

Presentación de caso

## Aspergilosis broncopulmonar alérgica en un trabajador portuario

### Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a Dock Worker

Eglis Ceballos Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4696-8079>

Pablo Salina Vázquez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1610-4926>

Juan Miguel Báez López<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1799-0736>

Iglermys Figueroa García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9201-5960>

Nelys Reyes Williams<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9881-6152>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\*Autor para correspondencia: [eglisr@infomed.sld.cu](mailto:eglisr@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una enfermedad pulmonar inflamatoria eosinofílica. Se caracteriza por respuestas inmunes exageradas o hipersensibilidad a la colonización de la vía aérea por el género fúngico *Aspergillus*, predominantemente en pacientes con asma bronquial y fibrosis quística.

**Objetivo:** Caracterizar la aspergilosis broncopulmonar alérgica, en pos de compartir sus particularidades con la comunidad médica.

**Presentación de caso:** Trabajador portuario masculino que, previa exposición a madera mohosa almacenada, se sensibilizó con *Aspergillus fumigatus* y el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica se realizó varios meses después, entre otras causas, debido a la superposición clínica, radiográfica y de laboratorio de otras enfermedades pulmonares inflamatorias más frecuentes.

**Conclusiones:** El género *Aspergillus* está entre los de mayor frecuencia de aparición en Cuba. Sin embargo, existen muy pocos reportes de aspergilosis

broncopulmonar alérgica y, por ende, se sospecha poco y se confunde con otras enfermedades respiratorias crónicas.

Palabras clave: aspergilosis broncopulmonar alérgica; ABPA; colonización; hipersensibilidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** Allergic bronchopulmonary aspergillosis is an eosinophilic inflammatory lung disease, characterized by exaggerated immune responses or hypersensitivity to colonization of the airway by the fungal genus *Aspergillus*, predominantly in patients with bronchial asthma and cystic fibrosis.

**Objective:** To characterize allergic bronchopulmonary aspergillosis, in order to share its peculiarities with the medical community.

**Case presentation:** Male dockworker who, after exposure to stored moldy wood, became sensitized with *Aspergillus fumigatus* and the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis was made several months later, among other causes, due to clinical, radiographic and laboratory overlap of other more common inflammatory lung diseases.

**Conclusions:** The *Aspergillus* genus is among those with the highest frequency of appearance in Cuba. However, there are very few reports of allergic bronchopulmonary aspergillosis and, therefore, it is little suspected and is confused with other chronic respiratory diseases.

**Keywords:** Allergic bronchopulmonary aspergillosis; ABPA; colonization; hypersensitivity.

Recibido: 12-06-2020

Aprobado: 19-04-2021

## Introducción

El género *Aspergillus*, es probablemente el taxón fúngico de mayor distribución en el mundo.<sup>(1)</sup> *A. fumigatus* representa a la mayoría de las infecciones en humanos, seguido de *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* y *A. nidulans*,<sup>(2)</sup> que son las especies más importantes para el ámbito clínico. La respuesta del hospedero después del contacto con este microorganismo es el elemento clave que determinará si el mismo eliminará el microorganismo sin desarrollar enfermedad, si será colonizado, infectado o si desarrollará una enfermedad por hipersensibilidad hacia él.<sup>(3)</sup>

La aspergilosis del tracto respiratorio puede tener varias manifestaciones, desde trastornos de hipersensibilidad, hasta enfermedades diseminadas invasivas, las cuales se pueden clasificar en tres categorías: aspergilosis alérgica, colonización saprófita y aspergilosis invasiva. La aspergilosis alérgica

se puede subdividir en tres formas diferentes: aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), asma inducida por *Aspergillus* (AIA) y sinusitis alérgica por *Aspergillus* (AAS).<sup>(4)</sup>

La ABPA, descubierta por primera vez por el Dr. K.F. Hinson en 1952, se debe a una reacción de hipersensibilidad a los antígenos de *A. fumigatus* después de la colonización en las vías respiratorias. Afecta predominantemente a pacientes con asma bronquial y fibrosis quística. Sus características son: broncoespasmo, infiltrados pulmonares, eosinofilia y evidencia inmunológica de alergia a los antígenos de las especies de *Aspergillus*.<sup>(5)</sup>

