

ASPERGILOMA PULMONAR EN EL HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL DE ICA - PERÚ. 2000 - 2001

Alicia Arce M¹, Juan Guillermo A¹, Julio Torres C², José Casquero C³.

¹Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional "San Luis Gonzaga", Ica, Perú.

²Servicio de Neumología del Hospital de Apoyo Departamental de Ica. Ica, Perú.

³División de Micología, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

RESUMEN

En el Perú, un gran porcentaje de la población que tiene lesiones cavitarias residuales puede albergar una bola fúngica conocida como aspergiloma. **Objetivo:** Determinar los agentes etiológicos que causan los aspergilomas en estas personas y comparar la prueba diagnóstica de inmunodifusión frente al cultivo seriado de esputo. **Materiales y métodos:** Se incluyó a pacientes atendidos en el Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Regional de Ica (Ica, Perú) que presentaron antecedentes de tuberculosis pulmonar y criterios clínico-radiológicos sospechosos de aspergilosis pulmonar. El diagnóstico de laboratorio se realizó mediante cultivos seriados y consecutivos de esputo en Agar Sabouraud Dextrosa (ASD) con cloramfenicol y se detectó precipitinas aspergílicas con la prueba de inmunodifusión (ID). **Resultados:** Se obtuvo un total de 20 pacientes, 70% de los pacientes (14/20) demostraron tener aspergiloma pulmonar. Los principales agentes etiológicos encontrados fueron *Aspergillus fumigatus* (50%) y *Aspergillus niger* (14,5%). La ID mostró 71% de sensibilidad (aumentando este valor a 82% al utilizar antígeno específico) y 100% de especificidad. **Conclusiones:** *Aspergillus fumigatus* es el agente etiológico más frecuente en nuestro estudio y la prueba de inmunodifusión es útil como prueba diagnóstica de aspergiloma pulmonar. La prueba de inmunodifusión mejora su sensibilidad al emplear antígenos específicos, por lo que consideramos realizar estudios de elaboración de antígenos específicos de *Aspergillus* autóctonos para la prueba de ID. Es necesario continuar estudios de prevalencia y de métodos diagnósticos de esta enfermedad.

Palabras clave: Aspergilosis; Neumopatías fúngicas; Inmunodifusión (fuente: BIREME).

SUMMARY

A high percentage of Peruvian population bearing residual lung cavities can shelter a fungal ball known as Aspergiloma. **Objective:** To determine the ethiological agents producing aspergilomas and to compare the immunodiffusion diagnostic test with serial sputum culture. **Material and methods:** Patients from the Ica Regional Hospital Tuberculosis Control Program with a clinical condition resembling pulmonary TB as well as clinical and radiological signs suggesting aspergilosis were included in this research. Laboratory diagnosis was performed through serial consecutive sputum cultures in Dextrose Sabouraud Agar (ASD) with Chloramphenicol, aspergillus and precipitins were detected using immunodiffusion test (ID). **Results:** Twenty patients were studied, 70% (14/20) showed pulmonary aspergiloma. *Aspergillus fumigatus* (50%) and *Aspergillus niger* (14,5%) were the most frequent causative agent found. ID showed 71% sensitivity (increasing to 82% when the specific antigen was used) and 100% specificity. **Conclusions:** *Aspergillus fumigatus* was the agent most commonly found in this research and the immunodiffusion test proved to be useful as a diagnostic test for pulmonary aspergiloma. ID test improves its sensitivity when specific antigens are used in it, for this reason we are considering the use of specific antigens from autoctonous *Aspergillus* strains for the immunodiffusion test. More studies of prevalence and diagnostic methods for this disease should be performed.

Key words: Aspergilosis; Fungal lung diseases; immunodiffusion. (source: BIREME)

INTRODUCCIÓN

La aspergilosis se produce como consecuencia de la inhalación de las esporas contenidas en el aire, por lo que los senos paranasales y los pulmones son los sitios en que se asienta primariamente la enfermedad con mayor frecuencia. Entre las diversas manifestaciones de esta micosis encontramos la forma colonizante conocida como aspergiloma pulmonar, la cual se presenta en pacientes con secuelas cavitarias y bronquiectasias¹⁻³. Para el diagnóstico de la enfermedad es importante contar con datos clínicos que permitan identificar antecedentes de alguna enfermedad que ocasione cavidades residuales o

bronquiectasias (tuberculosis, sarcoidosis); además, la presencia de síntomas como hemoptisis y tos con expectoración convierte al paciente en altamente sospechoso; esta información se ha de complementar con estudios de imágenes radiográficas que revelen una masa intracavitaria con aire creciente ("signo de Monod"). La confirmación diagnóstica la proporcionará el laboratorio a través de estudios micológicos con cultivos seriados de secreciones respiratorias (esputo, aspirado bronquial, etc.), debiéndose aislar *Aspergillus* en varias muestras de la misma procedencia.

