

ASPERGILOSIS PULMONAR EN CHILE ENFOQUE INMUNOLOGICO

Clara Retamal, Cristina Díaz, Lucía Salamanca
Unidad de Microbiología y Parasitología, Fac. de Med.
Div. Cs. Méd. Oriente, Univ. de Chile, Santiago.

Luis Ferrada
Unidad de Microbiología, Fac. Med. Div. Cs. Méd. Norte
Universidad de Chile, Santiago.

Raúl Alvarez de Oro
Instituto Nac. de Enfermedades Respiratorias y Cirugía Torácica
(I.N.E.R. y C.T.), Santiago

RESUMEN

Las micosis pulmonares por hongos oportunistas presentan frecuentemente cuadros clínicos y signos radiológicos de diagnóstico diferencial difícil con otras patologías broncopulmonares crónicas.

En este estudio corroboramos la existencia de la Aspergilosis pulmonar en Chile, efectuando sistemáticamente las pruebas de inmunoprecipitación en agarosa y estudio micológico en pacientes con sospecha clínica de aspergilosis.

De 850 pacientes estudiados se diagnosticó la Aspergilosis broncopulmonar, clínica e inmunológicamente, en 132 de ellos (15,5%).

El 82% de los casos parasitados correspondió a pacientes con secuelas tuberculosas inactivas previas, y el 14% a formas hipersensitivas, observándose una clara correlación entre las formas clínicas de Aspergilosis y el estudio radiológico, inmunológico y micológico.

El agente causante más común correspondió a *Aspergillus fumigatus*, y en orden decreciente *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* y *A. terreus*.

Este trabajo pone en evidencia la importancia del diagnóstico inmunológico y su excelente especificidad en relación al cultivo micológico de expectoración en pacientes con patología pulmonar predisponente, y su utilidad en el seguimiento y pronóstico de estas micosis.

INTRODUCCION

La infección respiratoria por hongos del género *Aspergillus*, constituye con frecuencia un importante problema clínico y epidemiológico en nuestro medio.

Diagnosticada en varias partes del mundo, no parecía constituir un problema serio de patología en Chile. Sin embargo, sabemos que las micosis

SUMMARY

[*Pulmonary Aspergillosis in Chile an immunological scope*]

Pulmonary mycoses caused by opportunistic fungi usually present a difficult problems in the differential diagnosis of chronic bronchopulmonary diseases, both clinical and radiological. In this study we verified the incidence of pulmonary aspergillosis in Chile by systematic performing immunoprecipitation test in agarose. In 850 patients studied, bronchopulmonary aspergillosis was diagnosed in 132 by their clinical and immunologic methods.

82% of these cases were patients with inactive tuberculosis, 14% were hypersensitivity forms. There was a clear correlation between the clinical presentation and radiologic, immunologic and mycologic studies.

*The most common agent was *Aspergillus fumigatus*. Less frequently and in decreasing frequency, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* and *A. terreus* were identified.*

This paper emphasizes the importance of immunologic diagnosis and its excellent specificity, as compared to mycologic sputum cultures in patients with predisposing pulmonary diseases and its usefulness in the follow-up and prognosis of these mycoses.

pulmonares presentan sintomatología clínica e imágenes radiológicas, indiferenciables a veces de enfermedades producidas por otros agentes infecciosos o cáncer pulmonar.

Esta forma de micosis profunda, es producida por un grupo de especies del género *Aspergillus*, hongos oportunistas de amplia distribución en la naturaleza, saprófitos ubicuos, y cuyo conocimiento sobre su patogenicidad adquirida, data desde muchas décadas.

Investigadores como Pepys, Biguet y otros, (3-5-6) fueron los que dieron gran impulso al inmunodiagnóstico de la Aspergilosis humana, aplicando técnicas especiales para el estudio de esta enfermedad (7). En el año 1972, Yarzabal (13) introduce en nuestro medio las reacciones de inmunoprecipitación en agarosa, técnicas de gran sensibilidad y especificidad tanto para el diagnóstico de parasitosis como de micosis (2-14-15).

Como para todas las enfermedades infecciosas, el diagnóstico de una micosis, depende del aislamiento del hongo y de su identificación en el individuo infectado, pero también de los mediadores de la respuesta inmune específica, tanto humoral, como celular, es decir, anticuerpos y células sensibilizadas.

El primer criterio, que constituye el estudio por cultivo micológico, el único disponible hasta hace pocos años, no siempre proporciona un diagnóstico definitivo, por tratarse de agentes cuyas esporas pueden inhalarse y expectorarse sin causar patología, tal como sucede con todos los hongos ambientales (10-11).

