

# Aspergilosis broncopulmonar alérgica

## RESUMEN

La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una enfermedad de progresión lenta, producida por la hipersensibilidad al hongo *Aspergillus fumigatus* cuando invade la vía aérea. Por lo general afecta a pacientes asmáticos y con fibrosis quística. Comunicamos el caso de un paciente de 20 años de edad, estudiante, ganadero y agricultor, con un cuadro respiratorio crónico. Luego del análisis de sus síntomas y de estudios complementarios, llegamos al diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica.

**Palabras clave:** aspergilosis broncopulmonar alérgica, *Aspergillus fumigatus*, precipitinas, hiper IgE, bronquiectasias, México.

Juan Carlos Fernández de Córdova-Aguirre  
Andrea Aída Velasco-Medina  
Diego Antonio Cariño-Cartagena  
Guillermo Velázquez-Sámamo

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México, DF.

## Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis

### ABSTRACT

Allergic bronchopulmonary aspergillosis is a slowly progressive disease, caused by the fungus *Aspergillus fumigatus* hypersensitivity when it is found in the airway. It usually affects asthmatics and patients with cystic fibrosis. We report the case of a 20-year-old male patient, student, farmer and rancher with chronic respiratory disease. The diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis was made on the basis of the clinical symptoms and complementary studies.

**Key words:** allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Aspergillus fumigatus*, precipitating, hyper IgE, bronchiectasias, Mexico.

Recibido: octubre 2013

Aceptado: enero 2014

### Correspondencia

Dr. Guillermo Velázquez Sámamo  
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica  
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga  
Dr. Balmis 148  
06726 México, DF  
gvelazquezsamano@yahoo.com

### Este artículo debe citarse como

Fernández de Córdova-Aguirre JC, Velasco-Medina AA, Cariño-Cartagena DA, Velázquez-Sámamo G. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Revista Alergia México 2014;61:121-126.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una enfermedad pulmonar que se distingue por tener una respuesta de hipersensibilidad I, III y IV al hongo *Aspergillus fumigatus*.<sup>1</sup> La manifestación clínica puede ser muy variada, desde una enfermedad leve no detectable hasta ser muy complicada e incluso mortal.<sup>2</sup> La manifestación clásica y típica de aspergilosis broncopulmonar alérgica es una complicación en pacientes que tienen asma o fibrosis quística como enfermedad de base; sin embargo, existen datos y reportes de esta afección en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e incluso en pacientes sin ningún antecedente patológico.<sup>3</sup> La primera asociación entre asma y aspergilosis fue descrita por Renon en 1897; los primeros casos descritos por Hinson fueron en 1952, en Inglaterra; en el decenio de 1960, en la Universidad de Michigan, se publicaron algunos reportes de una enfermedad por hipersensibilidad pulmonar rara y en 1969 Slavin y colaboradores describieron por primera vez en la Revista Americana de Medicina un trabajo llamado "Allergic bronchopulmonary aspergillosis. A North American rarity. Clinical and immunologic characteristics" (Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Una rareza norteamericana. Características clínicas e inmunológicas).<sup>4</sup> La prevalencia mundial de la aspergilosis broncopulmonar alérgica se desconoce; sin embargo, existen reportes epidemiológicos especialmente en pacientes con asma y fibrosis quística. Se sabe que en 25% de los asmáticos, *Aspergillus fumigatus* coloniza el árbol respiratorio; de este subgrupo, 1 a 2% padece aspergilosis broncopulmonar alérgica. En 50% de los pacientes que padecen fibrosis quística se ha documentado *Aspergillus fumigatus* en el árbol respiratorio. La prevalencia de aspergilosis broncopulmonar alérgica en pacientes con fibrosis quística es de 7 a 9%. Otros autores reportan como factores de riesgo asociados con la aspergilosis broncopulmonar alérgica, los trasplantes de órganos sólidos, quimioterapia por tumores sólidos y hematológicos.<sup>5</sup>