Las pruebas inmunológicas son de gran utilidad puesto que 90,0% de los pacientes con aspergiloma poseen anticuerpos detectables, siendo la técnica más utilizada la inmunodifusión (ID) en gel agar que evidencia la presencia de inmunoprecipitinas contra *Aspergillus* (especialmente las

Correspondencia: Alicia Arce Martínez. Microbiología Inspectorate Griffith Perú S.A.C.

Dirección: Miguel Grau 1406 4º piso, Callao, Perú.

Tel.: (51-1) 465-1000 Anexo 16.

E-mail: acianzo@uraniomail.com

del tipo IgG e IgA) en 80,0% a 100,0% de los casos confirmados^{1,3-5}.

En el departamento de Ica se adolece de diagnósticos confirmados de aspergiloma, esta problemática quizá se deba a la carencia de un enfoque sindrómico que limita el estudio de etiologías causantes de enfermedades pulmonares como aspergiloma, falta de insumos y personal capacitado para realizar cultivos y ensayos inmunológicos de aspergilosis.

Conociendo que la tuberculosis es un importante factor predisponente y que Ica tiene una incidencia de tuberculosis pulmonar de 164 x 100,000 habitantes (1265 casos según el Informe 2000 del Programa Nacional de Control de Enfermedades Transmisibles – Control de la Tuberculosis del Ministerio de Salud del Perú), población que luego de su curación probablemente presente secuelas en riesgo de ser colonizadas por *Aspergillus*, pudiendo desarrollar la enfermedad.

Por ello, este estudio tiene la finalidad de demostrar la presencia del aspergiloma pulmonar entre los pacientes que acudieron al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Regional de esta ciudad, identificando los agentes etiológicos, detectando anticuerpos precipitantes y determinando la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la ID como prueba diagnóstica.

MATERIALES Y MÉTODOS

De los pacientes que acudieron al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Regional de Ica por consultorio externo de neumología o por hospitalización du-

rante agosto 2000 – julio 2001 se incluyeron aquellos que presentaron cada uno de los siguientes criterios: antecedente de tuberculosis pulmonar cavitaria antes tratada, pacientes con más de 2 episodios de hemoptisis durante un mes, baciloscopia directa y seriada con resultado negativo, radiografía de tórax con lesiones cavitarias residuales o bronquiectasias. Se excluyeron aquellos pacientes con hemoptisis leve que cedieron al tratamiento antibiótico, los que incumplieron al emitir el número de muestras de esputo requeridas e individuos que estuvieran recibiendo tratamiento antifúngico sistémico.

Se colectaron tres muestras seriadas y consecutivas de esputo por paciente, a cada una de ellas se le realizó examen directo (KOH 10%) y cultivo en agar sabouraud dextrosa (ASD) suplementado con cloramfenicol (Figura N°1). En aquellos casos en que se lograba aislar el posible agente causal en sólo una o dos de estas muestras, se obtuvo una cuarta y quinta muestra de esputo con la finalidad de confirmar el hallazgo. Además, a cada paciente se le solicitó una muestra de sangre (5 mL). En algunos casos se pudieron obtener muestras de aspirados bronquiales.

Todas las cepas identificadas y sueros de pacientes fueron enviados a la División de Micología del Instituto Nacional de Salud (INS) para el control de calidad de cepas y ejecución de la prueba de ID utilizando el antígeno de *A. fumigatus*, debido a que ésta es la especie más comúnmente encontrada, y el antígeno de *Aspergillus* spp. que agrupa antígenos de diferentes especies del género. Los resultados se expresaron en tablas porcentuales y se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y el índice de concordancia de la prueba de ID en relación al cultivo.