Cuba, por sus características geográficas, tiene una biodiversidad micológica muy amplia y el género *Aspergillus* está entre los de mayor frecuencia de aparición en los estudios de aeromicota urbana.<sup>(6)</sup> Sin embargo, existen muy pocos reportes de enfermedades causadas por esta especie. El presente trabajo tiene como objetivo presentar un caso clínico diagnosticado con dicha infección y que desarrolló la ABPA.

## Presentación de caso

Paciente masculino, de 53 años de edad, con antecedentes de asma bronquial desde la infancia. Trabajador del puerto de Mariel, provincia de Artemisa, que hacía aproximadamente 15 meses se había expuesto directamente por tiempo prolongado a una carga considerable de madera húmeda almacenada en contenedores del puerto. Comenzó a presentar disnea a los moderados esfuerzo, opresión torácica, tos con expectoración verdosa a predominio matinal, astenia, anorexia, febrícula y discreta pérdida de peso corporal. Se ingresó en el Servicio de Neumología bajo protocolo de asma bronquial persistente moderada.

El examen físico evidenció una disminución del murmullo vesicular, sin estertores y los exámenes complementarios positivos: Eritrosedimentación (36 mm/h), conteo global de leucocitos ( $12,9 \times 10^9 /l$ ), prueba funcional respiratoria (anormalidad obstructiva moderada con pocos cambios post-broncodilatador), tomografía de tórax simple (múltiples lesiones heterogéneas cavitadas en ambos campos pulmonares, mayores hacia los 2/3 superiores), que a pesar de no tener un estudio microbiológico, las evidencias de los estudios clínicos sugirieron el diagnóstico de neumonía inflamatoria de causa bacteriana.

Siete meses después empeoraron los síntomas respiratorios con escasa respuesta a la terapéutica, disnea moderada-severa a los mínimos esfuerzos,

fatiga, tos acompañada de expectoración espesa, de color oscuro y pérdida de aproximadamente 3 Kg de peso corporal, taquipnea, murmullo vesicular casi abolido y estertores sibilantes en ambos campos pulmonares. Fue nuevamente hospitalizado, donde se obtuvieron resultados de laboratorio (Tabla 1) e imagenológicos (Tabla 2 y Figs. 1 y 2), que hicieron sospechar, junto al cuadro clínico, que el paciente fuera portador de una ABPA.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio realizados con resultados positivos

Examen	Resultados	Valores de referencias
Eritrosedimentación	40 mm/h	3 - 10 mm/h
Conteo de eosinófilos	$1,84 \times 10^9/L$	$0,06 - 0,5 \times 10^9/L$
Cultivo micológico del lavado broncoalveolar (por duplicado)	Se aísla <i>A. fumigatus</i>	-

Tabla 2. Exámenes imagenológicos realizados con resultados positivos

Exámenes	Resultados
Radiografía de tórax (AP)	No alteraciones pleuro-pulmonares. Aumento de la trama broncoalveolar. Sin otras alteraciones. Cápsula diafragmática de morfología normal (Fig. 1).
TAC de tórax	Múltiples bronquiectasias en ambos campos pulmonares, asociado a tractos fibrosos y pequeños nódulos centro-lobulillares, más numerosos en la periferia del LSD. Pequeñas adenopatías mediastinales, menores de 1cm (Figs. 2 y 3).
Broncoscopia	Laringe y tráquea sin alteraciones. Árbol bronquial derecho e izquierdo con signos de bronquitis.



