

Contribución al Estudio de *Aspergillus* y *Aspergilosis*

Lic. Guillermo Casas Rincón

DEDICATORIA

A mi amada esposa y queridos hijos.

A la felicidad de poder contemplar aún la personalidad dinámica y alegre de mi querida madre.

A la memoria de mi padre, fallecido hace 17 años.

A mis ejemplares hermanos.

MI AGRADECIMIENTO:

A las Entidades y personas, que hicieron posible mi estadía en los diferentes Centros de Micología en Europa y brindaron su mejor colaboración para obtener los mayores conocimientos y referencias en la elaboración de esta TESIS.

A la UNIVERSIDAD DEL ZULIA

A l GOBIERNO FRANCES

G. SEGRETAİN — Jefe de la Sección de Micología del Instituto Pasteur — París — Coordinador de mis estudios en Europa durante el "año sabático".

Tesis presentada ante la Ilustre Universidad de los Andes para optar al Doctorado en Bioanálisis. Agosto 1970.

J. NICOT — Directora del Laboratorio de Micro-
mycetes — Laboratoire de Cryptogamie — Mu-
sée National d'Histoire Naturelle — Paris,
centro responsable de mis actividades en Fran-
cia ante el Centro Internacional de Becarios.

JACQUES CHARPIN y MONIQUE MALLEA —
del Laboratorio de investigación de Alerge-
nos Atmosféricos — Faculté Mixte de Médi-
cine et de Pharmacie — Université Aix — Mar-
seille.

M. B. ELLIS — Jefe de Micología — Commowelth
Mycological Institute — Kew, England.

VEREDICTO

Los suscritos, miembros del Jurado designado por el Conse-
jo de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes,
para examinar la TESIS intitulada: "CONTRIBUCION AL ESTUDIO
DE ASPERGILLUS Y ASPERGILOSIS" presentada por el Lic. GUI-
LLERMO CASAS RINCON, aspirante al título de DOCTOR EN BIO-
ANALISIS, luego de haberla leído detenidamente y hallándola
admisible, procedieron a discutirla con el ponente en la forma
y términos que indica la Ley.

En consecuencia, le impartimos su aprobación sin hacernos
solidarios de las ideas expuestas por el autor.

En Mérida, a los veintiún días del mes de septiembre de
mil novecientos setenta.

DR. ALFREDO CARABOT DE P.

DR. ENRIQUE GONZALEZ BERTI

DR. JOSE RAMON RUJANO RUJANO

INTRODUCCION

La alta incidencia del género **Aspergillus** (43,9%) entre los
hongos atmosféricos de la ciudad de Maracaibo, según inves-
tigación ya publicada¹, dejando muy por debajo el género Pe-

nicillium que ocupa el segundo lugar (10,2% — Fig. N° 1), fue motivo de especial interés y un alerta para revisar y analizar a fondo las posibles conexiones que hayan podido originar la frecuente presencia del hongo en el aire y su contacto con el organismo humano.

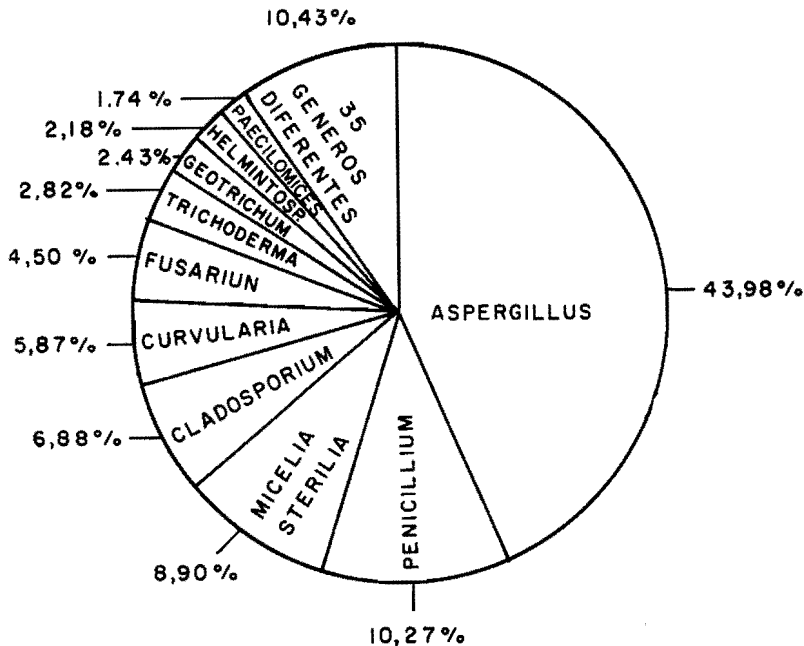


Fig. 1. Porcentajes de los 10 géneros más frecuentes en el aire atmosférico de Maracaibo.

Se consideró indispensable efectuar una revisión de referencias a partir de 1943, año en que comenzaron a aparecer las publicaciones e inquietudes de los investigadores sobre la dualidad del hongo y la enfermedad. Como consecuencia de esa revisión, el presente trabajo enfoca toda una serie de aspectos inherentes al hongo, su intervención en la patogenia superficial y sistémica del hombre y de los animales, inmunología, métodos de diagnóstico y tratamiento.

HONGOS MAS FRECUENTES EN EL AIRE ATMOSFERICO

Con la finalidad de dar a conocer cuales son los hongos más frecuentes del aire atmosférico en escala mundial, se revisaron 37 referencias sobre los resultados obtenidos en diferentes partes, estableciéndose el orden siguiente:

TABLA N° 1

- | | |
|------------------------|----------------------------|
| 1. Cladosporium | 6. Fusarium |
| 2. Penicillium | 7. Pullularia |
| 3. Alternaria | 8. Helminthosporium |
| 4. Aspergillus | 9. Mucor |
| 5. Levaduras | 10. Phoma |

Para el ordenamiento se tomó en cuenta el mayor número de veces que se han reportado la presencia de los géneros, y a este respecto Cladosporium si bien no lleva mucho margen a Penicillium, sin embargo, en las 37 publicaciones el anterior género aparece 23 veces de primero y Penicillium en 6.

Existe un grupo de hongos denominados "Mycelia Sterilia" caracterizado por no producir estado conidial sexual o asexual en cultivos. Sin embargo, muchas cepas fallan para esporular bajo las condiciones impuestas para ellas en el laboratorio, es decir, que a medida que se vayan descubriendo los requisitos indispensables para fructificar, muchos de esos hongos van ubicándose en sus respectivas clases. Por este motivo, en algunas publicaciones Mycelia Sterilia no aparece en las estadísticas, mientras que en otras se encuentra en un alto porcentaje.

CONDICIONES CLIMATOLOGICAS

La presencia de hongos en una región determinada está en función de numerosos factores que influyen en la composición de la flora fúngica local, como son: las propiedades físico-químicas del suelo, particularizando su acidez, presencia de bosques, accidentes del terreno, la altitud, naturaleza de cultivos agrícolas, etc. Pero la naturaleza de la flora depende mayormente del clima. Cada estación puede constituir un conjunto de

condiciones que influyen en la dispersión de los micetos. Es importante conocer los diferentes factores que preceden a la dispersión. En la mayoría de los casos los esporos se separan del micelio a favor de la sequedad y del viento, y la esporulación se hace según las condiciones óptimas de humedad y temperatura. Demasiada sequedad y baja temperatura son desfavorables.

La temperatura ambiente tiene una influencia importante sobre el desarrollo de los hongos. Un clima relativamente cálido es indispensable. La temperatura óptima para muchos de los géneros es de 15-20°C, la máxima es de 25°C. Más allá de esta temperatura el micelio comienza a resentirse, sobre todo si no es compensado por humedad relativamente suficiente. Por el contrario, temperatura demasiado baja inhibe el desarrollo del micelio. En las regiones polares y continentales frías, a menudo nevadas, la flora fúngica es escasa.

La humedad relativa es otro factor indispensable y necesario para el crecimiento de los hongos. Los climas templados que corresponden a regiones húmedas son los más infectados: regiones pantanosas, orillas de lagos o ríos. Por lo tanto la humedad y temperatura destacan e influyen en la producción de la flora.

En Stockolm, Ripe² analizó los diferentes factores meteorológicos, concluyendo que la humedad aisladamente no tiene ninguna influencia sin una temperatura óptima. Así, el frío, el invierno y la nieve son factores desfavorables, lo contrario de lo que sucede con el calor húmedo. Bajo este punto de vista se pueden distinguir dos categorías de hongos; unos sujetos a condiciones climáticas, afectando su concentración en la atmósfera, variando de un día para otro cuando llegan la humedad y el calor. Al final de la estación, cuando las condiciones óptimas desaparecen, bajan sus niveles. A este grupo pertenecen **Cladosporium** y **Alternaria**, dos de los más frecuentes en la atmósfera. **Penicillium** y **Aspergillus** se encuentran en cantidad idéntica a todo lo largo del año y son los más frecuentes en alturas superiores a 3.000 metros.

Otro factor a considerar es la influencia del viento en relación a la disposición de las esporas y no como factor de creci-

miento; es una acción puramente mecánica. En esta acción están favorecidos los hongos con esporos grandes como **Alternaria**, **Rhizopus**, **Mucor**, etc., no así el **Aspergillus**.

Relacionando todas estas consideraciones climatológicas que influyen en la mayor o menor producción de esporos, observen la frecuencia del género **Aspergillus** en relación a la temperatura en las diferentes partes donde fue investigado, por medio del

CUADRO N° 2

FRECUENCIA DEL ASPERGILLUS EN RELACION A LA TEMPERATURA AMBIENTE

Ciudades o Países	ORDEN	TEMPERATURA MED.C
MARACAIBO	1º	27,5
PANAMA	2º	26
SAN JUAN	1º	25,5
HABANA	2º	25
RIO DE JANEIRO	4º	23
TEL AVIV-CARACAS	4º	20
SAN JOSE (COSTA RICA)	3º	19,5
CADIZ	3º	19
SAO PAULO	4º	18
BUENOS AIRES	4º	17
MEJICO	4º	16,5
MADRID	6º	15
BOGOTA	5º	14
ESTADOS UNIDOS	4º	12
GRAN BRETAÑA — PARIS	6º	10,5
MOSCOW	4º	4

Se puede observar que Panamá, San Juan y Maracaibo, que poseen temperaturas, humedad y altitudes casi similares, **Aspergillus** ocupa los dos primeros lugares, pero con mayor incidencia en Maracaibo por ser más favorable para el hongo los factores de humedad y temperatura. En el trabajo anterior¹ se demostró además, que se mantuvo casi en la misma concentración a través de todos los meses del año, en que la temperatura media oscila entre 29.9 y 28.8°C. También es de observar en di-

cho Cuadro que **Aspergillus** se mantiene en buena concentración hasta en regiones en que la temperatura media es de 4°C.