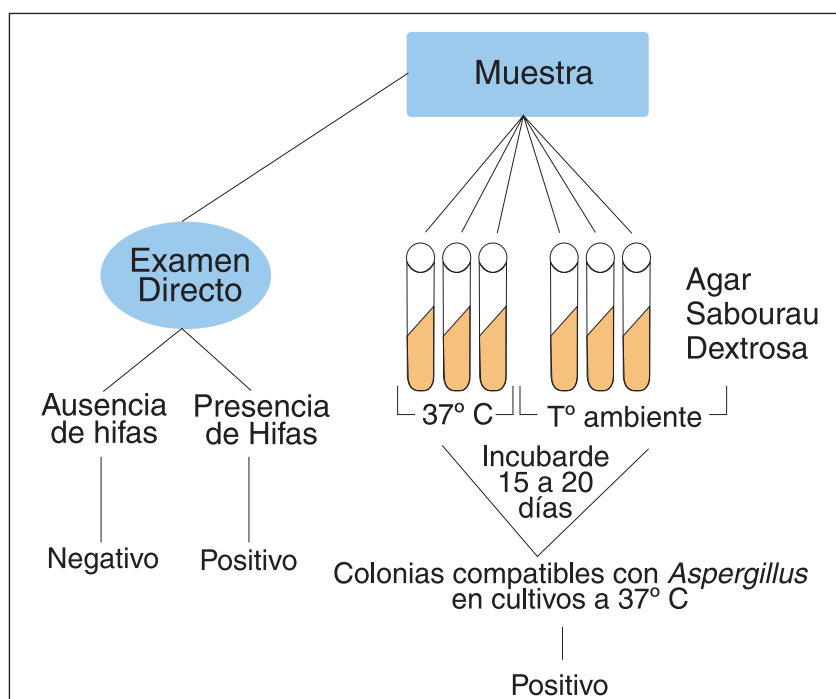


Figura N° 1. Flujograma para la muestra de esputo

RESULTADOS

Se evaluaron 20 pacientes determinándose aspergilosis pulmonar en 14 (70,0%). La edad promedio fue de $33,5 \pm 10,5$ años y afectó en la misma proporción a varones y mujeres. Los principales síntomas fueron hemoptisis (100,0%) y tos con expectoración (86,0%), presentándose con menor frecuencia tos seca, dolor de tórax, disnea y fiebre.

En la Tabla N° 1 se presentan los resultados de los pa-

cientes evaluados, resultando que uno de los dos pacientes que evidenciaron hifas compatibles con *Aspergillus* en el esputo tuvo diagnóstico negativo por cultivo y serología.

De los 14 pacientes con cultivo positivos se identificó *Aspergillus fumigatus* (en 7 pacientes), *A. niger* (2) y *A. flavus* (1), además se encontró asociación concomitante de *A. fumigatus* y *A. flavus* (2 pacientes), *A. fumigatus* y *A. niger* (1) y *A. fumigatus* y *A. terreus* (1) (Figuras N° 2 y N° 3).

Tabla N° 1. Resultados obtenidos por examen directo, cultivo y serología de los pacientes ingresados al estudio

RESULTADO	EXAMEN DIRECTO	CULTIVO	INMUNODIFUSIÓN
Positivo	02 (10,0%)	14 (70,0%)	10 (50,0%)
Negativo	18 (90,0%)	06 (30,0%)	10 (50,0%)
Total	20 (100,0%)	20 (100,0%)	20 (100,0%)