Fig. 1. Radiografía simple de tórax antero-posterior

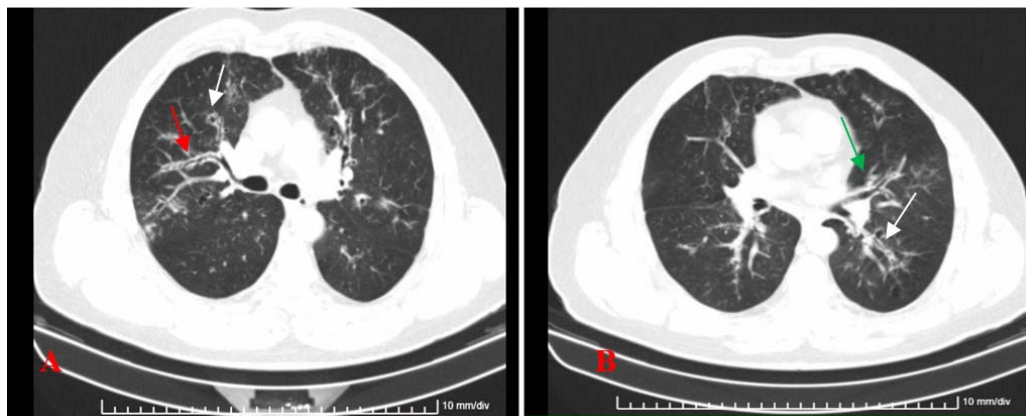


Figura 2. En la TAC de tórax se observan bronquiectasias proximales. A. La flecha blanca una bronquiectasia (Bq) tipo cilíndricas. La flecha roja indica una (Bq) tipo raíl de tren. B. La flecha verde Bq tipo árbol en brote; la flecha blanca Bq tipo raíl de tren.

Con el propósito de confirmar el diagnóstico se indicó el estudio alergológico:

- IgE sérico total (1176 UI/ml)
- Recuento global de eosinófilos (segundo examen) ( $1,75 \times 10^9 /L$ )
- Prueba cutánea inmediata con *A. fumigatus*:

Extracto utilizado: 1 gramo de polvo del hongo + 20 ml de solución salina (1:20), con cuantificación de Nitrógeno proteico, 1 UNP (Unidad de Nitrógeno Proteico) = 10 ng de nitrógeno proteico según método de Kjeldal  $\approx$  50 ng de proteínas totales. 1mg de proteínas totales  $\approx$  20 000 UNP).

Concentración, para la prueba por punción: 200 000 UB, con lectura a los 15 minutos. Resultado: habón de 7mm (valores normales <3 mm) acompañado de eritema.

- Prueba cutánea inmediata con *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney*, *Blomia tropicalis*, *cladosporium*, *penicillium* y alternaria. Resultado positivo con el *D. siboney* (habón de 6 mm), el resto fue negativo.

- Examen directo de esputo: Se observaron hifas tabicadas de tamaño irregular y gran cantidad de conidios.

- Cultivo de esputo micológico: Se realizaron tres cultivos micológicos en tres ocasiones diferentes. En cada caso, el producto biológico fue sembrado en agar *Sabouraud* simple y adicionado con cloranfenicol. Se sembraron dos tubos de cada medio y se incubó un tubo de cada medio a temperatura ambiente (25-28 °C) y un tubo de cada medio a 37°C, durante cuatro semanas. Se observó crecimiento al 5<sup>to</sup> día de colonias blancas que luego se tornaron verde oscuro, con reverso incoloro. Posteriormente, a este producto patológico se le realizaron examen directo adicionando KOH al 15 % y se observaron conidios en gran número, de formas redondeadas y verdes y vesículas en forma de masas. Resultado: Se aisló *A. fumigatus* en los tres cultivos.

- Prueba Funcional Respiratoria (PFR): Pre-broncodilatador (FEV1-48 % y FEV1/FVC-54 %) y Post-broncodilatador (FEV1-62 % y FEV1/FVC-59 %).

Resultado: Defecto ventilatorio obstructivo grave al flujo aéreo que responde positivamente al broncodilatador. Sin embargo, persiste con obstrucción moderada.

Se recomendaron 40 mg de prednisolona diariamente durante las dos primeras semanas. Luego se disminuyó a 20 mg diario durante ocho semanas más, y se comenzó entonces con 200 mg de itraconazol cada 12 horas durante 16 semanas.