EL GENERO ASPERGILLUS Y SUS ESPECIES

El género **Aspergillus** tomó su nombre por la forma de los órganos asexuados de reproducción que es muy parecida a un aspersorio o hisopo (del latín, *aspergillus*). Esa observación fue hecha por Micheli en 1729 al distinguir conidióforo y cabezas rugosas cubiertas por largas cadenas de esporos, creando así el género **Aspergillus**.

Taxonómicamente está agrupado en la clase de los hongos Imperfectos (Deuteromicetes) sub-clase de los Hyphomycetes, a pesar de que formas perfectas de reproducción observadas en algunas especies lo ubican en esas circunstancias dentro de los Ascomycetes, y en el género Eurotium. Fue Raper (1957), quien determinó utilizar el nombre de *Aspergillus* en todas las especies, tanto para las que produzcan formaciones perfectas, como para las puramente conidiales.

Barron³, en su obra: *The Genera of Hyphomycetes from soil*, (1968) tomando como especie tipo, *A. candidus* y *flavus*, hace la descripción del género *Aspergillus*, Link, así: Conidióforos erectos, frecuentemente desarrollados de una célula pie, hialino a sub-hialino, volviéndose marrón oscuro con la edad en algunas especies, dilatado en el ápice para producir una vesícula esférica a ovoide o clavada, portando células esporógenas directamente o en métulas; células esporógenas fiálides, forma de frasco, produciendo fialosporos en largas cadenas secas; fialosporos continuos, lisos o rugosos, hialinos a obscuramente pigmentados, globosos a ovoides; esclerotes o cleistotecios o ambos, producidos por algunas especies.

Uno de los puntos más interesantes en el esclarecimiento de la taxonomía del género es la concepción de Thom y Church (1926) acerca de los grupos fundamentales que no son más que agrupaciones de especies que responden a determinadas características. En el *Manual de Aspergillus* de Thom y Raper (1945)⁴

el género *Aspergillus* aparece dividido en 18 grupos, que registran 160 especies y variedades.

La generalidad de las publicaciones sobre evaluación de la flora fúngica del aire de determinada región no incluyen el estudio e identificación de las especies. Diversas dificultades explican el hecho: falta de tiempo, de personal, de material y sobre todo de conocimientos taxonómicos no sólo para llegar hasta la identificación de especies, sino también para establecer los géneros.

Consecuencia de estas dificultades explican el hecho, de que muchos hongos escapan a la identificación y entran en el porcentaje de las cepas indeterminadas; asimismo, ***Mycelia Sterilia*** constituye un alto porcentaje por falta de una mayor investigación. Interesado en mejorar y adquirir mayores conocimientos en la taxonomía, clasificación e identificación de los hongos, así como la de recopilar la mayor bibliografía posible, el **autor** decide llevarse alrededor de 1.000 microcultivos en láminas para ser estudiados en diversos Centros Micológicos de Europa. Se seleccionaron aquellas colonias de características semejantes para tratar de ubicar 2.441 colonias de *Aspergillus*.

El estudio de las especies se hizo consultando el Manual de *Aspergillus* de Thom y Raper que encierra la descripción de 18 grupos y 160 especies y variedades. El resultado de ese estudio, donde se determinaron hasta 13 grupos y se reconocieron 25 especies, se encuentra especificado en la TABLA N° 3.

Como puede observarse, ***A. niger*** constituye casi el 50% de las colonias y en consecuencia uno de los más comunes contaminantes del medio ambiente, en tanto que ***A. flavus*** representa la cuarta parte del Género. Por el contrario, ***A. fumigatus***, la especie considerada patógena para el hombre y los animales, sólo constituye el 9%. Sin embargo, en referencia a este porcentaje es necesario traer aquí las objeciones que De Vries⁵ hace al método de exposición de placas para obtener la concentración de hongos del aire, destacando sobre todo lo referente a la temperatura de incubación. "Por restricción, para un medio de cultivo y una temperatura de incubación, una limitación está impuesta en el número de especies susceptibles a estar presentes en el

aire. La parte termofílica de la micoflora es constantemente negligente por incubación de 28° o temperatura de Laboratorio". Esto podría explicar por qué Van der Werff (1958) solamente aisló **A. fumigatus** en 2 casos de 50 al exponer placas de Petri e incubadas a temperaturas de Laboratorio. Varekamp⁶ (1925) lo aisló en 1 de 25 casos en 2 Hospitales, pero no del aire libre. Thom y Raper⁴ lo mira como un hongo extremadamente cosmopolita, con frecuencia particular en el suelo conteniendo apreciables materiales orgánicos, materias vegetales sufriendo ligera descomposición.

TABLA N° 3

FRECUENCIA DE ESPECIES

GRUPOS: Aspergillus niger		1.122
" "	japonicus	3
" "	flavo-furcatis	5
		<hr/> 1.130 = 46,3%
Aspergillus flavus		591
" "	flavo-furcatis	3
" "	oryzae	9
" "	sub-olivaceus	1
" "	tamaris	7
		<hr/> 611 = 25,2%
Aspergillus fumigatus		212
" "	viridi nutans	4
		<hr/> 216 = 9,0%
Aspergillus nidulans		121
" "	silvaticus	4
" "	unguis	4
" "	dentatus	1
" "	violaceus	1
" "	coespitosus	3
" "	aureolatus	13
		<hr/> 147 = 6,1%
Aspergillus terreus		80
" "	aureus	2
		<hr/> 82 = 3,3%

	Aspergillus flavipes		34	
	" "	carneus	1	
			35	= 1,4 %
GRUPOS:	Aspergillus candidus		33	= 1,3 %
	Aspergillus ochraceus		20	
	" "	sclerotiorum	1	
	" "	sulphureus	6	
	" "	petrakii	1	
			28	= 1,2 %
	Aspergillus versicolor		18	
	" "	spenuleus	2	
	" "	sydowi	7	
	" "	silvaticus	1	
			28	= 1,2 %
	Aspergillus glaucus	chevalieri	6	
	" "	ruber	1	
			7	= 0,2 %
	Aspergillus ustus		5	= 0,2 %
	Aspergillus wentii	terricola	1	= 0,05 %
	Aspergillus restrictus	gracilis	1	= 0,05 %
	ASPERGILLUS sp.		111	= 4,5 %

La experiencia de De Vries consistió en utilizar malta-agar neutro (pH7) y oatmeal-agar alcalino (pH 8,5) para *Streptomyces*. La exposición de placas se hizo por 30' e incubó 120 a 37°C y 33 a 28°C. Como resultado, **A. fumigatus** creció en 25 placas, 20 incubadas a 37°C y 5 a 28°C. En 4 de los 5 casos las placas colocadas a 37°C en los mismos lugares también contenían este hongo; 3 de las 20 placas colocadas a 37° contenían oatmeal-agar alcalino, el resto malta-agar.

Este investigador concluye:

1°.— La incubación a 37° para crecer hongos coleccionados del aire, da información acerca de hongos termófilos y Actinomyces, los cuales no pueden crecer a 25°C o a temperatura

de Laboratorio o son arrojados por otros hongos a esta temperatura.

2º.— Oatmeal-agar alcalino a 37°C es un medio apropiado para el aislamiento de *Streptomyces* y *Micromonospora* sp.

De las experiencias anteriores se deduce, que las oportunidades de aislar **A. fumigatus** hubieran sido mayores en las condiciones termofílicas sugeridas por De Vries, puesto que la incubación de nuestra encuesta osciló alrededor de los 25°C.

ASPERGILOSIS

Aspergilosis son infecciones causadas por algunas de las varias especies de **Aspergillus**. Sin embargo, a pesar de la común ocurrencia del *Aspergillus* en el aire, cuarto en escala mundial y primero en el nuestro, las aspergilosis pueden considerarse como una rara enfermedad en el hombre.

Es generalmente entendido que las personas sanas son inmunes a *Aspergillus*. Esporos de **A. fumigatus** han sido demostrados en saliva y moco nasal de muchas personas sanas. De todas maneras, el problema mayor debatido se refiere a la patogenicidad del hongo. Las infecciones del género *Aspergillus* son en general superficiales y producidas por el desarrollo superficial del micelio sobre sustancias no vivas o secreciones de la membrana del tímpano.

La presencia o el papel patógeno que pudieran haber representado las especies de *Aspergillus* en diferentes partes del organismo humano se dividirán en 2 grupos: Sistémicas y no Sistémicas. De la revisión de 364 referencias los 2 grupos aparecen ordenados en la TABLA N° 4.

Es de observar, que la intervención del *Aspergillus* en las afecciones no sistémicas se encuentra principalmente en los oídos donde **A. niger** y **fumigatus** representan el 54 y 35% respectivamente. En cambio en las sistémicas el *Aspergillus* asienta preferencialmente en bronquios y pulmones, con el 81,5% por el **A. fumigatus**.

TABLA Nº 4

ASPERGILOSIS NO SISTEMICAS

Especies	Tiñas	Ojos	Oídos	Uñas	Senos Max.	Naso Lab-Bucal	Total
A. fumigatus	1	7	43 (35%)		2	5	58 (30%)
" niger			89 (54%)				89 (46%)
" flavus	1		4	2			7
" terreus				1			1
" sidowi			1	1			2
" amstelodami	1						1
" ustus	1						1
" glaucus	1		24 (14%)	4			29 (15%)
" nidulans			1	2			3
" versicolor				1			1
Totales:	5	7	162	11	2	5	193

ASPERGILOSIS SISTEMICAS

Especies	Bronco-Pul.	S.N.C.	Renales	Corazón
A. fumigatus	163 (81,5%)	3		
" niger	5			
" flavus	3			
" ochraceus	1			
" carneus	1			
" glaucus	1			
" brodemi	1			
" sp.	25 (12,5%)	6	2	7
" amstelodami		1		
Totales:	200	10	2	7

A pesar de que 160 especies han sido descritas, muy pocas intervienen como posibles productoras de enfermedades como lo demuestra la TABLA anterior.