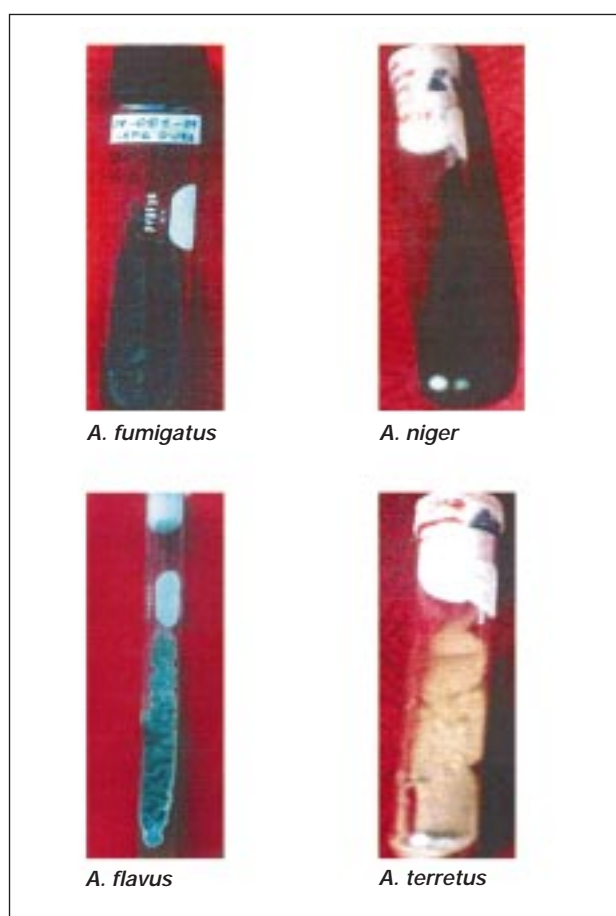


Figura N° 2. Especies aisladas de *Aspergillus*

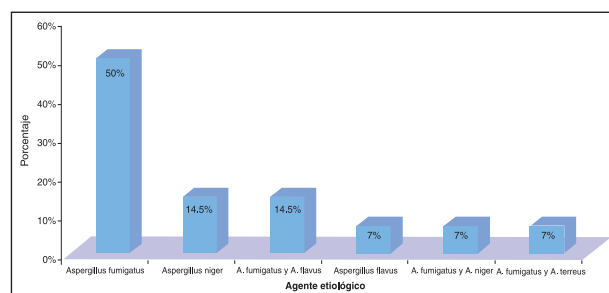


Figura N° 3. Agentes etiológicos aislados de los pacientes con aspergiloma pulmonar.

Se evidenció la presencia de bacilos alcohol ácido resistentes a partir de muestras de aspirado bronquial en 3 de 8 pacientes quedando demostrada la coexistencia del hongo con el bacilo de Koch, aunque no se pudo determinar si los bacilos provenían de la cavidad colonizada o si estaban relacionados a infiltrados pulmonares.

En cuanto a la prueba de ID (Figura N° 4) contra *Aspergillus* spp tuvo una sensibilidad del 71,0% pero, al emplear el antígeno de *A. fumigatus*, el valor de la sensibilidad ascendió a 82,0%. La especificidad y valor predictivo positivo de la prueba para ambos antígenos fue de 100,0%, mientras que el valor predictivo negativo osciló entre 60,0% y 82,0%, respectivamente (Tablas N° 2 y N° 3).

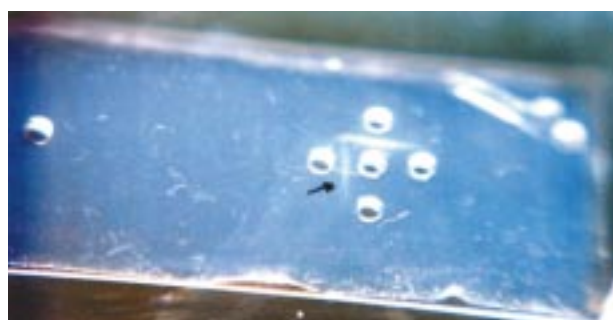


Figura N°4. Lámina positiva de inmunodifusión. La flecha indica la reacción positiva del ensayo.

Tabla N° 2. Variabilidad de la prueba de ID de *Aspergillus spp.* en relación al cultivo

ID		Cultivo seriado de esputo (prueba de oro)		Total
		Positivo	Negativo	
	Positivo	10	00	10
	Negativo	04	06	10
	Total	14	06	20

Sensibilidad = 71,0%; Especificidad = 100,0%; Valor Predictivo Positivo = 100,0%; Valor Predictivo Negativo = 60,0%

Tabla N° 3. Variabilidad de la prueba de ID utilizando antígeno específico de *Aspergillus fumigatus*

ID con Ag específico		Cultivo seriado de esputo (prueba de oro)		Total
		Positivo	Negativo	
	Positivo	09	00	09
	Negativo	02	11	09
	Total	09	11	20

Sensibilidad = 82,0%; Especificidad = 100,0%; Valor Predictivo Positivo = 100,0%; Valor Predictivo Negativo = 82,0%