Actualmente, el paciente se mantiene en consulta de seguimiento, con remisión de los síntomas clínicos, disminución progresiva de la concentración sérica total de IgE (756 UI/ml, 325 UI/ml, 175 UI/ml y 98 UI/ml, respectivamente), resolución de las alteraciones radiográficas y recuperación del peso corporal (IMC = 22,5), todo lo que indica una evolución favorable.

Esta investigación se realizó teniendo en cuenta los principios éticos establecidos sobre los derechos del paciente que se encuentran vigentes en el país.

## Discusión

*Aspergillus* está presente, de manera significativa, en la microbiota que conforma lo que comúnmente se denomina como “polvo.”<sup>(6)</sup> *Peccini L* y otros,<sup>(7)</sup> reportaron que con frecuencia ABPA se subdiagnostica y el diagnóstico, generalmente, se hace de forma tardía, ya que las infecciones bacterianas más comunes y recurrentes tienen superposición clínica, radiográfica y características de laboratorio, y la diferenciación es difícil.

ABPA se presenta comúnmente de la tercera a la quinta década de la vida. Por lo general, se encuentra en asmáticos graves y pacientes con fibrosis quística.<sup>(8)</sup> Ambas variables se corresponden en este paciente, edad y asma bronquial grave.

Según el Anuario Estadístico de Salud,<sup>(9)</sup> en Cuba en 2019, la tasa de prevalencia de asma bronquial fue de 90,7 por cada 1000 habitantes, siendo la de mayor prevalencia la provincia de La Habana. Estimaciones de incidencia y prevalencia de ABPA, basado en estos datos, podría ayudar a comprender la magnitud de este problema de salud.



Las manifestaciones clínicas referidas por el paciente, coincidieron con lo reportado por *Gao Y.* y *Soubani A.*,<sup>(2)</sup> en un estudio en el cual se recopiló los síntomas referidos por un grupo de pacientes; entre ellos disnea, sibilancias, mucosidad espesa, tos productiva, fiebre baja, malestar y, en algunos casos, hemoptisis coinciden con lo referido en nuestro caso.

Existen criterios establecidos para el diagnóstico de ABPA. Los primeros datan de 1977 expuestos por *Rosenberg-Patterson.*<sup>(10)</sup> Luego, en 2013, la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM),<sup>(4)</sup> actualizó los mismos, dando una nueva clasificación como condiciones predisponentes, criterios obligatorios y otros criterios. Entre los criterios más importantes se encuentran el asma bronquial, la reactividad cutánea inmediata a *A. fumigatus*, la IgE sérica total elevada, la eosinofilia en sangre periférica, la bronquiectasia central y el cultivo de esputo positivo para especies de *Aspergillus*, los cuales se reflejaron en el caso estudiado.

Aunque se requiere a un conjunto de criterios, no existe una prueba única que establezca el diagnóstico más allá de la demostración de bronquiectasia central con bronquios cónicos normales, una característica que aún se considera patognomónica de ABPA.<sup>(10)</sup>

La prueba cutánea inmediata de *Aspergillus*, es la investigación más utilizada para diagnosticar ABPA. Se evidenció un resultado positivo en esta prueba (presencia de IgE contra *A. fumigatus*), por lo que no fue necesario realizar la prueba intradérmica.

La polisensibilización es predominante en los pacientes asmáticos atópicos, por lo que se realizó la prueba por punción usando otros aeroalergenos. No se encontró una marcada eosinofilia en el caso reportado, ésta pudo estar disminuida debido al empleo de esteroides durante un largo periodo de tiempo. *Moghtaderi M.*<sup>(11)</sup> encontró que ninguno de sus pacientes tenía un recuento de eosinófilos > 1000 células/ $\mu$ l y expuso que la eosinofilia en sangre periférica está presente en pacientes con ABPA que no están tomando corticosteroides orales en el momento de la exacerbación o durante la fase aguda del asma.