La patogenicidad o intervención de especies de **Aspergillus** que no sean *A. fumigatus*, ha sido muy discutida y motivo de interpretaciones particulares su presencia en las lesiones. Al mostrar la TABLA N° 4 la participación de especies como: *niger*, *glaucus* y *flavus* en las afecciones de oídos (162 casos), la mayoría de sus publicaciones anteponen sus comentarios y referencias de otros autores en cuanto al papel primario o secundario de los hongos en las otitis. Pudiera atribuirse a este dilema el hecho de que en algunas partes las otomicosis aparecen con mayor frecuencia que lo que en realidad demuestran las publicaciones.

La mayoría son de opinión que los esporos, permaneciendo habitualmente en los alrededores del canal auditivo externo, aprovechan la oportunidad de avanzar hasta el oído interno cuando se establece un medio supurativo bacteriano, atraídos por la humedad, obscuridad y otras condiciones favorables para desarrollar el micelio. Entonces el contenido que se extrae del o de los oídos, producto de la excesiva proliferación fungal, consiste de una masa de micelio por lo general pardo negruzca, epitelium exfoliado y abundantes bacterias. En un caso dado la investigación micológica revela muy frecuente el aislamiento de una o

varias especies de **Aspergillus** participando en la lesión, que al comienzo es muy dolorosa por la aguda inflamación producida por las bacterias y que más tarde se hace pruriginosa con la intervención del hongo.

En general, la aplicación tópica de antibióticos acompañada de fungicidas hace ceder el proceso infeccioso y por ende la intervención del hongo al agotarse el medio húmedo que les favorecía; pero en determinados casos puede activarse esa participación con la aplicación de antibióticos de amplio espectro.

A propósito de estos puntos de vista, Stuart y Blank⁷ en Canadá, estudian 29 casos de Aspergilosis de los oídos, de los cuales 11 no tenían historia previa de infección, 5 ocurrieron en eccemas crónicos de los oídos, 7 en otitis media crónica supurativa, 3 seguidas del uso de antibióticos en variedades mastoides y 3 después del uso general de antibióticos. En la mayoría, grandes masas miceliales fueron removidas del canal del oído. Las especies: niger 19, flavus 6, fumigatus 2, nidulans 1 y flavipes 1. Estos autores concluyen en que la literatura sobre la patogenicidad de *Aspergillus* sp. encontradas en otomicosis es muy confusa e inconclusa. Es imposible llegar a conclusiones de casos asociados de eccemas con otitis media crónica supurativa y que la investigación micológica del oído sumado al examen bacteriológico debe ser de gran asistencia para llegar al propio diagnóstico y más efectivo tratamiento.

Las onicomicosis siguen en frecuencia dentro del grupo de afecciones no sistémicas (11 casos) y en donde no se reporta caso alguno producida por **A. fumigatus**. El primer caso es referido por Moore y Weiss⁸ 1948 en un hombre; de allí en adelante la temprana literatura reporta 9 de los 11 casos.

Diversas especies participan también en 5 casos de Tiñas, donde **A. fumigatus** solo se reporta en una oportunidad.

Respetando el grado de asiduosidad de las especies en esos tipos de lesiones, es útil recordar que para esos primeros años de las investigaciones micológicas no se contaba con los inhibidores de hongos contaminantes del medio exógeno, y por lo tanto en las muestras tomadas de esas afecciones que regularmente

datan de mucho tiempo, siempre es dable obtener desarrollo de esos hongos que habitualmente se consideran como saprófitos.

Fue para el año de 1954, cuando Georg y Ajello⁹ publicaron sus experiencias sobre el uso de cycloheximide (Actidione) en el aislamiento selectivo de hongos patogénicos para el hombre. Desde entonces esa sustancia se incluye en los medios de cultivo, siendo de gran ayuda para desembarazarse de hongos que estorban, confunden y arropan con su crecimiento al verdadero patógeno o finalmente negativizan un resultado.

En otro tipo de lesiones circunscritas a los ojos, senos maxilares, naso-labial-bucal y sistémicas, atribuidas casi con exclusividad manifiesta a **A. fumigatus**, se hace necesario citar las experiencias sobre patogenicidad de la mencionada especie.

ASPERGILLUS FUMIGATUS

El grupo **A. fumigatus** presenta colonias verde obscuro ahumado, aterciopeladas, cabezas conidiales columnares, conidióforos lisos, cortos, a menudo verdoso, vesícula fértil en su mitad por medio de fiálides íntimamente unidas, conidias fialosporos globosas, rugosas, 2.5x3 mc. de diámetro. La presencia o no de Cleistotecios divide el grupo en 2 series que representan 13 especies dentro de las cuales hay 3 variedades.

La especie **A. fumigatus** de la serie fumigatus (ausencia de cleistotecios), fue la más frecuentemente encontrada en nuestra estadística y la especie tipo patógena en las lesiones.

Numerosas experiencias refiere la literatura revisada, y como es natural, la patología experimental en diversos animales revela y comprueba la acción patógena de **A. fumigatus**. El extracto de algunos de esos trabajos enfoca al mismo tiempo los aspectos tóxicos e inmunológicos del hongo.

Los primeros en experimentar en animales fueron Rénon (1897) y Dicalafoy (1912) quienes encontraron que la inoculación de **A. fumigatus** causó la muerte de palomas en 3-4 días, conejos 6-8, cobayos 4-5. Lapenta en 1921 obtuvo similares hallazgos.

Henrici (1939) preparó un tóxico con suspensión de células de **A. fumigatus**. Después de centrifugación y filtración Seitz, el fluido fue encontrado letal para conejos, cobayos y pollos; conejos fueron activamente inmunizados contra el hongo.

El primer ensayo tendiente a relacionar cepas aisladas de humanos y su inoculación a animales se debe a Greco y Cemoets¹⁰ en E.U., cuando en el lapso de 1937-40 sembrando esputos en medio de Sabouraud, de 301 pacientes se aislaron varios hongos en 18, entre ellos **A. fumigatus** y **nidulans**. Inoculados a conejos indujeron lesiones pulmonares local y generalizada, concluyendo que el hongo parasítico tiende a agravar los síntomas de la tuberculosis, y por lo tanto, la coexistencia de hongos e infección tuberculosa recibiría más grande consideración en el diagnóstico de enfermedad crónica pulmonar.

Asimismo, Salvin¹¹, 1952, inoculando ratones suizos hembras de 21 días, murieron 48 horas después de la inyección intraperitoneal con suspensión de esporos de **A. fumigatus**, agregando 5% de mucina gástrica para suspender las células muertas y el estudio de toxicidad, y a células vivas para la virulencia.

Para 1949, Stanley¹² es de opinión que **A. fumigatus** puede causar fatal infección en mamíferos y pájaros. En el hombre, sin embargo, es una rara enfermedad. Se refiere a Cooper¹³, 1946, para mencionar que casos de aspergilosis pulmonar son clínica y radiológicamente indistinguibles de tuberculosis clínica pulmonar. Natural infección de pájaros e infección experimental en animales de Laboratorio están caracterizadas por extensiva lesión, en la cual, en los últimos estadios de la enfermedad semeja la tuberculosis. Además de demostrar la susceptibilidad de animales de Laboratorio a la infección por **A. fumigatus**, demostró el papel que ejerce la fracción lipóide en la formación de tubérculo y las propiedades inmunológicas de una fracción de polisacáridos. La cepa utilizada provenía de un pingüino que murió de aspergilosis tan pronto fue importado de Antártida y el examen post-mortem reveló numerosos tubérculos de tráquea, pulmones, pericardio, pleura y peritoneo. Para facilitar la demostración microscópica del micelio fue necesaria digestión del tubérculo en

NaOH/n por 18 h. y luego aplastado entre dos láminas y observado directamente después de ser fijado y teñido con solución acuosa de azul de metileno al 1%. A 37°C el cultivo fue prolífico, a 22°C lo hizo lento y la colonia podía ser observada después de 48 h. de incubación.

Carll, Forgacs y Harring¹⁴, 1955, refieren la toxicidad de substratos de *A. fumigatus* para animales. Suspensiones en aceite de oliva, de extractos de éter de maize-meal sobre el cual *A. fumigatus* fue cultivado, al ser aplicadas tópicamente a la piel de conejos, una ternera y un caballo, produjo hiperemia, edema y necrosis. La misma suspensión alimentada por tubo y toma en los anteriores animales, sólo produjo depresión y lagrimeo. Pero una ternera alimentada por 13 días con cerca de 24 libras de maize contaminado con suspensión, exhibió lagrimeo y subsiguiente toxemia progresiva con profusa lacrimación, postración completa, anorexia, diarrea fétida y masiva deshidratación; murió 7 días después de la última comida.

Schler¹⁶, 1959, inyecta a ratones 6 cepas de *A. fumigatus* procedentes de infección animal y humana, con aproximadamente 1 millón de esporos por vía intravenosa, conduciendo a una fatal infección generalizada, con particular invasión de riñones, cerebro y corazón. Células retículo endoteliales del hígado y bazo fagocitan los esporos, los cuales raramente fueron encontrados en los pulmones.

Herman y Sladen¹⁷, 1958, inducen aspergilosis en pollos, agregando menos que 1 millón de esporos de *A. fumigatus* en el agua de bebida e inyectados dentro del saco posterior torácico. La experimentación mató menos que el 50% de los pollos, pero al subir la concentración de esporos a 10 millones la mortandad subió al 80%, y todos murieron cuando se utilizaron 50 millones.

Ultimamente, Cysewski, Pier y Richard¹⁸, 1967, experimentaron en ovejas preñadas dándoles ***A. fumigatus*** intravenosamente y por exposición aerosol. Ovejas no preñadas fueron expuestas por inyección intra-uterina en el tiempo de crianza. Las ovejas fueron autopsiadas a intervalos después de la inoculación intravenosa o a la terminación de la preñez. Evidencia de infección fue encontrada más frecuentemente en tejido placentar, y solo

escasamente en tejido maternal. Esto, la naturaleza de la lesión y morfología fungal, sugirió que el tejido placentar es altamente susceptible, y el tejido maternal resistente. Elementos fungales fueron encontrados en el contenido estomacal fecal, lesiones de piel, hígado. Los hallazgos sugirieron que la infección de los fetos resultó por invasión de elementos fungal en el fluido amniótico, que por diseminación hematogena de la placenta.