Complementando la clínica y el estudio micológico, con las técnicas indirectas de diagnóstico, como son las reacciones de inmunoprecipitación en gel, que nos permiten visualizar anticuerpos específicos antiaspergiliares, ha sido posible demostrar una prevalencia importante de esta micosis oportunista en Chile en estos últimos años (1-13). Por tanto, el objetivo de este trabajo es analizar los hallazgos inmunológicos en pacientes con antecedentes pulmonares crónicos, su relación con las formas clínicas, los cultivos micológicos y su evolución en los pacientes tratados quirúrgicamente.

MATERIAL Y METODO

Este estudio correspondió a 850 pacientes con patología broncopulmonar crónica, especialmente broncorrea y/o hemoptisis a repetición, que consultaron en su mayoría en el Area Oriente de Santiago, durante los años 1975 a 1980.

En todos ellos se investigó en el suero, la presencia de precipitinas antiaspergiliares, empleando 3 técnicas de inmunoprecipitación en Agarosa. Inmunodifusión doble (DDA), como screening, y para complementar el estudio inmunológico la Electrosinéresis (E.S.) e Inmunolectroforesis (IEF) unidimensional.

Como antígeno empleamos extractos metabólicos y somático de las especies de *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. effusus*, *A. niger*, *A. nidulans* y *A. terreus*, para cuya preparación seguimos las normas dadas por el Center for Disease Control (CDC) de Atlanta (7-10).

Estos antígenos se usaron liofilizados y a una concentración de 200 mg/ml con buffer Veronal pH 8,2 y como soporte, agarosa al 1% en el mismo buffer.

En el 80% de los pacientes fue posible realizar paralelamente el estudio micológico seriado de la expectoración, y en alrededor de un 10% de ellos se efectuó cultivo de secreción broncoaspirada.

RESULTADOS

En 132 de los 850 pacientes estudiados, (15,5%), detectamos un mínimo de 2 bandas de precipitación con las 3 técnicas empleadas, frente a los diferentes antígenos aspergiliares.

Las edades de los pacientes fluctuaron entre los 18 y 70 años, pero la mitad de ellos tenía entre 30 y 50 años; perteneciendo dos tercios al sexo masculino.

Sabemos que la frecuencia más alta de infección Aspergilar se encuentra asociada fundamentalmente a la tuberculosis pulmonar inactiva (4-9). En este estudio el 82% de los casos correspondió a parasitación secundaria a secuelas cavitarias tuberculosas, observando que el tiempo transcurrido entre la tuberculosis pulmonar como lesión primaria y la colonización por *Aspergillus*, fluctuó entre 6 meses y 10 años. Sin embargo, la tuberculosis activa no excluye la micosis, ya que en 4 pacientes se observó baciloscopia positiva, cultivo de hongos y serología también positiva. Otras patologías concomitantes encontradas fueron cancer, bronquiectasia, enfermedad obstructiva crónica y otras. (Tabla 1)

Nosotros observamos en el 53% de los pacientes la forma Intracavitaria o Aspergiloma atípico y en el 32% Aspergiloma típico. En estos últimos, la imagen radiológica se visualiza como una masa redondeada, dentro de una cavidad, con un halo periférico o "fungus-ball". En ambos grupos identificamos entre 3 y 14 arcos de precipitación, y en el 95% de los casos específicos a *Aspergillus fumigatus* observamos la presencia del sistema precipitante C por Inmunolectroforesis (diagrama I, II, III). El 14% restante correspondió a cuadros bronquiales obstructivos crónicos con síntomas y signos de hipersensibilidad a antígenos aspergiliares (aspergilina positiva) y, en algunos de ellos, sin hongo demostrable (Tabla 2). En estos casos el número de arcos visualizados por la I.E.F. en el suero, fue claramente menor (1 ó 2), no observándose en ellos anticuerpos del sistema precipitante C (10-15).

Se sabe que la especie del género *Aspergillus* que provoca patología pulmonar con mayor frecuencia es el *A. fumigatus* (1 - 7 - 9 - 11); en nuestro estudio, lo detectamos en el 80,3% de los pacientes con aspergilosis, seguido por *A. flavus* (10,6%) y en orden decreciente las especies de *A. effusus*, *A. niger*, *A. nidulans* y *A. terreus*.

Llama la atención el número importante de pacientes parasitados por *A. flavus*, en comparación con la proporción encontrada en otras regiones del mundo, que no sobrepasa el 2% (6-12) (Tabla 3).