Según *Sisodia J.* y otros,<sup>(5)</sup> la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax es la investigación de elección para detectar la distribución de bronquiectasias y otras anormalidades que son indetectables en una radiografía de tórax. Los pacientes con ABPA sin anomalías en la TCAR de tórax se etiquetan como ABPA serológica (ABPA-S). Los pacientes con bronquiectasia central en la TCAR se etiquetan como Bbronquiectasia central ABPA (ABPA-CB),<sup>(5)</sup> como en el caso del paciente presentado.

En relación al cultivo de esputo para *A. fumigatus*, Beltrán Rodríguez N. y otros,<sup>(12)</sup> refirieron que, según lo declarado por la Infectious Disease Society of America, el cultivo micológico de esputo tiene una baja frecuencia de recuperación. Incluso los cultivos de esputo positivos son cuestionables ya que *Aspergillus* está muy extendido en el medio ambiente y puede ser parte de la microbiota de la cavidad oral y las vías respiratorias superiores. No obstante, los cultivos de esputo micológico realizados, complementan el resultado positivo del cultivo micológico del lavado broncoalveolar.

Según Patel G. y Greenberger P,<sup>(13)</sup> ABPA se clasifica en cinco etapas. La etapa I (aguda) es diagnosticada cuando el paciente aparece por primera vez con los criterios esenciales. Por tal motivo se clasifica este paciente en esta etapa o estadio I.

Los corticosteroides alivian los síntomas, disminuyen la obstrucción del flujo de aire, disminuyen la IgE sérica y los eosinófilos de la sangre periférica, proporcionan resolución de la inflamación pulmonar y evitan el daño pulmonar irreversible. En Cuba, la prednisolona es lo más comúnmente utilizado para el tratamiento de ABPA. Por tal motivo, se usó siguiendo las pautas propuestas por Suri T y otros,<sup>(14)</sup> que recomiendan 0,5 mg / kg de prednisolona durante dos semanas seguido de una disminución gradual durante seis a ocho semanas. La creciente evidencia respalda el beneficio de los agentes antifúngicos en la ABPA.

Publicaciones recientes sustentan evidencias sobre el beneficio de los triazoles, agentes anti fúngicos como voriconazol, itraconazol y posaconazol, en el tratamiento de primera línea de los pacientes con aspergilosis pulmonar.<sup>(15)</sup> Teniendo en cuenta la no disponibilidad de estos antifúngicos en nuestro país, empleamos en el tratamiento el itraconazol, el cual resultó ser una opción adecuada que permite el manejo de pacientes con aspergilosis en Cuba.

Finalmente, podemos concluir que, en Cuba el reporte de aspergilosis broncopulmonar alérgica sigue siendo bajo. Una historia clínica centrada, un correcto examen físico, junto con imágenes apropiadas de una tomografía de tórax, son importantes para establecer el diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento tempranamente, lo que ayuda a prevenir el desarrollo de bronquiectasias o fibrosis pulmonar en pacientes con la ABPA.



## Referencias bibliográficas

1. San Juan JL, Fernández CM, Almaguer M, Perurena MR, Martínez GF, Velar RE, *et al.* Sensibilidad *in vitro* de cepas cubanas de *Aspergillus* spp. de origen clínico y ambiental. *Biomédica*. 2017[acceso: 2/02/2020];37:452-9. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3447>
2. Gao Y, Soubani A. Advances in the diagnosis and management of pulmonary aspergillosis. *AdvResp Med*. 2019[acceso:2/02/2020];87(6):231-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31970725/>
3. Duprez M, Soumagne T, Maitre J, Reboux G, Dalphin JC. A case of farmer's lung associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Rev Mal Resp*. 2020[acceso:4/2/2020];37(1):80-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870516>
4. Patel AR, Patel AR, Singh S, Khawaja I. Diagnosing Allergic BronchopulmonaryAspergillosis: A Review.*Cureus*. 2019 [acceso:12/02/2020];11(4):e4550. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31275774/>
5. Sisodia J, Bajaj T. AllergicBronchopulmonaryAspergillosis. NIH. 2021[acceso:23/02/2020] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194469/>
6. San Juan Galán JL, Fernández Andreu CM, Martínez Machín G, Perurena Lancha MR, Velar Martínez R. Aspergilosis Pulmonar Crónica. *BOLIPK*. 2016[acceso:20/06/2020];26(14):105-7. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/files/2016/04/bol14-16.pdf>
7. Peccini L, Pennoni S, Mencarini V, Saponara M, Palladino N, Principi N, *et al.* A Peculiar Case of Pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae* in a Child with Cystic Fibrosis and Sensibilization to *Aspergillus fumigatus*. *Pathogens*. 2019 [acceso:20/01/2020];9(1):15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877884/>
8. Bhankhur D, Singla N, Aggarwal D, Chander J. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis among patients with severe bronchial asthma in a tertiary care hospital in Northern India. *Indian J Pathol Microbiol*. 2019[acceso:12/07/2020];62(1):111-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706871/>
9. Ministerio de Salud Pública de Cuba, Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud 2019. La Habana: MINSAD.