PATOLOGIA ANIMAL

Las anteriores referencias experimentales para demostrar la patogenicidad de **A. fumigatus** en diferentes animales y efectuadas en diversas épocas, se complementaban o comprobaban con la aparición de reportes sobre la mortalidad de varias clases de animales, atacados por las especies de *Aspergillus*.

A. fumigatus es el más común patógeno para pájaros, y a este respecto, la primera referencia de la invasión de animales por el hongo fue de Mayer en 1815, quien lo observó en los pulmones de una hurraca. Subsiguientemente fue encontrado en otros pájaros, por Jägar (1816), Herisinger (1826), Deslongechamp (1841) y Robin (1853).

Informe que procede del Jardín Zoológico de Londres, a través de Ainsworth y Rewell¹⁹, 1949, relata el hecho mórbido de 78 casos de aspergilosis en pájaros silvestres cautivos. Estiman que las lesiones granulomatosas de las vías respiratorias parecen ser las más comunes. En 68 cultivos, 45 son de **A. fumigatus**, 3 de **flavus** y 1 de **nidulans**. Más tarde en 1958, en la Universidad de Cambridge, de 800 pájaros, el 18% se debe a aspergilosis.

También de Gran Bretaña, en rutina de diagnóstico, al 7-9% de bovinos abortados se les encontró *A. fumigatus* en las lesiones nodulares del pulmón. Igualmente, de los Servicios de Salud del mismo país²⁰, 1959, en examinación rutinaria para abortación micótica de bovinos en el Laboratorio Central Veterinario, encuentran que ha aumentado el 7.5% en positividad el contenido estomacal fetal para varias clases de hongos. Inoculados intravenosamente 15 veces, con absidia, *A. fumigatus* y *Cándida tropicalis*, en estado de preñez avanzado, habían infectado el útero a la parturación y 5 partos nacieron muertos.

Eggert y Barnhart²¹, 1953, reporta el aislamiento de **A. fumigatus** de pulmones de pollo de 4 días de incubación en un criadero de pollos. Se cree ser el primer reporte de la transmisión de aspergilosis durante incubación. También Clark, Jones y Crowl²², 1954, refieren una erupción de aspergilosis (*A. fumigatus*) en 26 empolladoras, algunos pollos de 1 día de nacidos, mostrando en 8 de las empolladoras que la sola lesión presente fue tapón blanco en bronquios, típica de bronquitis infecciosa. Completo desmantelamiento y desinfección drástica de las incubadoras fue necesario para erradicar el patógeno.

Horter²³, 1962, examinando ejemplares de prepucios de 293 toros, encuentra hongos en 38 casos (13%), entre ellos **A. fumigatus**, opinando que tal hallazgo explicaría una probable fuente de infección en abortos micóticos.

De la literatura revisada se concluye, que **A. fumigatus** es la única especie responsable de afecciones en pájaros de diferentes especies, vacas, aves de corral, gatos, bovinos, bueyes, etc., y susceptibles conejos, cobayos y palomas.

TIPOS DE INFECCIONES EN ANIMALES

Tres tipos de infecciones ocurren en pájaros: infección de los sacos del aire; una forma pneumónica en los pulmones y una forma nodular también en pulmones. El primer tipo es una infección superficial del revestimiento del epitelium de los sacos de aire, la cual puede pasar dentro de las alas o dentro de la cavidad abdominal. La pared de los sacos se vuelve mucho más endurecida, un grueso micelio cubre su superficie y usualmente se desarrollan esporos, de modo que la superficie interna del saco tiene un color verde. En la forma pneumónica se desarrolla una difusa lesión infiltrativa, el tejido del pulmón está consolidado y tiene un color blanco-grisáceo. En la forma nodular, ocurren masas aisladas de tejido infiltrado con necrosis en el centro semejando a tubérculos en su gruesa apariencia.

CASUÍSTICA EN EL ESTADO ZULIA

Las dos únicas publicaciones sobre aspergilosis en animales pertenecen a Soto Bracho^{24 25} 1969, en la primera de las cua-

les refiere probable Aspergilosis pulmonar a nivel de bronquiolos en un equipo Pura-sangre de carreras, de aproximadamente 9 años de edad, macho. El diagnóstico se fundamentó en la morfología del hongo (hifas septadas que se dividen dicotómicamente) en corte histológico coloreado con Grocott. La reacción inflamatoria del tejido hace pensar al autor en el comportamiento patógeno del hongo en el lóbulo diafragmático del pulmón derecho, manifestado por la presencia de un material necrótico de color verde-amarillento que taponaba a varios bronquios de pequeño y mediano calibre. No se realizó estudio micológico del caso.

En la segunda publicación, se reporta el estudio de 5 casos de aspergilosis en gallinas Leghorn y Ssexlink de 16, 22, 18 y 9 semanas de edad, las cuales presentaban lesiones granulomatosas en piel, pulmón, hueso, riñón, suprarrenal y pared abdominal. Se comprueba que la vía de entrada del agente etiológico es la cutánea y la respiratoria. Se aíslan hongos del género *Aspergillus* (uno de ellos *flavus*) en dos de esos casos que permiten clasificar a los demás como Aspergilosis, porque las lesiones macro y microscópicas similares en todos los casos evidenciaron hifas septadas que se dividen por dicotomía.

PATOLOGIA HUMANA

El organismo humano ha sentido la acción patógena de *A. fumigatus* en todos los niveles de su anatomía, desde las lesiones superficiales, oculares, oídos, cerebrales, cardíacas, pulmonares, cérico espinales, renales y ganglionares, hasta el ataque masivo a toda su estructura en los casos diseminados, según se desprende de la TABLA Nº 4.

Un problema difícil a resolver y dilucidar es saber la posible participación primaria o secundaria del hongo, es decir, si existía previamente a la invasión por *A. fumigatus* alguna alteración que favoreciera su parasitismo. Ello no puede ser probado, pero es lógico suponer que tal alteración debe haber existido, puesto que *A. fumigatus* es una especie muy común en la atmósfera, y si en pocas ocasiones parasita al hongo, se debe a que en los tejidos normales no puede proliferar.

Lo más aceptado es que la infección por el hongo puede ser superimpuesta por otras enfermedades crónicas u otros factores. A este respecto podemos mencionar los siguientes:

1.— Individuos quienes han recibido drogas antimicrobianas y esteroides como terapia para otras enfermedades.

Desde la aparición de los antibióticos, sobre todo los de amplio espectro y su extendido uso, así como el empleo de corticosteroides, antimetabolitos, radiaciones y quimioterapia anticancerosa, los reportes de Aspergilosis son cada vez más frecuentes. Un diagnóstico específico es esencial para iniciar la apropiada terapia y para evaluar el mejoramiento del paciente. Cultivos, pruebas cutáneas y reacciones serológicas son útiles en el diagnóstico y pronóstico. Si se obvian estas recomendaciones, el empleo indiscriminado de antibióticos u otro tipo de terapia inespecífica no solamente agrava el mal, sino que dará margen a la aparición de afecciones secundarias. La consecuencia inmediata de la terapia antibiótica es el desequilibrio entre bacterias y hongos, conduciendo a éstos a una acción contra el organismo por la destrucción de las bacterias que mantenían en latencia a aquéllos. En lo que atañe a los esteroides se cree que inhiben las defensas del huésped contra la infección.

La anterior conclusión está basada en los intentos que se hicieron para producir Aspergilosis experimental en ratones. Sidransky y Friedman²⁶, 1959, observaron que el número de animales infectados por esporos del aire de *A. flavus* podía ser aumentado dándoles o antibióticos antimicrobianos, o adrenal córtico-esteroides, y que ese número aumentaba marcadamente cuando se les daba ambos, volviéndose altamente susceptibles a fatal enfermedad. Análoga situación ha sido descrita para el humano por varios autores, cuyos casos refieren Aspergilosis pulmonar y diseminada.

2.— Individuos debilitados por enfermedades de desgaste tales como carcinoma, tuberculosis, histoplasmosis, agranulocitosis.

Tales individuos, tratados o no con antibióticos, tienen una baja resistencia en razón de que les falta los mecanismos nor-

males de defensa. En estos casos la aspergilosis es una enfermedad secundaria común y puede ser fatal.

3.— Individuos que han sufrido daños en la piel y tejido subcutáneo, la córnea de los ojos o del tracto respiratorio y pulmonar.

4.— Individuos expuestos a granos de cereales, lana, algodón u otros materiales altamente contaminados con esporos de aspergillus.

5.— Después de procesos quirúrgicos pulmonares.

Golebiowski²⁷ 1958, publica un caso de aspergilosis del espacio pleural como centro a resección para tuberculosis pulmonar y exitoso tratamiento por toracoplastia con instilación intrapleural e intravenosa de 2 hydroxistilbamidine.

Otra posible causa para adquirir una aspergilosis fuera de los anteriores factores, es la influencia hormonal. Como caso que sirve de ejemplo para considerar esta posibilidad está la tendencia del favus a desaparecer completamente a la pubertad y la respuesta destructiva del cráneo por tratamiento con sustancias estrogénicas, reportadas por Law²⁸, en 1943.

La posibilidad de que una toxina producida por *A. fumigatus* pueda ser un significativo factor en su habilidad para inducir la enfermedad fue investigada en trabajos tempranos de Lucet (1896), Ceni y Besta (1902). Martins Henrici²⁹, 1939, describió toxina termolábil la cual obtuvo de cultivos jóvenes de *A. fumigatus* y *flavus*. Sus extractos micelianos, los cuales eran termolábil fueron letales para todas las especies de animales sobre los cuales habían sido probados (conejos, cobayos, ratones y pollos). Además fueron antigénicos: conejos recibiendo una serie de dosis gradualmente aumentadas llegaron a ser resistentes a grandes dosis.

El mismo Henrici reportó un experimento lo cual parece indicar que los conejos inmunizados contra la toxina también adquirirían marcada resistencia a infección intravenosa de especies de *Aspergillus*. Inyección subcutánea a conejos con extracto tóxico produjo severa lesión.

ASPERGILOSIS BRONCO-PULMONAR

La TABLA N° 4 nos revela 200 casos de afecciones bronco-pulmonares, de los cuales el 81,5% corresponde a **A. fumigatus** y el restante para las especies **niger, flavus, ochraceus, clavatus, carneus, glaucus, brodemi** y **versicolor**, incluyéndose 25 casos por *Aspergillus* no identificados que probablemente buena parte de ellos eran de **A. fumigatus**.