### Caso clínico

Paciente masculino de 20 años de edad, originario del estado de Morelos, estudiante, que habitaba en una zona rural, por lo que tenía contacto con ganado y con caña de azúcar. Acudió al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México. Tenía antecedentes de dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma en la niñez, controlados con esteroides nasales e inhalados, antihistamínicos y cremas hidratantes. Refirió que suspendió el tratamiento hacía cuatro años y permaneció asintomático; acudió a consulta por tener, desde hacía cinco meses, disnea progresiva de moderada intensidad, fiebre intermitente de 38°C, tos productiva con expectoración mucohialina y amarilla y sibilancias audibles a distancia en dos ocasiones. Diez días antes de la consulta tuvo fiebre continua de 40°C, que cedió con antipiréticos, tos productiva con expectoración purulenta, disnea de medianos esfuerzos, sibilancias y estertores crepitantes finos basales. Acudió con el médico general y le prescribió amoxicilina a dosis de 500 mg vía oral cada 8 horas, con lo que tuvo un cuadro de urticaria aguda y suspendió el medicamento. Los exámenes de laboratorio reportaron: leucocitos 16,000, neutrófilos: 13,000 (87%), eosinófilos: 1,600, estudio de expectoración: 25% de células polimorfonucleares y 10% de células epiteliales; se aislaron *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La radiografía de tórax evidenció infiltrados intersticiales (Figuras 1 y 2) y la tomografía de tórax mostró bronquiectasias centrales (Figura 3). Precipitinas negativas; la citología de expectoración reportó eosinofilia abundante. Se realizaron pruebas cutáneas por técnica de punción con *Aspergillus fumigatus* con un control positivo (histamina) y control negativo (solución de Evans) que ocasionaron una pápula mayor de 3 mm de diámetro, en comparación con el control negativo; la prueba se consideró positiva. Se documentó IgE sérica total de 1,070 ng/mL, IgE específica para *Aspergillus fumigatus* 3.4 (n: <2) e IgG específica 4.9



**Figura 1.** Radiografía de tórax. Engrosamiento del intersticio difuso de tipo reticular con predominio peribronquial. Imágenes radiotransparentes de paredes gruesas en relación con bronquiectasias.

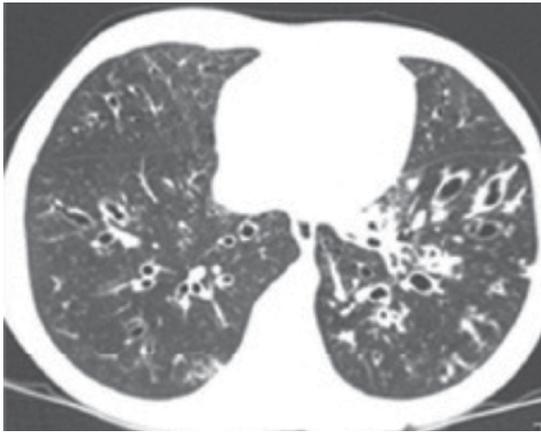
(n: <2). Las pruebas funcionales respiratorias demostraron un patrón obstructivo reversible con broncodilatador ( $VEF_1$  basal: 1.24 = 47%; luego de 200 mcg de salbutamol inhalado: 65%, con mejoría de 18%). Con los datos clínicos, de laboratorio y gabinete se concluyó que el paciente tenía aspergilosis broncopulmonar alérgica etapa 1, sobreinfectada con *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se inició tratamiento con prednisona oral a 1 mg/kg de peso durante dos semanas, luego la misma dosis cada dos días durante ocho semanas y se disminuyó a 5 mg semanalmente hasta llegar a 5 mg diarios de mantenimiento durante un año, aunado a itraconazol 100 mg diarios vía oral durante 30 días y moxifloxacino 400 mg diarios durante 10 días. El paciente actualmente asiste a control por consulta externa y se encuentra asintomático y sin medicación.



**Figura 2.** Radiografía de tórax. Engrosamiento del intersticio difuso de tipo reticular con predominio peribronquial de predominio hilar. Bronquiectasias.

