

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Aspergilosis Pulmonar

Revisión del tema con especial referencia a los aspectos patomorfológicos y a las formas anatomoclínicas de la enfermedad.

* Drs. David Oddo y ** Sergio González

INTRODUCCION

La aspergilosis se define como cualquier infección o colonización de tejidos o cavidades por hongos del género *Aspergillus*.

Micheli, un botánico florentino acuñó el término *Aspergillus* en 1729 por la semejanza de los conidióforos del hongo con el rociador de agua bendita usado en ceremonias religiosas. Link en 1809 reconoció varias especies y sugirió un papel patógeno a estos hongos casi 100 años antes que Pasteur y Koch reconocieran las enfermedades. Bennet (1842) y Sluyter (1847) confirmaron los primeros casos de infección pulmonar humana.

MICOLOGIA

La taxonomía de las especies del género se resume en la Tabla 1. Las especies más frecuentemente asociadas con infecciones humanas son: *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. versicolor*, *A. glaucus* y *A. terreus*.

FRECUENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

La aspergilosis tiene distribución mundial y aunque la humedad y el calor favorecen su desarrollo no se conoce de una mayor frecuencia en los trópicos.

La frecuencia total es difícil de precisar. Heffernan et al (1966) encontraron una frecuencia de 0,70/o en todas las autopsias de 1 año en el hospital Johns Hopkins. Carbone et al (1964) observaron una frecuencia de 1,70/o en pacientes fallecidos por cáncer y 5,80/o en leucémicos.

Nosotros hemos estudiado 15 casos de aspergilosis pulmonar en material de autopsia del período 1960-1982, lo que representa un 0,30/o de todas las autopsias de ese período y un 320/o de las micosis

pulmonares encontradas en el mismo lapso.

No hay diferencias aparentes según sexo y raza. Algunas localizaciones son más frecuentes en el hombre como el aspergiloma bronquial y otras en la mujer como la sinusitis paranasal.

Las fuentes de infección son numerosas, pues se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Crecen en el suelo, en vegetación en descomposición, en cualquier tipo de restos orgánicos e incluso en reactivos de laboratorio.

PATOGENIA

Los *Aspergilli* son oportunistas por excelencia y muy rara vez patógenos primarios. La vía de entrada más frecuente es el tracto respiratorio superior; menos frecuentemente el canal auditivo externo y los ojos. Además, proporcionan una puerta de entrada la cirugía mayor cardiovascular, exsanguineotransfusiones, fístulas y traumatismos.

El desarrollo de la infección depende de la virulencia y del tamaño del inóculo infectante así como de la resistencia del huésped. La susceptibilidad del huésped está aumentada en enfermedades debilitantes, tratamiento corticoesteroideo, quimioterapia antineoplásica, inmunosupresión, tratamiento antibiótico de amplio espectro, cavidades residuales como secuelas de tuberculosis, silicosis, sarcoidosis e histoplasmosis, traumatismos corneales y de las extremidades, etc.

Experimentalmente se ha demostrado que los corticoides facilitan la proliferación micótica al estabilizar la membrana lisosomal y disminuir considerablemente la interacción entre lisosomas de los macrófagos alveolares y las esporas fagocitadas.

El poder patógeno depende de la invasión directa y aparentemente en grados menores de la toxicidad e hipersensibili-

* *Becado de Anatomía Patológica. U. Católica.*

** *Departamento de Anatomía Patológica.*

Escuela de Medicina. Universidad Católica de Chile.

dad al hongo. Estos factores explican en parte el carácter necrotizante e histolítico de la infección y también la frecuente angioinvasión con angeitis necrotizante.

La mayor frecuencia de la infección se atribuye al uso de nuevas drogas que pueden prolongar la vida de pacientes con resistencia disminuida. Es notable que el 73,30/o de nuestros casos tenían antecedentes clínicos de tratamiento inmunosupresor, quimioterapia antitumoral y tratamiento antibiótico de amplio espectro.

PATOMORFOLOGIA GENERAL

La respuesta inflamatoria del organismo a los elementos micóticos de *Aspergillus* es mínima cuando el hongo coloniza cavidades y no invade el parénquima. Las reacciones más frecuentemente descritas son inflamaciones necrotizantes, supuradas y granulomatosas.

Las inflamaciones necrotizantes presentan una zona central de necrosis de coagulación, rodeada por una cantidad variable de infiltración polimorfonuclear y una zona más externa de hemorragia. Se observan frecuentemente angioinvasión, angeitis necrotizante y trombos micóticos.