Entre las aspergilosis, el tema sobre las lesiones bronco-pulmonares cobra cada vez mayor interés en la literatura médica. Sin embargo, han sido objeto de numerosas consideraciones por parte de los investigadores que han estudiado a fondo estos tipos de afecciones.

Desde que Bennett en 1842 encontró esporos de *Aspergillus* en el esputo, siendo la primera descripción de un caso humano de micosis, el cual fue considerado dudosamente como Aspergilosis, y luego la contribución de Rénon³⁰ a la temprana literatura con un estudio de Aspergilosis en 1897, atribuyendo a Stuyter en 1847 la descripción del primer caso descrito de pneumonomycosis por *Aspergillus*, este tema ha sido objeto de continuas revisiones para clarificar las dudas sobre la intervención integral del *Aspergillus* en los casos referidos por sus autores.

La recolecta y observación de **Aspergillus** en esputos ha demostrado que puede estar presente en el árbol respiratorio como parte de la flora saprofítica sin causar enfermedad; pero con el aumento cada vez mayor de resecciones y biopsias se ha encontrado gran número de pacientes con significativa aspergilosis pulmonar. Estos hallazgos dieron margen a las más diversas conjeturas alrededor de los estudios anatómo-patológicos de las lesiones, aumentando el interés por conocer la relación entre el *Aspergillus* y los procesos bronco-pulmonares. Esa relación ha sido clarificada en base a los hallazgos del organismo en los tejidos de lesiones que produce. Asimismo, la aplicación de recientes técnicas serológicas específicas permiten actualmente una identificación clínica mucho más cómoda y segura.

Formas clínicas:

a) La forma clínica relativamente más frecuente es la de **Aspergiloma bronquiectásico** o aspergiloma bronquial, descrita por primera vez por Deve, 1938³¹, bajo el nombre de **megacitoma bronquiectásico**. Pero fueron Monod y sus colaboradores, quienes en el lapso de 1951-1959^{32 33 34} establecieron los términos clínicos para clasificar los tipos de afecciones en que pueden estar presentes las especies de *Aspergillus*. En su primer reporte, (1952) reemplaza el término de megacitoma por el de "**Aspergiloma bronquiectásico**". Lo describe como un tumor solitario que asienta generalmente en el ápice del pulmón y adherido a la pared bronquial sin penetrarla; el hongo siempre está presente en forma degradada.

La lesión patológica está representada por una masa esférica con superficie fuertemente granulosa. En el examen microscópico se muestra formada exclusivamente por un entrecruzamiento más o menos cerrado de filamentos ramificados, septados, pared delgada y presentando abultamientos frecuentes en la periferia de la masa.

La infección se hace probablemente por vía aérea. Los autores piensan que la cavidad quística y la dilatación bronquial es secundaria al desarrollo del hongo, porque la cavidad del aspergiloma es siempre única y esférica, se sitúa siempre en un ápice y la dilatación de los bronquios es una enfermedad de la parte baja de los lóbulos. La dilatación de los bronquios es frecuente, mientras que el aspergiloma es raro.

Las aspergilomas se encuentran electivamente a nivel de los lóbulos superiores y del segmento apical de los lóbulos inferiores que son además los territorios privilegiados de la tuberculosis y las supuraciones pulmonares. El aspergiloma es el caso habitual de las formas clínicamente primitivas. En el curso de formas secundarias, localizaciones múltiples uni- o bilaterales han sido reportadas.

b) **Bronquitis aspergilar**: está caracterizada por el desarrollo de los filamentos del hongo sobre la superficie de la mucosa bronquial, formando verdaderos "moldes brónquicos" que pue-

den obstruir los bronquios. Las bronquitis aspergiliares se traducen por dolores, tos, alzas febriles, síntomas que ceden con la expectoración del molde brónquico.

c) **La aspergilosis pulmonar difusa:** es una forma particularmente grave debida a una diseminación por vía hematógica del hongo: Se produce en organismos particularmente debilitados.

Hinson, Mooh y Plunimer³⁵, 1952, establecen una posible clasificación luego del análisis de 8 casos referidos:

1. **Tipo saprofítico:** El *Aspergillus* actúa como una saprofítica complicación de alguna condición preexistente pulmonar, como quiste bronquiectásico, tuberculosis, pneumonía. Como evento terminal puede invadir el tejido pulmonar.

2. **Tipo alérgico:** La sensibilidad al hongo conduce a la producción de un exudado en el lumen bronquial, conteniendo micelio conjuntamente con moco, fibrina, eosinófilos, espirales de Curshman, etc.

3. **Tipo septicémico o piemia:** Abscesos múltiples micóticos o granulomatosos ocurren en el pulmón.

Entre los investigadores portugueses, Pimentel³⁶, 1958, hace observaciones sobre el aumento de casos de aspergilomas y el problema debatido sobre la patogenicidad del hongo. Para la mayoría de los autores, el *Aspergillus* en el caso de los aspergilomas es un simple saprófito. Cita a Vellios y colaboradores que afirman que el revestimiento epitelial de la cavidad bronquial donde el hongo se aloja está siempre íntegro y que nunca se encontró *Aspergillus* en el seno del tejido pulmonar extracavitario. Levin dice también que este cuadro representa simplemente una invasión inocua por el *Aspergillus* de una cavidad pre-existente. Afirma este autor, que una de las razones más fuertes en favor de este punto de vista es una constante presencia de hifas y una ausencia de formas de levaduras y esférulas en el huésped humano. Cita también a Hinson³⁵ sobre la complicación terminal al invadir el hongo los tejidos.

En la descripción de 4 casos de aspergilomas ocurridos en Lisboa, Pimentel hace diferenciación de varias fases evolucionarias, a saber:

1. Presencia de masas de hongos entre cavidades pre-existentes.

2. Atrofia y erosión del epitelio al nivel de la región de cerrado contacto entre la masa del hongo y la pared de la cavidad.

3. Formación de un tejido de granulación al nivel de las áreas vacías del epitelio y su crecimiento en la cavidad en la forma de cuartos de naranja.

4. Al llenar casi completamente el lumen de la cavidad por tejido granulado, éste cubre gradualmente la masa micelar y la subdivide en porciones más pequeñas.

5. Formaciones de células gigantes de rara apariencia perfectamente adaptadas para el contorno de las células subdivididas micelar.

6. Reabsorción y desaparición de la masa micelar. Sobre la base de estos hallazgos el autor considera que una vez el *Aspergillus* instalado entre la cavidad pulmonar, establece un proceso fundamentalmente patológico, dando origen a la presencia de un cuerpo extraño intrabronquial. Tal proceso tendría una evolución progresiva.

En relación a las anteriores consideraciones, Segretain y Vieu³⁷, el primero de los cuales fue colaborador de Monod en el establecimiento de los tipos de Aspergilosis, en 10 casos describen formas parasitarias en el Aspergiloma bronco-pulmonar, asumiendo formas filamentosas o vesiculosas en grandes masas miceliarias con multiplicación asexual. Opinan que la Histopatología es uno de los medios de decidir si el *Aspergillus* aislado sea patógeno o no. En una bien ilustrada referencia de observaciones anatomoclínicas de 2 casos de Aspergiloma pulmonar tratados quirúrgicamente, Enjalbert, Segretain y demás colaboradores³⁸, 1957, observan cabezas de **A. fumigatus** por la primera vez en Francia y allí habían signos también de que el hongo había pe-

netrado el tejido, admitiendo que el **Aspergillus** tiene acción agresiva en relación a la pared de la cavidad.

Wahner, Hepper y Andersen³⁹, 1963, hacen un estudio sobre las Aspergilosis pulmonares y establecen una clasificación basada sobre el hallazgo del organismo en tejidos, su identificación cultural y un estudio de sus relaciones con el huésped:

Grupo I.—

Invasión de tejido; En este grupo el *Aspergillus* produce una deformada bronquitis con invasión de la pared bronquial, neumonitis, formación de abscesos o granuloma crónico. Menos frecuentemente la infección se vuelve sistémica. Este grupo puede ser también subdividido en una forma aguda y una forma crónica.

Grupo II.—

Crecimiento local del organismo sin invasión de tejido. Es la forma más común de la aspergilosis. Usualmente hay crecimiento micelial dentro del lumen bronquial, cavidades bronquiectásicas o abscesos de viejas cavidades; cuando más, se encuentra una invasión superficial del revestimiento de la cavidad. El **Aspergiloma**, reconocido radiológicamente es incluido en este grupo.

Grupo III.—

Neumonitis alérgica.

Barnola y Angulo⁴⁰ (Venezuela), 1961, con ocasión del IV Congreso Venezolano de Fisiología y Neumonología, especifican que las micosis pulmonares por **Aspergillus** se desarrollan de manera difusa o circunscrita (aspergilomas). Las formas difusas pueden afectar únicamente los bronquios (bronquitis aspergilar) o todo el parénquima pulmonar. En la bronquitis aspergilar el hongo es raramente invasor y la mucosa bronquial muestra solamente cambios superficiales.

Las formas circunscritas constituyen los llamados **aspergilomas**. Estos pueden ser primitivos o secundarios. Los primitivos

constituyen los llamados Aspergilomas bronquiectasiantes (Monod). Los Aspergilomas secundarios se desarrollan sobre dilataciones secundarias pre-existentes o en cavidades pulmonares congénitas o residuales a diferentes procesos.

SINTOMATOLOGIA

Algunas veces el cuadro clínico consiste de tos, bronquitis, disnea y otras veces asma, como resultado de la sensibilización del hongo. El hallazgo de eosinofilia en sangre periférica de casos en los cuales el hongo está presente en áreas bronquiectásicas o en quiste, no es un argumento en favor de alergia. Anormalidades pulmonares son muy frecuentes en personas alérgicamente predisuestas.

La hemoptisis es el síntoma mayor que revela el Aspergiloma en las tres cuartas partes de los casos; se trata, sea de pequeñas hemoptisis repetidas, sea de sangramientos bruscos alarmantes por su abundancia y persistencia. De manera frecuente es la vigilancia radiológica y serológica de una afección pulmonar pre-existente, quienes permiten el despistaje precoz de la masa aspergilar.