TABLA I

DISTRIBUCION DE 132 CASOS DE ASPERGILOSIS SEGUN PATOLOGIA PULMONAR PREVIA

	Nº Casos	%
Secuelas tuberculosas inactivas	108	81,8
Tuberculosis activa	4	3,0
Enfermedad Bronquial Obstructiva Crónica	14	10,6
Otras Patologías (Bronquiectasia - quiste broncogénico cáncer, etc.)	6	4,5

TABLA 2

FORMAS CLINICAS EN LOS 132 PACIENTES CON SEROLOGIA POSITIVA ANTIASPERGILAR

	Nº Casos	%
Aspergilosis intracavitaria atípica	70	53,0
Aspergiloma típico ("fungus - ball")	42	31,8
Formas hipersensitivas	19	14,4
Septicemia aspergilar	1	0,8

TABLA 3

PRECIPITINAS DETECTADAS EN LOS 132 PACIENTES FRENTE A ANTIGENOS ASPERGILARES

Antígenos Aspergila- res	Nº Casos	%
<i>Aspergillus fumigatus</i>	106	80,3
<i>Aspergillus flavus</i>	14	10,6
<i>Aspergillus effusus</i>	5	3,8
<i>Aspergillus niger</i>	4	3,0
<i>Aspergillus nidulans</i>	2	1,5
<i>Aspergillus terreus</i>	1	0,8

En las muestras analizadas, el cultivo micológico reveló un 69% de positividad en relación a la confirmación clínica e inmunológica.

De estos pacientes estudiados, 52 fueron resecados quirúrgicamente (39%). Fue posible efectuar seguimiento clínico y serológico en 15 de ellos (Gráfico 1), observándose disminución paulatina del número de arcos de precipitación hasta llegar a una negativización serológica, en un plazo que fluctuó entre 6 meses y 2 años.

CONCLUSIONES

La alta prevalencia de esta micosis profunda en el grupo de pacientes estudiados en 6 años de observación nos permite afirmar que es una patología frecuente y que debe tenerse en consideración en aquellos enfermos broncopulmonares crónicos, y en los que han sido sometidos a terapia que deprime la respuesta inmune humoral o celular.

El empleo de antígeno estandarizado de buena calidad y preparados en nuestro medio, con cepas patógenas chilenas, ha permitido identificar en el suero de la mayoría de estos pacientes, sistemas antígeno anticuerpo específicos de especie que dan un diagnóstico etiológico seguro de la Aspergilosis broncopulmonar.

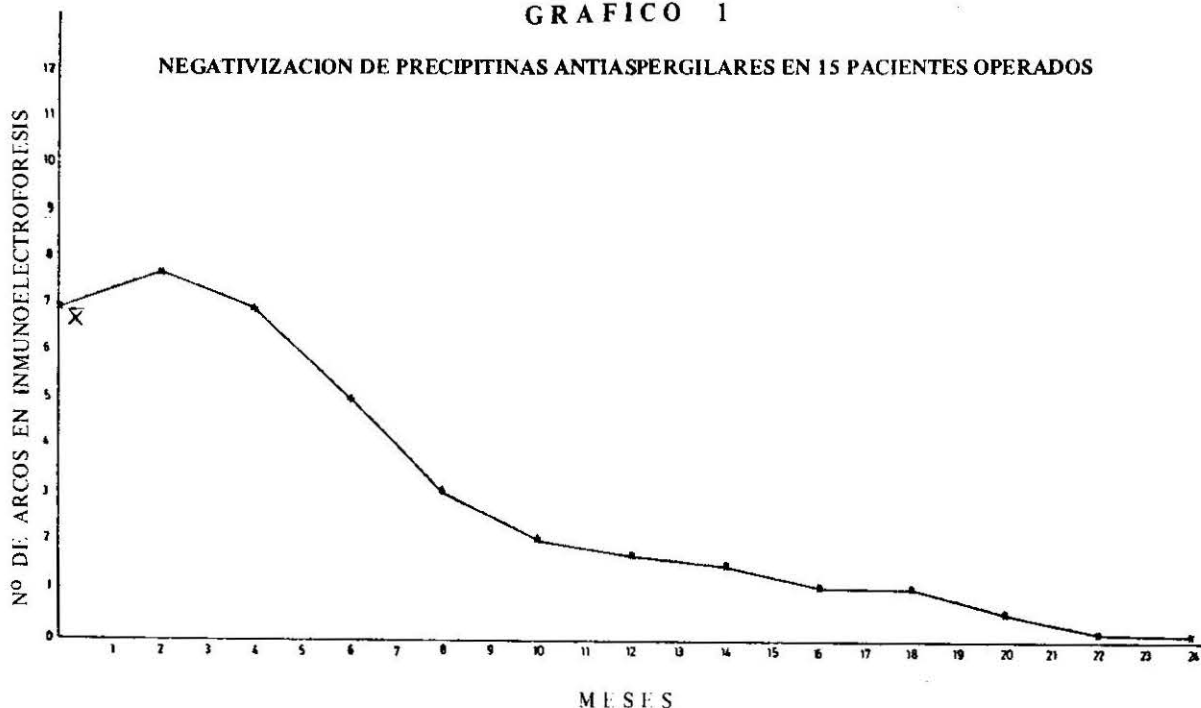
El diagnóstico de esta micosis en un ex tuberculoso mediante estudios aislados o seroepidemiológicos, puede detectar precozmente esta parasitación, y permitir al clínico plantear un tratamiento oportuno (9-11).