### Discusión

El hongo *Aspergillus fumigatus* se encuentra en el medio ambiente sin ser patológico. Se encuentran altas concentraciones de éste en abono, excremento, bagazo, piscinas, camas, hogares húmedos y polvo. Su tamaño varía de 2 a 5 micras de diámetro.<sup>6</sup> En la República Mexicana existen diversas zonas geográficas con las características mencionadas, por tanto, investigar detenidamente las condiciones del hábitat es un dato epidemiológico valioso para llegar al diagnóstico. Existen más de 150 especies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*: 80-90% y entre *A. niger*, *A. flavus* y *A. terreus*: 10-20%). Es un hongo saprófito que se adquiere por inhalación, que es otro dato de interés para realizar



**Figura 3.** Tomografía de tórax. Imágenes quísticas saculares y tubulares difusas, de distinto tamaño en ambos pulmones, con paredes gruesas bien definidas, sin contenido líquido en su interior. Engrosamiento bronquial y algunos micronódulos que originan el patrón de árbol en brotes.

la anamnesis.<sup>7</sup> La susceptibilidad para padecer aspergilosis broncopulmonar alérgica está mediada por respuestas inflamatorias determinadas genéticamente, mismas que están ligadas a la atopia.<sup>8</sup> En el caso comunicado fue clara la marcha atópica por los antecedentes de dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma en la niñez. La inflamación local incluye una sobreexpresión de linfocitos TH2 sobre los linfocitos TH1, lo que crea una respuesta inflamatoria; por tanto, se activan las células T CD4<sup>+</sup> de tipo TH2. Esto conlleva a la sobreproducción y liberación de interleucinas 4, 5 y 13 e incremento en la síntesis de IgE, actividad de células proinflamatorias con marcada respuesta eosinófila, exagerada producción de moco e hiperreactividad de la vía aérea.<sup>9</sup>

Los síntomas tempranos con frecuencia son confundidos con los síntomas de la enfermedad subyacente del huésped; por ello, la aspergilosis broncopulmonar alérgica frecuentemente se subdiagnostica y el tratamiento es muy tardío

en estados avanzados.<sup>10</sup> La persistencia del proceso inflamatorio crónico conlleva a daño pulmonar permanente y bronquiectasias, que se consideran complicaciones en el paciente asmático.<sup>10</sup> Las características intrínsecas del huésped son importantes al analizar la evolución de la enfermedad; esto explica por qué no todos los pacientes asmáticos ni con fibrosis quística resultan con aspergilosis broncopulmonar alérgica. La respuesta exagerada de tipo Th2, la sobreexpresión de HLA-DR2 y HLA-DR5 por las células presentadoras de antígeno, la baja expresión de HLA-DQ2, que se sabe es mecanismo de protección, los polimorfismos de IL-10 y del surfactante de la proteína A y las mutaciones en el gen de CFTR en pacientes sin fibrosis quística son los factores y características encontrados en el huésped que llega a padecer aspergilosis broncopulmonar alérgica.<sup>11</sup>

Existen criterios diagnósticos de esta enfermedad (Cuadros 1 y 2); sin embargo, no siempre se encontrarán todos. La sensibilidad y especificidad de los estudios de laboratorio complementarios, analizadas individualmente, son muy bajas; por tanto, se recomienda considerar a todos o casi todos para tener un criterio diagnóstico fuerte (eosinofilia sérica mayor a 1,000, IgE total sérica mayor a 1,000 ng/mL, IgE e IgG específicas a *Aspergillus fumigatus* elevadas, prueba por punción positiva a *Aspergillus fumigatus*, infiltrados recurrentes en la radiografía de tórax, bronquiectasias centrales, precipitinas en suero para *Aspergillus fumigatus*, expectoración con micelios, detritos de eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden, espirales de Curschmann y bacterias o virus).<sup>12</sup> La presencia o ausencia de uno de ellos no confirma ni descarta la enfermedad, como sucedió en nuestro paciente, que tuvo precipitinas negativas. Asp f2 es el alérgeno mayor de *Aspergillus fumigatus* en la aspergilosis broncopulmonar alérgica y su determinación se recomienda para el diagnóstico; no obstante, en las publicaciones consultadas no se recomienda