EVOLUCION

Entre los tipos clínicos de las Aspergilosis, la evolución del Aspergiloma es imprevisible. En general se nota un lento aumento del mismo, puesto que la lisis espontánea es muy rara. Permanece inmutable por años con ausencia de infección bacteriana en el sitio donde aloja. Durante su evolución los problemas mayores son las repetidas y abundantes hemoptisis, lo que puede precipitar el tratamiento quirúrgico urgente. Este riesgo sin embargo, suministra el argumento en favor de la cura quirúrgica desde el mismo instante en que es reconocido. El mecanismo de las hemoptisis se explica por la hipervascularización muy notable concentrada frecuentemente en la pared del foco aspergilar y que puede ser responsable de pequeñas hemoptisis secundarias a la irritación mecánica de la "trufa" aspergilar; la ruptura de una ectasia arterial puede explicar ciertas hemoptisis alar-

mantes; en fin, el hongo secretaría una toxina que favorece la fibrinolisis.

ASPERGILOSIS PRIMARIA Y SECUNDARIA

Es posible condensar de la literatura un número de casos de **Aspergilosis** en la cual la infección parece representar infección primaria. Obviamente no es posible establecer con certeza si el caso es actual. Es cierto que la mayoría de los casos están combinados con desórdenes pre-existentes y otros en los cuales ha ocurrido la diseminación.

Comparando la situación con otras micosis profundas, se sabe que la Histoplasmosis, Coccidioidomicosis y Cryptococcosis, enfermedades parecidas a la tuberculosis, son consideradas primarias. Pero no hay certeza acerca de este concepto, con respecto a Aspergilosis, aunque ocasionalmente son observadas infecciones primarias. Sin embargo, hay casos en que un establecido papel primario parece raro. Enfermedades pre-existentes han sido tan frecuentemente encontradas en numerosos casos, que se presume que el desarrollo secundario es más frecuente en la aspergilosis. Este punto es de la mayor importancia especialmente para el tratamiento de la forma localizada.

Numerosas bronco-pneumopatías crónicas son susceptibles de complicarse con Aspergilosis secundaria. La TBC es la causa más común, seguida del cáncer del pulmón, las pneumoconiosis, las bronquiectasis y las secuelas de abscesos del pulmón:

a. Aspergilosis latentes en el curso de la tuberculosis pulmonar crónica.

El desarrollo de una Aspergilosis en el seno de una lesión TBC fue señalada por Bayer en 1942 y posteriormente ha sido objeto de numerosos trabajos. Las características del diagnóstico son: opacidad intracavitaria que aumenta progresivamente y hemoptisis recidivantes. Identificación radiológica de la malla miceliana es algunas veces imposible y dificulta el diagnóstico. La Aspergilosis desarrollada sobre los bronquios no la evoca ningún signo radiológico, solamente la puesta en evidencia de la

precipitina sérica específica constituye el argumento diagnóstico. Por ello, cierto número de Aspergilosis bronco-pulmonares escapan de las investigaciones clínicas y radiológicas.

b. **Aspergilosis sobre afecciones bronco-pulmonares no TBC.**

El cáncer bronco-pulmonar que se acompaña de necrosis ofrece un terreno propicio para las Aspergilosis. El diagnóstico radiológico se considera más difícil porque las cavidades neoplásticas presentan paredes espesas y contienen a menudo fragmentos tumorales más o menos voluminosos. La presencia de precipitinas es decisiva.

La pneumoconiosis de los mineros de carbón es la complicación más frecuente con aspergilomas. Igualmente ayuda el examen serológico al evidenciarse mayor número de casos en el lapso de 1962-64 que en el de 1953-62.

Otras causas: cavidades residuales de abscesos o de quistes hidatídicos, bronquiectasias, cavidades secundarias a una Histoplasmosis y otras micosis pulmonares.

FRECUENCIA DE LOS TIPOS DE ASPERGILOSIS BRONCO-PULMÓNAR

Establecidos los diferentes tipos de aspergilosis bronco-pulmonar, luego de los análisis, opiniones y conclusiones de los diferentes investigadores que se han mantenido en íntimo contacto con este problema, se presenta la TABLA nº 5 para ilustrar la prevalencia de las diferentes formas clínicas de los casos condensados de la literatura mundial.

Es conveniente señalar que las cifras concernientes a Aspergilosis primarias o secundarias, representan el parecer de los autores según los hallazgos observados en cada caso.

Por medio de la TABLA nº 5 se ilustra la prevalencia de los tipos de lesiones, sexo y edad.

Comentarios.— Es difícil extraer de las publicaciones una cifra global sobre el número de casos de Aspergilosis bronco-pulmonares, así como las de los tipos de lesiones, toda vez que al-

gunas referencias no especifican si tales cifras incluyen casos ya estudiados o publicados. Por lo tanto, la casuística mundial pasa la cifra de los 200 casos que aparecen en la Tabla n° 5, no representan de ninguna manera una imagen fiel de la realidad.

TABLA N° 5

PREVALENCIA DE TIPOS DE LESIONES — SEXO — EDAD

ASPERGILOMAS	70	ASPERGILOSIS PRIMARIAS	32
ASPERGILOSIS BRONQUIAL	58	" SECUNDARIAS	93
NO ESPECIFICADAS	72	" DISEMINADAS	12
	200		

SEXO		EDAD		
HOMBRES	74	18 días — 76 años	(41-50) —	CRITICA 22
MUJERES	36	6 meses — 68 "	(41-60) —	" 36

Sin embargo, nos da a entender que los Aspergilomas constituyen la mayoría de los tipos de Aspergilosis, así como la de catalogar las mismas como de carácter secundario a lesiones pre-existentes, según el predominio que se nota en la misma tabla. Se observa también que no tienen preferencia por sexo, puesto que si bien hay predominio de hombres afectados, se explica por la mayor oportunidad de estar éstos en contacto con el hongo en razón de su mayor actividad laboral. En términos generales no respeta edades por haber afectados en un amplio margen que va desde los 18 días a los 76 años, con mayor frecuencia entre los 41 a 50 años.

CASUISTICA NACIONAL

Los datos que a continuación se expresan en la TABLA N° 6 fueron gentilmente suministrados por los Jefes de los Departamentos de Anatomía Patológica de los Sanatorios "Simón Bolívar" y "Antituberculoso" de Caracas y Maracaibo, respectivamente. Los dos casos que se especifican en Mérida son reportados por Salfelder y colaboradores⁴¹.

Comentarios.— De los casos detectados en Caracas (desde 1957 hasta Agosto del 70), se observaron 33 aspergilomas pulmonares obtenidos en piezas quirúrgicas y 8 en autopsias; 24 hombres y 17 mujeres; 38 casos fueron únicos, y la mayoría situados en los lóbulos superiores, más frecuentes del lado derecho que en el izquierdo; dos casos fueron múltiples (en un solo pulmón) y uno doble (en un solo pulmón). El tamaño varió entre 1 y 12 cms. de diámetro. El mayor número de Aspergilomas se desarrolló en bronquiectasias; otros en cavidades residuales post-tuberculosis. En más de la mitad de los casos había antecedentes tuberculosos conocidos. En los casos de resecciones quirúrgicas el hongo aislado fue **A. fumigatus**. La edad fluctuó entre 25 y 58 años.

TABLA N° 6

**CASUISTICA VENEZOLANA DE ASPERGILOSIS
BRONCO-PULMONARES**

	ASPERGILOMAS	OTRAS	TBC +
CARACAS	41	1	
MÉRIDA	1	1	
MARACAIBO	5		
TOTALES	47	2	+ 50%

NOTA: Casos detectados en los Departamentos de Anatomía Patológica.

SEXO	EDAD
HOMBRES 31	23 - 58 años
MUJERES 18	

Además se obtuvo un caso de autopsia con una forma neumónica en un paciente diabético donde se aisló **A. niger**.

De los dos casos de Mérida, el primero fue localizado en la autopsia de un hombre de 50 años de edad; casualmente se encontró una bronconeumonía confluyente bilateral, con micosis pulmonar (aparentemente aspergilosis) difusa y diseminación del hongo en la pleura.

El segundo caso, mujer de 28 años de edad, se encontró en un lóbulo pulmonar resecado una cavidad para-hiliar en comunicación con los bronquios, que albergaba un aspergiloma junto con un pequeño grano de arena, cuya naturaleza fue comprobada químicamente.

En relación al Estado Zulia, los 5 casos reportados provienen de los últimos 20 años y concretamente a partir de Diciembre del 1964. Por lo tanto, llama la atención que desde entonces se haya producido casi un caso por año. En favor de tal circunstancia pueden argumentarse: el mejoramiento de las técnicas de tinción y práctica de nuevos métodos, el interés cada vez mayor por el problema de las micosis pulmonares, sobre todo, aplicando mayor atención al estudio de los cortes y al uso cada vez mayor de la terapia antibiótica y de los esteroides.

De los 5 pacientes, uno nació en Maracaibo, 2 en Trujillo, 1 en La Guajira y 1 en Hong Kong, pero todos con residencia en Maracaibo. Los lóbulos afectados fueron: 3 superior derecho, 2 inferior y 1 superior izquierdo. En todos los casos el tratamiento fue quirúrgico por resección de los lóbulos. Las edades estaban comprendidas entre los 23 y 50 años. Todas las formas fueron sintomáticas, artralgia generalizada y hemoptisis continuas. Los hallazgos micológicos se obtuvieron en base al estudio histológico de 5 biopsias.

La brusca aparición de estos 5 casos en el lapso de 5 años y la gran concentración de esporos de **Aspergillus** en el aire atmosférico de Maracaibo, constituyen motivos de preocupación para una mayor investigación en el despistaje de las micosis sistemáticas, especialmente de las aspergilaes.

ASPERGILOSIS EXTRA-PULMONARES

En la literatura revisada se reportan casos en que el **Aspergillus** se ha encontrado parasitando otros sitios fuera de los pulmones, como son:

Sistema Nervioso Central: Entre las micosis raras está el ataque del **A. fumigatus** al Sistema Nervioso Central. La penetración

se hace por propagación de una lesión de vecindad o por septicemia. El cuadro clínico es el de un absceso cerebral, a menudo frontal o de una meningitis de la base, con hipertensión intracraneana y parálisis de nervios craneanos (sobre todo oculomotores).

El diagnóstico micológico raramente reposa en el cultivo del Líquido Céfaloraquídeo, más bien se recurre modernamente a la aplicación de reacciones inmunológicas (precipitinas) fieles utilizadas en el diagnóstico de los *Aspergilomas* pulmonares.