La determinación secuencial del número de Anticuerpos precipitantes, tiene valor pronóstico, ya que las bandas disminuyen progresivamente hasta desaparecer después de una intervención quirúrgica.

Finalmente, el empleo generalizado de las técnicas de inmunodifusión a nivel de los Laboratorios Clínicos Asistenciales del país, y si es posible su complementación con otras técnicas, puede contribuir en gran manera al mejor conocimiento de esta micosis como un problema más de Salud Pública (15).

GRAFICO 1

NEGATIVIZACION DE PRECIPITINAS ANTIASPERGILARES EN 15 PACIENTES OPERADOS



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alvarez de Oro, R., Aguilar, H., Contreras, B., Retamal C. y Sepúlveda, R. (1976). Cirugía del Aspergiloma Pulmonar. Rev. Chilena de Cirugía. 28: 19-21.
- 2.- Biguet, S., Fruit, S., Andrieu, S., Travanki, P. (1969). Estructura antigénica y sistemática de especies del género *Aspergillus*. Bull. Soc. Mycol. France, 85: 273-282.
- 3.- Drohuet, E., Segretain, G. et Biguet, R. (1965). Etude des précipitines sériques en milieu gélosé pour le diagnostic des Aspergillosis broncho-pulmonaires. Ann. Inst. Pasteur (Paris) 105 : 596-602.
- 4.- Davies, D. (1970). Aspergitoma is residual pulmonary lesion report on a study in Great Britain. Bull. U. Int. Tuberc. 43 : 115-120.
- 5.- Kaufman, L. (1973). Value of immunodiffusion tests in the diagnosis of systemic mycotic diseases. S. Clin. Sci. 3 : 141-148.
- 6.- Longbotton, J. and Pepys, J. (1964). Diagnostic precipitin test in *Aspergillus* pulmonary micetoma. Lancet I : 588-589.
- 7.- Longbotton, J. and Pepys, J. (1964). Pulmonary Aspergillosis diagnostic and immunological significances of antigens and C. Substance in *Aspergillus fumigatus*. J. Pathol. Bacteriol. 88 : 141-149.
- 8.- Mc Carthy, D.S., Pepys, J. (1971). Allergy broncho-pulmonary Aspergillosis. Clinical Immunology I. Clinical features. Clin. Allergy. 1 : 261-270.

- 9.- Research Committee of the B.T.A. (1968). *Aspergillus* in persistent lung cavities after tuberculosis. *Tubercle* (London) 49 : 10.
- 10.- Sang, S., Sotirosd, Ch. (1978). Characterization of antigens from *Aspergillus fumigatus*. *Am. Rev. Resp. Dis.* 118 : 547-551.
- 11.- Voison, C., Biguet, J. (1970). L'aspergillose dans les lésions pulmonaires résiduelles; problèmes diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. *Bull. U. Int. Tuberc.* 43 : 119-125.
- 12.- Villar, G., Carper Pimentel, S., Avila, R. (1967) Some Aspecto of Pulmonary Aspergilloma in Portugal. *Dis. Chest.* 51 : 402-405.
- 13.- Yarzabal, L., Sepúlveda, R., Retamal, C., Kinzel, R., Castro, M., Salamanca, L. (1974). *Aspergillosis respiratoria humana*. *Rev. Med. Chile.* 102: 772-776.
- 14.- Yarzabal, L., Da Luz, S., Josef, M., y cols. (1973). Pruebas de Inmunoprecipitación en el diagnóstico de la Aspergillosis. *Rev. Int. Med. Trop. Sao Paulo.* 15 : 1-9.
- 15.- Yarzabal, L., Albornoz, M., Cabral, N. (1978). Specific doble difusion microtecnica for the diagnosis of Aspergillosis and paracoccidioidomycosis using monospecific antisera. *Sabouradia.* 16: 55-62.