DISCUSIÓN

El aspergiloma pulmonar, la forma más común de presentación de la aspergilosis, es una enfermedad oportunista asociada a pacientes con antecedentes de tuberculosis, hemoptisis y tos. Nuestro hallazgo de 14 pacientes con aspergiloma en doce meses de investigación no refleja la frecuencia total del departamento de Ica debido a que se evaluó sólo un hospital, pero probablemente se pueda tener una cifra similar a la reportada por Sotomayor⁶, (2001) quien en una evaluación del manejo quirúrgico del aspergiloma en un hospital nacional de referencia en Lima, reportó 292 casos en 11 años (27 casos por año), siendo esta cifra sólo del total de los casos que se sometieron a cirugía, es decir sin considerar a aquellos pacientes con aspergiloma que no estaban aptos para ser operados, siendo hasta el momento uno de los mayores reportes en el ámbito mundial. Por otro lado nuestros resultados superan a los de Vizcaya⁷ (1988), quien reporta 11,0% de prevalencia entre los pacientes con cavidad residual (5,4 casos por año), tomando en cuenta que, a diferencia de nuestro estudio, ingresaron todos los pacientes que presentaron sospecha clínica o radiológica.

El examen directo de muestras de esputo no mostró tener valor diagnóstico debido a que sus resultados no fueron corroborados por el cultivo, esta discordancia puede explicarse a que la ausencia de hifas en el esputo de un paciente con aspergiloma puede deberse a que la bola fúngica se encuentre intacta y perfectamente viable de modo que no sufre ruptura del micelio y sólo se desprenden algunas conidias al momento de la expectoración.

Entre los agentes etiológicos aislados (Figura N°3), *Aspergillus fumigatus* fue la especie predominante (50,0%). Estos hallazgos concuerdan con los reportados por diversos autores cuyos aislamientos oscilan entre 39,0% y 78,0%, debido a que es el más abundante entre los de su género y permanece más tiempo suspendido en el aire por el pequeño tamaño de sus conidias facilitando así su inhalación; sin embargo, probablemente la virulencia de *A. fumigatus* sea el resultado de la actividad de numerosos factores que incluirían uno o más sistemas de adherencia, toxinas y enzimas extracelulares⁷⁻¹². Asimismo, se aisló *A. niger* (14,5 %) y *A. flavus* (7,0%), resultados que mantienen relación con los publicados en investigaciones anteriores; aunque también se han encontrado grupos de pacientes cuyo segundo agente causal fue *A. flavus* seguido por *A. niger*, o ambos agentes en igual porcentaje de casos, lo que evidencia que cualquiera de ellos puede secundar en prevalencia a *Aspergillus fumigatus*⁷⁻¹².

El hallar asociación concomitante entre diversas especies *A. fumigatus* y *A. flavus* (2 casos), *A. fumigatus* y *A. niger* (1) y *A. fumigatus* y *A. terreus* (1); también han sido reportadas en diversos estudios observando que las especies de *Aspergillus* pueden compartir su condición patógena entre ellos sin causarse algún tipo de inhibición¹⁰⁻¹². Asimismo, se encontró la coexistencia del hongo con el bacilo de Koch, éste es un hecho controversial ya que contradictoriamente se ha manifestado la incompatibilidad del bacilo con el hongo¹⁰; sin embargo, los trabajos realizados por Vizcarra⁷ (1988), Vidal¹¹ (1978) y

Carlos¹³(1997) demostraron que es posible encontrar tuberculosis activa en pacientes con aspergiloma pulmonar.

En cuanto a la prueba de ID para *Aspergillus* la literatura indica una sensibilidad entre 80,0% al 100,0%. Nuestro hallazgo de 71,0% es inferior al de estudios antes publicados; sin embargo, se aproxima a los resultados encontrados por Carlos¹³, quien reporta una sensibilidad de 78,0% entre pacientes con colonización intracavitaria por *A. niger*, especie que precisamente coincide con la aislada en este trabajo en la mayoría de los pacientes con inmunodifusión negativa. Otra causa que pudiera explicar esta sensibilidad es el hecho de haber utilizado antígeno de *Aspergillus spp*; mientras, quienes encontraron sensibilidades mayores al 80,0%, trabajaron con antígenos específicos de diferentes especies. Por esa razón, en este trabajo al evaluar la prueba de ID con el antígeno específico de *A. fumigatus*, el valor de la sensibilidad ascendió a 82,0%.