Entre los casos reportados merecen citarse los siguientes:

Nicod⁴², 1946, hace la descripción de un caso no usual de **meningitis** en un carpintero de 46 años atribuido a especies de **Aspergillus**.

Wybel⁴³, 1952, describe un caso fetal del cordón cérico espinal representado por un granuloma micótico de la leptomeninges, probablemente debido a **Aspergillus sp.**, en una mujer de 40 años. El curso clínico simula un tumor espinal. El hongo pudo haber sido introducido como un contaminante durante el tratamiento de un ataque de meningitis pneumocócica con inyecciones de Penicilina tres años antes.

David y col.⁴⁴, 1951, reportan un **absceso cerebral** producido por **A. amstelodami**. Infiltración micótica del lóbulo temporal simulando un absceso encapsulado. Ablación en masa y curación operatoria.

Iver, Dodge y Adams⁴⁵, 1952, publican dos casos del s.n.c. — Soldado norteamericano de 23 años estacionado en Corea y niño de 10 meses. En el primero un **Aspergillus** fue identificado y los síntomas de granuloma crónico localizado de las meninges del cordón cervical y tallo del cerebro, mientras el último por encefalitis crónica con demencia progresiva, convulsiones, parálisis y calcificación cerebral.

Jackson y col.⁴⁶, 1955, reportan 2 casos de granuloma solitario del cerebro producido por **A. fumigatus**. Un hombre de 36 años tenía todo el lóbulo frontal derecho ocupado por un tumor duro, mientras que una joven de 22 años presentaba un tumor

similar en el piso de la cavidad izquierda orbital. Ambos pacientes habían experimentado síntomas muy severos, necesitando intervención quirúrgica. Se consideró que el hongo ganó la entrada a través de la órbita o senos en el caso del hombre y a través del daño orbital en el de la joven.

Septicemias y endocarditis: Las Aspergilosis diseminadas eran desconocidas antes de la era de los antibióticos. Aún permanecen muy raras, puesto que apenas unos 20 casos se encuentran en la literatura, pero publicaciones recientes insisten sobre las circunstancias que crea el corazón abierto y la amenaza de esta complicación en los futuros años.

Las septicemias por **Aspergillus** son a menudo descubiertas en las autopsias de enfermos atacados de una infección crónica debilitante. Entre los niños recién nacidos prematuros que habían sufrido exsanguinotransfusión o sufrían diarrea tenaz han sido reportados 8 casos. Todos habían sido sometidos a la doble influencia de los antibióticos y a la corticoterapia.

La sintomatología no ofrece nada de particular. Es un estado febril mal soportado y es excepcional que el diagnóstico sea hecho en vida del enfermo, y cuando se aísla el **Aspergillus** es de la médula esternal o de un hemocultivo premortem.

Las endocarditis por **Aspergillus** son raras. Siete casos se encuentran en la literatura médica, de los cuales 4 conciernen a sujetos atacados de afecciones graves de largo curso. Porta⁴⁷, 1959, refiere un caso en paciente de 10 años quien presentó estenosis aórtica después de operación. El paciente murió y además de las lesiones de la válvula aórtica mostraba metástasis en bazo, páncreas, hígado, pulmones y cerebro. Las hifas fueron evidentes por la tinción de Gridley, pero no fueron obtenidos cultivos. El autor sugiere que el hongo fue introducido con el material quirúrgico.

En cirugía cardio-vascular a corazón abierto, la primera observación data de 1964 (Newman) en un enfermo portador de una válvula de Starr. Hadorn (1960) observó una aortitis aspergilar injertada después de una cura de estenosis aórtica congénital.

El diagnóstico fue hecho en los enfermos, por hemocultivo (Newman) y por el examen micológico e histológico. En todos los casos se destaca la importancia de la antibioterapia pre-operatoria, la existencia de grandes vegetaciones implantadas sobre la zona de suturas, la necropsia local y la tendencia del hongo a penetrar en la pared, y en fin, la ausencia de Aspergilosis pulmonar.

Tracto urinario y genital: En esta región son aún más raras las **Aspergilosis**. Se ha reportado la presencia de **Aspergillus sp.** en la vejiga de un hombre de 80 años, Defoort y col.⁴⁸, 1955. Asimismo un Aspergiloma urinario en un hombre que fue operado por un cálculo vesical, al cual se le encontró micelio de *Aspergillus*, probablemente **A. flavus**. El paciente recobró completamente la orina y libre de *Aspergillus* después de la operación.

Aspergilosis ganglionar primitiva: Hanza y col.⁴⁹, 1965, publican caso de adenopatía generalizada en un niño de 9 años, cultivando **A. fumigatus** de un ganglio. La lesión fue aparentemente primaria y fatal.

ASMA ASPERGILAR

Los primeros autores que parecen haber sospechado del papel de los esporos de hongos inhalados en la etiología del asma son Sir John Floyer en 1726 y Blackley en 1873, en sus obras: "Treatise of asthma" y "Hay Fever, its causes, treatment and effective prevention", respectivamente. Pero el primero en reconocer de manera cierta la existencia de una alergia a los hongos fue Storm Van Leeuwen⁵⁰, 1924.

Feinberg^{51 52} fue uno de los primeros en pensar que la alergia respiratoria fúngica podía ser una causa frecuente y habitual de asma, y bajo su impresión comienza un trabajo sobre censo atmosférico.

En 1928, Hansen⁵³, encuentra que el 15% de sus asmáticos son alérgicos a los esporos fúngicos. Entre el número de especies responsables que él encuentra están: **A. fumigatus, flavus, nidulans, glaucus** y **niger**. Por lo tanto, señala al *Aspergillus* y en

especial al **A. fumigatus** como un activo alergeno. Leeuwen⁵⁴ al señalar también a **A. fumigatus** como causante de asma, encuentra posteriormente gran número de reactores cutáneos a esta especie.

La literatura menciona numerosos casos de asma aspergilar. Las personas que efectúan labores en el campo son las más expuestas, sobre todo las que tienen contacto con cereales donde el **Aspergillus** puede desarrollar. Igualmente los que trabajan con maderas parasitadas por el hongo.

Cuando una persona es sensible al *Aspergillus* y lo inhala, produce: asma, alta eosinofilia en esputos y sangre, imágenes pulmonares. Se ha constatado, que cultivos de esputos dan una estadística mayor de *Aspergillus* en personas asmáticas que en aquellas con otras enfermedades respiratorias.

Cuando el hongo se aloja en el maxilar es probable que un extracto del hongo provoque fuerte reacción cutánea en el paciente. Igualmente síntomas nasal, estornudos, estenosis y desarrollo de pólipos sean debido a una alergia endógena local por **A. fumigatus**.

Sin embargo la responsabilidad del *Aspergillus* delante de un estado asmático es siempre delicado de afirmar. Se pueden agrupar los elementos siguientes:

Puesta en evidencia del hongo en los esputos de manera regular.

Pruebas cutáneas a los extractos aspergilaes. Su interpretación debe ser siempre de una extrema prudencia.

Pruebas de provocación de la mucosa bronquial o de la mucosa pituitaria. Se debe también interpretar con rigor en función del contacto clínico.

Puesta en evidencia de anticuerpos séricos específicos (precipitinas).

INMUNIDAD

La inmunidad desarrollada con motivo de la presencia del *Aspergillus* en el organismo ha sido objeto de minuciosos y nu-

merosos estudios de parte de los investigadores, interesados en dilucidar definitivamente el papel que representa el hongo en las vías respiratorias y otros sitios, su implantación primaria o secundaria, así como la de mejorar y establecer nuevas reacciones inmunológicas que permitan llegar a un diagnóstico más preciso de la enfermedad.

Desde el punto de vista inmunológico, las Aspergilosis, así como la generalidad de las micosis sistémicas tropiezan con el problema de la débil actividad antigénica que representan los hongos en comparación con las bacterias y virus.

Los anticuerpos circulantes que producen expresan un título muy bajo; esa debilidad se debe en gran parte a la membrana que cubre la célula fúngica, cuya pared está constituida por polisacáridos y fosfolípidos que hacen difundir muy mal los constituyentes probablemente más antigénicos que se encuentran en el interior de la célula. Asimismo, las grandes dimensiones de éstas dificultan su difusión en el huésped y una cierta inercia del hongo que invade lentamente el organismo parasitado.

Por otro lado, la preparación de antígenos estándar está muy lejos de ser perfecta, precisamente por las débiles respuestas inmunitarias y además las reacciones cruzadas son frecuentes.

Sin embargo, es cada vez mayor el interés por la reacción inmunológica como un medio de diagnóstico más seguro y específico llevando a los investigadores a mejorar cada día la efectividad de los antígenos. Reacciones específicas de especies antígeno-anticuerpo son ahora introducidas dentro de la taxonomía del hongo, la cual hasta hace poco tiempo era referida a los hallazgos morfológicos. De allí que en el presente los estudios serológicos sobre hongos patógenos parecen tener un futuro prometedor, reevaluando el diagnóstico de las micosis a medida que las reacciones serológicas van mejorando.

Hasta hace poco tiempo, la gran dificultad era obtener un alto título de suero inmune, así como también la pobre especificidad. Con sueros de pacientes aspergilosos Nicaud⁵⁵, 1929, falló en demostrar aglutinación de conidias. Matsumoto⁵⁶, 1929, obtuvo precipitación positiva con antígeno de filtrado de cultivo, pe-

ro negativa con extractos de células de hongo. Igualmente Matsumoto obtuvo fijación de complemento positiva, empleando como antígeno un filtrado de cultivo y suero inmune de conejo.

Desde que Fukui 1953, aisló una cepa de **A. fumigatus** de la cavidad pulmonar de un pingüino, las propiedades biológicas del hongo aislado han sido estudiadas desde el punto de vista médico-microbiológico.

Fukui y Yasuda⁵⁷, 1961, desintegrando las paredes de las células a través de repetidas cryolisis, fueron capaces de obtener de cepas de **A. fumigatus** una sustancia la cual fue altamente tóxica para ratones. Aplicando el mismo proceso para micelio matado con formalina y usando el extracto así obtenido como antígeno, también obtuvieron alto título y suero inmune específico de conejos. Con este suero inmune la especificidad de varios antígenos preparados del hongo han sido estudiados. Asimismo, estos autores prepararon antígeno de extracto conidial utilizando también el proceso de cryolisis como para el extracto micelial. Con estos dos antígenos probaron su suero inmune de conejo efectuando pruebas de precipitación y fijación de complemento, reaccionando con ambos rápidamente.