Las inflamaciones supuradas son generalmente bronconeumonías de extensión variable, la mayoría de las veces lobulillares y confluentes, con predominio de polimorfonucleares, piocitos y microabscesos.

En las inflamaciones granulomatosas, no necesariamente crónicas, se observan granulomas epitelioides, células gigantes de tipo cuerpo extraño y de tipo Langhans e infiltración leucocitaria perifocal.

En todas las formas de inflamación mencionadas se identifican en medio del exudado o del tejido necrótico las características hifas del género. En los tejidos las hifas aparecen basófilas, de 3 a 4 μm de ancho y regularmente tabicadas. Con la tinción de hematoxilina-eosina son hiali-

nas, muestran dicotomía de 45° y se tiñen mejor con PAS y Gomori-Grocott. En las lesiones invasivas las hifas son más rectas y paralelas. Rara vez se observan esporas germinales con desarrollo primario y conidióforos. Los micelios o colonias micóticas se disponen y crecen en forma radial con bandas más oscuras alternantes (crecimiento actinomicetoide). El crecimiento radial en las cavidades forma grandes conglomerados llamados aspergilomas o bolas fungosas.

Es necesario enfatizar que el examen histopatológico con la identificación de los elementos característicos en los tejidos es la prueba más evidente de la infección.

El diagnóstico diferencial morfológico de los hongos es principalmente con *Fusarium moniliforme*; aunque este hongo es rara vez patógeno, se observa ocasionalmente en la queratitis micótica. Las hifas aparecen hialinas, tabicadas, de 3 a 7 μm de diámetro, con dicotomía en 90°. El diagnóstico diferencial debe considerar también: zigomicetos, elementos pseudomiceliales de *Candida*, las hifas de *Penicillium* y *Petriedillium boydii* y las hifas de los hongos demateáceos. El diagnóstico del género puede aclararse en la mayoría de los casos sólo con la histopatología, pero es necesario en algunos casos el cultivo que también permite identificar la especie.

De los 15 casos de aspergilosis pulmonar estudiados en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, 13 (86,7 por ciento) presentaron bronconeumonía supurada-necrotizante y sólo 2 (13,30/o) bronconeumonía granulomatosa. En todos los casos se identificaron las hifas características e incluso en uno de ellos se observaron esporas con desarrollo primario y crecimiento artrosporiforme. El 270/o de estos casos correspondió a formas diseminadas, es decir compromiso de dos o más órganos por los hongos incluyendo el pulmón. Los órganos com-

prometidos en orden de frecuencia fueron: pulmón, tiroides, miocardio, encéfalo, intestinos y riñón.

ASPERGILOSIS PULMONAR

Los pulmones son los órganos más frecuentemente afectados por la enfermedad. Desde el punto de vista clínico la infección puede ser aguda o crónica. La sintomatología de la aspergilosis pulmonar, especialmente en las infecciones secundarias, es difícil de definir, en otras palabras es inespecífica y en la mayoría de los casos predominan las manifestaciones de la enfermedad subyacente.

Clínicamente se reconocen formas **primarias** y **secundarias** (Tabla 2). En la aspergilosis pulmonar primaria la infección se produce en un huésped sano sin patología pulmonar subyacente previa. En la forma secundaria, por el contrario, la infección se instala en un pulmón dañado o en un huésped con una enfermedad grave, debilitante, predisponente; es importante enfatizar que las formas secundarias no necesariamente requieren de un pulmón anatómicamente dañado, sino que el huésped en sí mismo es un terreno muy susceptible a la infección por *Aspergillus* y también por cualquier otro germen de los llamados oportunistas.

Las formas secundarias pueden ser **invasivas** si las hifas se observan invadiendo el tejido, en el pulmón más allá del árbol bronquial con o sin anguitis, asociado siempre a una reacción inflamatoria notable en relación con los elementos micóticos. En las formas secundarias **no invasivas**, por el contrario, las hifas no invaden los tejidos y pueden o no acompañarse de una reacción inflamatoria; esta última cuando está presente es granulomatosa o eosinófila.

Aspergilosis pulmonar primaria

Actualmente esta forma es casi inexistente y en la literatura nacional se desconocen casos informados. Evoluciona como una neumonía aguda. En algunos casos hay antecedentes de exposición a polvo y cereales. El curso es variable entre la curación y la supuración con desenlace fatal. Histológicamente se encuentra una neumonitis granulomatosa, bilateral, con focos supurados y abundantes hifas. Es frecuente la septicopioemia con compromiso de varias vísceras. Los casos que evolucionan a la cronicidad tienden a la fibrosis, que en condiciones extremas simula una mediastinitis esclerosante.