2020 [acceso:28/04/2020]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-decuba/>

10. Shah A, Panjabi C. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Perplexing Clinical Entity. Allergy Asthma Immunol Res. 2016 [acceso:2/04/2020];8(4):282-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126721/>

11. Moghtaderi M, Farjadian S, Hossieni Teshnizi S, Hadibarhaghtalab M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization in patients with uncontrolled asthma: An experience from Southwestern Iran. Med J Islam Rep Iran. 2019 [acceso: 26/02/2020];33:95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6825389/>

12. Beltrán Rodríguez N, San Juan Galán JL, Fernández Andreu CM, Yera DM, Barrios Pita M, Perurena Lancha MR, *et al.* Chronic Pulmonary Aspergillosis in Patients with Underlying Respiratory Disorders in Cuba. A Pilot Study. J Fungi. 2019 [acceso:20/02/2020];5(18): [aprox9 pant]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/331287011\\_Chronic\\_Pulmonary\\_A\\_spergillosis\\_in\\_Patients\\_with\\_Underlying\\_Respiratory\\_Disorders\\_in\\_Cuba-A\\_Pilot\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/331287011_Chronic_Pulmonary_A_spergillosis_in_Patients_with_Underlying_Respiratory_Disorders_in_Cuba-A_Pilot_Study)

13. Patel G, Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy Asthma Proc. 201 [acceso:20/09/2020];40(6):421-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=doi%3A+10.2500%2Faap.2019.40.4262>

14. Suri T, Makkar N, Ray A, Sood R. A unique case of hydropneumothorax in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Med Mycol Case Rep. 2019 [acceso:8/01/2020];25:29-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626827/>

15. San Juan Galán JL, Fernández Andreu CM, Martínez Machín G, Perurena Lancha MR, Velar Martínez R, Illnait Zaragoza MT. Emergencia en Cuba de especies de *Aspergillus* resistente a antifúngicos. BOLIPK. 2017 [acceso:10/05/2020];27(13):98. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/316658867\\_Emergencia\\_en\\_cuba\\_de\\_especies\\_de\\_Aspgillus\\_resistente\\_a\\_antifungicos](https://www.researchgate.net/publication/316658867_Emergencia_en_cuba_de_especies_de_Aspgillus_resistente_a_antifungicos)

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés

### Contribución de los autores

*Eglis Ceballos Rodríguez:* Concepción y diseño del trabajo, selección de la literatura científica utilizada, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final.

*Pablo Salina Vázquez:* Confección de la historia clínica neumológica, recolección de resultados de laboratorio e imagenológicos de ingresos anteriores en el Servicio de Neumología.

*Juan Miguel Báez López:* Búsqueda y revisión de la literatura sobre el tema, revisión ortográfica, confección de la historia clínica alergológica.

*Iglermys Figueroa García:* Búsqueda y revisión de la literatura sobre el tema, organización de las referencias bibliográfica según las Normas de Vancouver.

*Nelys Reyes Williams:* Toma de muestra, procesamiento y recolección de los resultados del estudio microbiológico.