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica-asma<sup>14</sup>

1952	1977	1986	1991
Características clínicas descritas en 79 pacientes	Asma IgE total sérica elevada Pruebas cutáneas positivas Eosinofilia sérica Precipitinas Infiltrados en la radiografía de tórax Bronquiectasias centrales	Aspergilosis broncopulmonar alérgica-CB Aspergilosis broncopulmonar alérgica con bronquiectasias centrales Aspergilosis broncopulmonar alérgica-S Criterios clínicos y serológicos, pero sin bronquiectasias centrales	Aspergilosis broncopulmonar alérgica-CB Asma Prueba por punción positiva IgE total elevada IgE e IgG específicas elevadas Bronquiectasias centrales Aspergilosis broncopulmonar alérgica-S Asma Prueba por punción positiva IgE total elevada. IgE e IgG específicas elevadas <b>Otros adicionales</b> Tapones de moco Hongo en el esputo Precipitinas positivas Infiltrados parenquimatosos Prueba cutánea retardada positiva

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica-fibrosis quística<sup>15</sup>

1952	1977	1986	1991
Características clínicas descritas en 79 pacientes	IgE total sérica elevada Pruebas cutáneas positivas Eosinofilia sérica Precipitinas Infiltrados en radiografía de tórax Bronquiectasias centrales	Aspergilosis broncopulmonar alérgica-CB Aspergilosis broncopulmonar alérgica con bronquiectasias centrales	Bronquiectasias centrales Tapones de moco espeso y pegajoso Exacerbación de la tos, disnea y sibilancias Aumento o cambio de color de la flema Fiebre Pérdida de peso Empeoramiento en las pruebas de función respiratoria Nuevos infiltrados radiográficos Prueba por punción positiva IgE total elevada

la inmunoterapia específica, por la posibilidad de formación de inmunocomplejos.<sup>13</sup>

El tratamiento recomendado es la administración de esteroides sistémicos (prednisona

0.5 mg/kg/día, a monodosis en la mañana, durante dos semanas, y luego reducir la dosis durante tres meses), tratamiento antifúngico (itraconazol, al menos un mes) y omalizumab (cuatro a seis meses) cuando coexiste asma o fibrosis quística

ca.<sup>14</sup> El esquema administrado fue el planteado en las guías, mismo que resultó satisfactorio.

## Referencias

- Bains S, Judson M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clinics in Chest Medicine* 2012;33:265-281.
- Pandit S, Choudhury S, Das A, Datta S, Das SK. Atypical presentation of allergic bronchopulmonary aspergillosis: An unusual cause of difficult-to-treat asthma. *J Family Med Prim Care* 2013;2:98-100.
- Liu XF, Sun YC, Jin JM, Li R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of 3 cases [Article in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013;36:741-745.
- Slavin RG, Stanczyk DJ, Lonigro AJ, Broun GO. Allergic bronchopulmonary aspergillosis—A north American rarity: Clinical and immunologic characteristics. *Am J Med* 1969;47:306-313.
- Yilmaz I, Aydn O, Ozdemir SK, Mungan D, Celik G. Coexistence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopic dermatitis: Is total IgE level useful to identify relapses of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergol Immunopathol* 2013;41:281-283.
- Jean-Paul Latgé. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. *Trends Microbiol* 2001;9:382-389.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
- Greenberger P. When to suspect and work up allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:1-4.
- Panjabi C. Allergic *Aspergillus* sinusitis and its association with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Asia Pac Allergy* 2011;1:130-137.
- Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an Indian perspective. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:72-80.
- Knutsen AP, Bush RK, Jeffrey G, Denning DW, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:280-291.
- Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-692.
- Banerjee B, Greenberger P, Fink J, Viswanath P. Immunological characterization of asp f2, a major allergen from *Aspergillus fumigatus* associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Infect Immun* 1998;5175-5182.
- Patternson K, Streck M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010:237-244.
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003;37:225-264.