASON KN, HATHAWAY BM. The concentration of sputum for fungus cultures. *Am J Clin Pathol* 1962; 44: 172-176.
- 14.— PEÑA CE. Aspergillosis. En: BAKER RD, ed. *The pathological Anatomy of the Mycoses*. Berlin: Springer - Verlag; 1971: 762-831.
- 15.— SMITH CD, GOODMAN WL. Improved culture method for the isolation of *H. capsulatum* and *B. dermatitides* from contaminated specimens. *Am J Clin Pathol* 1965; 63: 276-280.
- 16.— GOREMAN SW. Sabhi, a new culture medium for pathogenic fungi. *Am J Med Technol* 1967; 3:1-7.
- 17.— PEDRAZA MA. Mycotic infections at autopsy. *Am J Clin Pathol* 1969; 51: 470-476.
- 18.— MARTINEZ A, LARA JL. Aspergilosis pulmonar intracavitaria. *Trib Med* 1974; 50: A13-A16.
- 19.— PEÑA CE, SANCHEZ M. Aspergiloma intrabronquial. *Trib Med* 1966; 5: 18-20.
- 20.— PEÑA CE, SALAZAR HS. Aspergilosis en Colombia. Estudio clinicopatológico de 15 casos. *Mycopathol Mycol Appl* 1968; 34: 65-80.
- 21.— RAMIREZ A, RUIZ O, RESTREPO A, ROBLEDO M, SAN JUAN R, et al. Aspergilosis pulmonar intracavitaria (aspergiloma). *Antioq Med* 1974; 24: 474-483.
- 22.— RUEDA G, MEJIA A. Micetoma pulmonar. *Trib Med* 1962; 7-18.
- 23.— TAKANO J. Estudio de lesiones residuales pulmonares. *Rev Lat Am Patol* 1962; 6: 63-69.