Aspergilosis pulmonar secundaria

Corresponde a la forma más importante y frecuente de la aspergilosis y suelen reconocerse las siguientes variedades: la infección oportunista o aspergilosis pulmonar secundaria invasiva, el aspergiloma o aspergilosis pulmonar secundaria no invasiva y las formas broncopulmonares alérgicas que deben considerarse como un grupo separado.

La **aspergilosis secundaria oportunista** usualmente es aguda. Los síntomas principales son tos, expectoración purulenta, fiebre, disnea, dolor torácico con desgarramiento hemoptoico, de iniciación reciente en un paciente con enfermedad grave subyacente. Hay signos de condensación. La radiografía de tórax puede mostrar numerosos focos de infiltración, usualmente bilaterales y nítidos, menos frecuentemente lobulares y confluentes. La muerte sobreviene en días o meses.

Esta forma puede evolucionar a la cronicidad constituyendo un cuadro recientemente descrito llamado **aspergilosis pul-**

monar crónica necrotizante. Simula una tuberculosis, se limita a los lóbulos superiores, tiende a la formación de abscesos y empiema pleural con fibrosis ulterior. Los focos necróticos simulan infartos pulmonares.

Las complicaciones más frecuentes de la aspergilosis secundaria invasiva son las septicopioemias, la oxalosis secundaria en infecciones por *A. niger* y menos frecuentemente reacciones alérgicas.

En nuestro material el 90% de los casos estudiados correspondió a esta forma y todos los casos presentaban una enfermedad subyacente grave asociada a tratamientos intensamente debilitantes e inmunodepresores.

Esta forma de aspergilosis se observa como una infección terminal en los pacientes con enfermedades inmunodepresores o bien como neumonías nosocomiales, complicación final de un porcentaje cada vez mayor de los pacientes hospitalizados.

El **aspergiloma** es la forma secundaria no invasiva por excelencia y única con un síndrome clínico más o menos bien definido.

Es más frecuente en hombres entre cuarta y sexta décadas. Se observa en pacientes con cavidades residuales o necrosis parenquimatosa reciente. Se ha descrito en cavernas tuberculosas, bronquiectasias, histoplasmosis y sarcoidosis cavitadas, neumonía bacteriana, asma, silicosis, quiste hidatídico residual, carcinoma bronquioloalveolar, asbestosis y ampollas enfisematosas. Las especies más frecuentemente encontradas son *A. niger* y *A. fumigatus*. El 60% de los casos presenta hemoptisis, generalmente recurrente. Otros síntomas en orden decreciente de frecuencia son: tos, expectoración, fiebre, debilidad y pérdida de peso. A veces se expulsan fragmentos de micelios. El pronóstico en general es bueno y el 13% de mortalidad informada en la literatura se atribuye en la mayoría de los casos a la enfermedad sub-

yacente. El cuadro radiológico es característico: en un lóbulo superior se observa una cavidad redonda u oval, de paredes delgadas, que contiene una masa moderadamente densa y típicamente móvil, la cual a su vez está separada de la pared por una fina medialuna aérea. El examen directo o cultivo de expectoración es positivo en la mayoría de los casos al igual que las precipitinas séricas. Las lesiones pueden ser bilaterales. Microscópicamente la masa corresponde a un conglomerado de hifas con ninguna reacción inflamatoria (bola fungosa, micetoma). El tratamiento del aspergiloma es primordialmente quirúrgico.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABA)

Bajo esta denominación se incluyen los cuadros de hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus*. Suelen considerarse en este grupo: asma bronquial asociada con ABA (neumonía por hipersensibilidad), algunas formas de alveolitis alérgica extrínseca y, recientemente, la granulomatosis broncocéntrica.

Rosenberg y col. (1977) propusieron criterios primarios y secundarios para el diagnóstico de estas formas que se resumen en la Tabla 3. El diagnóstico puede hacerse si se cumplen 6 de los criterios primarios.

La **ABA con asma bronquial** simula un resfrío con expulsión de moldes mucosos grandes (bronquitis plástica) que al examen microscópico están constituidos por mucus, eosinófilos, hifas, espirales de Curschmann y cristales de Charcot-Leyden. La radiografía de tórax muestra infiltrados algodinosos transitorios con atelectasia de extensión variable. El broncograma muestra bronquiectasias cilíndricas centrales. Histológicamente se observa una neumonía eosinófila con los llamados microabscesos eosinófilos que son acúmulos con focos necróticos. Con inmunofluorescen-

cia se ha demostrado depósito de inmunoglobulinas, complemento y antígenos de *Aspergillus*.