Por otro lado, nuestro estudio encontró que la ID tiene una excelente especificidad (100,0%), mientras que Uribe¹⁰ reportó sólo 95,4% de especificidad. El valor predictivo positivo de la prueba utilizando tanto el antígeno de *Aspergillus spp* como de *A. fumigatus* fue 100,0%, mientras que el valor predictivo negativo para *Aspergillus spp* fue 60,0% y 82,0% para *A. fumigatus* lo que significa que es improbable que una persona sana tenga ID positiva o que una persona con ID positiva esté realmente sana.

Finalmente, al comparar los resultados de ID con el cultivo, se observa que con el antígeno de *A. fumigatus* se disminuyó el número de pacientes que erróneamente fueron diagnosticados inmunoserológicamente como sanos por la ID utilizando el antígeno de *Aspergillus spp*. Esto indica la importancia de emplear antígenos específicos, puesto que se obtendría una mayor sensibilidad diagnóstica.

AGRADECIMIENTOS

A la Sra. Alida Navarro Mariñas por su colaboración en la preparación del material de laboratorio.

A la Sra. Flavia Guillén, Técnica del Hospital Regional de Ica

REFERENCIAS

- Alcalá L, Muños P, Pelaez T, Bouza E. Aspergillus y Aspergilosis. Reviststa año [fecha de acceso] Volumen: pag Madrid-España. URL disponible en <http://www.seimic.org/control/reviMico/asperguillus.htm>.
- Blanco J, Guedeja J, Caballero J, García M. Aspergilosis: mecanismos de patogenicidad implicados y aproximación al diagnóstico de laboratorio. Rev Iberoam Micol 1998; 15: 10 - 5.
- Franquet T, Müller N, Giménez A, Guembe P, De la Fuente J. Aspergilosis pulmonar: correlación anatomo-radiológica en el paciente inmunocompetente e inmunocomprometido. XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica, 2000. Madrid. URL disponible en: www.justeradiologia.com/webs/poster/to31.html.
- Puras A, Montes M, Fernández P, López A. Expresión morfológica de las infecciones fúngicas graves: participación del patólogo en el diagnóstico. Rev Iberoam Micol 2000; 17: 34-40.
- Schaefer J, Yu B, Armstrong D. An Aspergillus immunodiffusion test in early diagnosis of aspergillosis in adult leukemia patients. Am Rev Resp Dis 1976; 113: 325-9.
- Sotomayor A, Somocurcio J, Portilla S. Surgical management of pulmonary aspergilloma: 11 years of experience. Hipólito Unánue National Hospital. Abstract Book, 32nd World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Edición. Editorial.Paris. Francia ; 2001: 5 (11): Supplement 1. p S 55.
- Vizcaya M, Vidal R, López J, Miret P, Valero J. Métodos diagnósticos y control evolutivo de 54 aspergilomas pulmonares. Revista Clínica Española 1988; 183(8): 393-6.
- Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. Intern Med 2000; 39(3): 209-12.
- Reinoso E, Acuario R, Orozco S. Pulmonary aspergilloma: its interpretation according to our experience. Abstracts book, 14th Societies International's Mycolgiae Humanae et Animalis. Argentina, 2000. pag 217.
- Uribe A, Bejar V, Cardosa L, Hernández A, Resurrección V. Correlación de la prueba de inmunodifusión con los hallazgos de la broncofibroscopia y la tomografía axial computarizada en el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar. Sociedad Peruana de Neumología 2000; 43 (2): 11-14.
- Vidal R, Torres J, Vizcaya M, Martinez J, Valero J, Arteaga F. Incidencia de la aspergilosis respiratoria en enfermos broncopulmonares crónicos. Rev Clin Esp 1978; 149(2): 165-9.
- Yarzabal L, Da Luz S, Josef M, Torres J, Vigna I, Muras O. Pruebas de inmunoprecipitación en el diagnóstico de la aspergilosis. Rev Inst Med Trop São Paulo 1978; 15(1): 1-9.
- Carlos L, Resin G, Da Silva N, Bernardes M, Thomaz A. Pulmonary Aspergillus niger intracavitary colonization: report of 23 cases and a review of the literature. Rev Iberoam Micol 1997; 14: 104-10.