En asmáticos no complicados ni seleccionados las pruebas cutáneas con *A. fumigatus* son positivas en el 100/o de los casos. En los asmáticos con eosinofilia pulmonar, en el 900/o. Las precipitinas séricas contra *Aspergillus* están presente en el 90/o de los asmáticos no complicados y en el 660/o de los con eosinofilia.

Aproximadamente el 100/o de los asmáticos desarrollan ABA y la prevalencia es de aproximadamente 10/o (Turner-Warwick, 1978).

Se han descrito casos esporádicos de **alveolitis alérgica extrínseca** por aspiración de *A. clavatus* en trabajadores de la cebada.

Las formas crónicas y más graves corresponden a la llamada **granulomatosis broncocéntrica**. En estos casos se observan granulomas necrotizantes bronquiales y bronquiolares con o sin eosinofilia tisular. No hay compromiso extrapulmonar. La angéitis es secundaria y no el proceso fundamental. El 500/o de los casos hasta hoy descritos son pacientes asmáticos. Radiológicamente presentan atelectasia lobar o segmentaria y los cambios son usualmente solitarios o unilaterales. El tratamiento de elección son los corticoides. Aunque la mayoría de los pacientes responde inicialmente, el seguimiento ha de ser constante por la recurrencia y la presunción de daño pulmonar irreversible. La experiencia de granulomatosis broncocéntrica en no asmáticos es limitada. Muchos casos se recuperan espontáneamente y la enfermedad no es letal.

En las formas alérgicas de las aspergilosis dos tipos de anticuerpos parecen mediar las reacciones: reagentes (IgE) asociadas a hipersensibilidad inmediata (Tipo I) y precipitinas demostrables en el suero de estos pacientes (Tipo III). Se han demostrado casos con infiltrados granulomato-

sos-mononucleares que sugieren también mecanismos de tipo IV. Además la IgA podría estar involucrada al estimular localmente la vía alterna del complemento.

La respuesta a los corticoesteroides y los mecanismos patogénicos hasta hoy descritos en esta forma de aspergilosis pulmonar autorizan a considerar este grupo independientemente de las otras formas secundarias.

TABLA 1

Taxonomía del género *Aspergillus*

Reino	Hongos
División	Eumycotina
Subdivisión	Deuteromycotina
Clase	Hyphomycetes
Orden	Hyphomycetales
Familia	Moniliaceae
Género	<i>Aspergillus</i>
Especies	<i>Fumigatus</i> , <i>flavus</i> , <i>niger</i> , <i>nidulans</i> , <i>clavatus</i> , <i>ornatus</i> , <i>glaucus</i> , <i>restrictus</i> , <i>versicolor</i> , <i>ustus</i> , <i>spargus</i> , <i>cremeus</i> , <i>cervinus</i> , <i>flavipes</i> , <i>terreus</i> , <i>candidus</i> , <i>ochraceus</i> , <i>wentii</i> .

TABLA 2

**Aspergilosis Pulmonar
Clasificación Formas Clínicas**

Aspergilosis pulmonar primaria
Aspergilosis pulmonar secundaria
Aspergilosis oportunista
Aspergilosis alérgica
Aspergiloma.

TABLA 3

Criterios Diagnósticos de Aspergilosis
Broncopulmonar Alérgica

Primarios

- Obstrucción bronquial episódica.
- Eosinofilia periférica.
- Reactividad cutánea inmediata a Ag Aspergillus.
- Precipitinas contra Ag Aspergillus.
- Aumento de IgE séricas.
- Historia de infiltrados pulmonares transitorios.
- Bronquiectasias centrales.

Secundarios

- Aspergillus fumigatus en expectoración.
- Expectoración de tapones parduscos.
- Reactividad de tipo Arthus (cutánea tardía) a Ag Aspergillus.

REFERENCIAS

- Binder R et al: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a distinct clinical entity. *Medicine* 61: 109, 1982.
- Koss M et al: Bronchocentric granulomatosis. *Hum Pathol* 12: 632, 1981.
- Meyer R et al: Aspergillosis complicating neoplastic diseases. *Am J Med* 54: 6, 1973.
- Peña C.: Aspergillosis; *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. The pathologic Anatomy of mycoses.* Ed. F Henke y O Lubarsch. Tomo 3, parte 5 p 762, 1971.
- Rosenberg M. et al: Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 86: 405, 1977.
- Turner-Warwick M: Immunology of the lung. *Current topics in Immunology* N° 10. Ed. E Arnold, London, 1978.
- Oddó D y González S.: Aspergilosis pulmonar. Estudio morfológico de 15 casos de autopsias. (En preparación).