La preparación de antígenos utilizados en la actualidad para las reacciones serológicas tienen las siguientes características:

- a) Preparados a partir de suspensiones de esporos y cultivos micelianos, en medios gelosados o líquidos, de 24 h. a 2-3 semanas.
- b) Antígenos solubles provenientes de filtrados de cultivos, incubados durante 4-12 semanas, sobre medios líquidos (Sabouraud líquido, sintéticos o semi-sintéticos).
- c) Extractos de hongos o de los filtrados obtenidos por medios físicos (calor, ultrasonas, triturado mecánico, etc.) o químicos (ácido tricloroacético, precipitación por alcohol).

Los **antisueros** utilizados son sueros de animales y hombres sospechosos de ser atacados de Aspergilosis, o sueros inmunes

obtenidos experimentalmente por inoculación al conejo de dosis crecientes y fraccionadas de antígenos formolados.

Las reacciones serológicas (aglutinación, precipitación, fijación del complemento, inmunofluorescencia) tropiezan aún con las dificultades de preparación de antígenos estandarizados y el débil título de anticuerpos obtenidos solamente en el curso de ciertas micosis profundas. Sin embargo, el diagnóstico inmunológico está en pleno vuelo gracias a los procesos que permiten la liberación de los antígenos del interior de la célula fúngica cubiertas de una espesa pared poco permeable a las macromoléculas, a las técnicas de liofilización que preserva el mosaico antigénico a menudo frágil, y en fin, gracias a la aplicación de la inmunodifusión en la gelosa (Oudin), del análisis electroforético (Grabar y Williams) y la inmunofluorescencia (Coons) a la Micología Médica.

La inmunodifusión en la gelosa o método de precipitación establecido por Oudin en 1946 ha abierto interesantes perspectivas en la Micología Médica. En efecto, la precipitación que se manifiesta por la aparición de una o varias líneas opacas, corresponden a los diversos pares antígenos-anticuerpos y permite el análisis de la gran complejidad que caracterizan los mosaicos antigénicos de los hongos. La aplicación de la técnica de Ouchterlony (doble difusión en la gelosa en placas de Petri) al estudio de la estructura antigénica de hongos patógenos.

La presencia de precipitinas específicas anti-*Aspergillus fumigatus* en el suero de los enfermos atacados de Aspergilosis, había sido señalada desde 1928 por Pasteur Vallery-Radot y Giroud⁵⁸, pero los casos encontrados eran excepcionales y la técnica utilizada (precipitación en medios líquidos) inapta a un diagnóstico cierto. Las nuevas técnicas de inmunodifusión en la gelosa y la inmunoelectroforesis han permitido a Pepys⁵⁹ en Londres, a Gernez-Rieux, Biguet, Voisin, Tran Van Ki⁶⁰ en Lille y a Drouheï, Segretain, y Pesle⁶¹ en París, de dar un paso decisivo en el diagnóstico de esta micosis.

Los antígenos utilizados son de dos tipos:

1. **Antígenos celulares** (somáticos) provenientes de cultivo joven (diez días) agitado en medio líquido; después del

triturado de los elementos celulares obtenido por procesos mecánicos (triturador de Braun con bolitas de vidrio, o ultrasoniano) el sobrenadante es dializado, concentrado y liofilizado.

2. **Antígenos metabólicos** obtenidos de filtrados de cultivos viejos de más de 30 días. Estos filtrados son igualmente dializados, concentrados, liofilizados y utilizados como el precedente en concentraciones que varían de 30 a 100 mg/cc.

El análisis inmunolectroforético, menos sensible que el precedente, permite por el contrario un análisis cualitativo y una localización específica de los trazos de precipitación. La técnica utilizada es la clásica descrita por Grabar y Williams.

La inmunofluorescencia, gracias a los trabajos de Gordon, Kaplan, Kauman y de Vogel, ha tomado un incremento considerable para el reconocimiento rápido de los hongos y el despistaje de los anticuerpos fúngicos.

Existen dos técnicas:

La técnica directa: está basada sobre la preparación de un suero antifúngico que se marca por un derivado de la fluoresceína. Este suero es agregado sobre una lámina donde el antígeno del hongo a reconocer está presente y en la que la reacción antígeno-anticuerpo tiene lugar; la localización de los antígenos se hace visible en luz fluorescente.

La técnica indirecta: de las "parejas múltiples" es la más utilizada porque disminuye las posibilidades de errores. Sobre el frotis de un cultivo "A" se agrega el suero humano o animal "A", después el suero antiglobulinas humanas o animales marcados a la fluoresceína. Si la fluorescencia persiste después del lavado, la reacción antígeno-anticuerpo ha tenido lugar.

MÉTODOS DE DIAGNOSTICO DE LAS ASPERGILOSIS

Los procesos de diagnóstico de las Aspergilosis han sido considerablemente perfeccionados en los últimos años: aislamien-

tos más precisos por cultivos, demostración del hongo en secciones histológicas y la introducción de las técnicas serológicas.

Sin embargo, el diagnóstico no siempre es cómodo y preciso. El aislamiento del hongo a partir de una expectoración no permite absolutamente decir que ese hongo, que ha encontrado condiciones favorables a su desarrollo sea realmente patógeno. La positividad de las reacciones serológicas no permite forzosamente afirmar que el hongo que ha desarrollado anticuerpos es responsable de lesiones o reacciones alérgicas pulmonares. Así, al lado de cuadros bien identificados por la clínica y la radiología y en los cuales la serología aporta una confirmación diagnóstica, existen muchos estados mórbidos en que la etiología queda confusa. Lo más a menudo, en presencia de pneumopatías variadas y de reacciones alérgicas respiratorias, queda indeciso por saber cuál es el papel del hongo al lado de otros factores patológicos: bacterias, virus y hongos diversos.

El diagnóstico de las Aspergilosis bronco-pulmonares puede ser muy dificultoso por los siguientes motivos:

1. A pesar de una infección significativa, los cultivos de esputos y la secreción bronquial pueden dar resultados negativos, y solamente sobre el examen de tejido puede ser identificado el microorganismo.
2. El **Aspergillus** puede ser encontrado en gran número de esputos y no tener significación clínica. Sin embargo, producido durante un episodio agudo es de considerable importancia diagnóstica.

Sin embargo, el examen microscópico de tejidos utilizando técnicas especiales de tinción, el hallazgo e identificación del organismo por cultivos y las reacciones serológicas son necesarios para el indiscutible diagnóstico de Aspergilosis.

Examen histológico. La demostración del hongo en sección histológica está orientada por el aspecto de las reacciones tisulares que, sin ser específicas, son bastante particulares para evocar una etiología micótica, y a menudo esa impresión se confirma por la observación directa del agente patógeno. Después

de fijación con formalina, el micelio teñido con hematoxilina puede no ser distinguido en los residuos eosinofílicos.

Dos técnicas especiales, basadas sobre la puesta en evidencia de los aldehídos después de hidrólisis, confirman la presencia y formas parasitarias del hongo. En la de Hotchkiss McManus o P.A.S. aplicada a los hongos por Kligman⁶², 1951, y después por Gridley (1953), los aldehídos son liberados por el ácido periódico y coloreados por el reactivo de Schiff. Desafortunadamente muchos elementos no fúngicos toman también el Schiff.

En la técnica de Gomori (1946) modificada por Grocott⁶³ 1955, la hidrólisis es realizada por el ácido crómico y la impregnación de los aldehídos es hecha por el nitrato de plata hexamethylene-tetramine (methenamine de Gomori). Esta última técnica es la más fiel y las paredes fúngicas y vegetales son intensamente coloreadas en negro. Es un verdadero método de despistaje, sólo las mucinas y paredes de fibras musculares alternadas aparecen también en negro.

En cuanto a los agentes patógenos pertenecientes a las varias especies de **Aspergillus**, la histología es actualmente incapaz de distinguirlos en los tejidos; por el contrario, es posible reconocer el género **Aspergillus** por el aspecto de sus grupos de filamentos septados que se dividen por dicotomía. Algunos filamentos, si la evolución es bastante lenta, tienen el origen de verdaderas colonias redondeadas en las que el corte muestra, como en el caso del Aspergiloma, filamentos radiales con formación de zonas concéntricas más o menos densas.

Todos los estadios de desarrollo de la colonia del hongo pueden ser vistos en un pulmón infartado. Masas miceliales están presentes entre el bronquio y el alvéolo y aun invadiendo el vaso trombosado. En el alvéolo se ha visto la hifa fructificando cabezas y esporos. Es por ello que el histólogo es el que puede indicar la etiología micótica de la lesión; pero existen 5 géneros de hongos que pueden confundirse el uno con el otro: **Candida**, **Mucor**, **Cryptococcus**, **Histoplasma** y **Aspergillus**.

Cryptococcus e Histoplasma pueden ser eliminados de la consideración si son demostrados extractos de micelio. Por el contrario, la falta de micelio y ausencia de supuración diferencia

Cryptococcus e **Histoplasma** de **Mucor**, **Aspergillus** y **Cándida**. **Mucor** puede ser realmente distinguido de **Cándida** y **Aspergillus** por su característico micelio. Las hifas son grandes y muy largas con ramos laterales, siendo el más importante hecho la falta de septación.

La mayor dificultad está entre **Cándida** y **Aspergillus**. Ambos tienen hifas septadas y son más regulares en contorno que en **Mucor**. **Cándida** tiene hifas considerablemente más pequeñas con ramas laterales y tinción más uniforme. Pequeñas formas de esporos (blastosporos) redondos u ovales están usualmente presentes en gran número. Las hifas de **Aspergillus** son más grandes que las de **Cándida** y muestran más ramas laterales. Formas de esporos no son usualmente vistas en tejido. Este diagnóstico diferencial entre estos dos últimos géneros es de vital importancia tenerlos en cuenta, toda vez que son más frecuentes las apariciones de **Cándida** (comúnmente **albicans**) como complicación de la antibioterapia.

Métodos inmunológicos. Estos métodos, que hasta estos últimos años habían tenido una aplicación limitada, en la actualidad toman una importancia cada vez mayor. El diagnóstico inmunológico reposa en dos series de pruebas: **la alergia cutánea** y las **reacciones serológicas**.

- a. Las pruebas de alergia cutánea a los antígenos (alergenos) fúngicos, indican para las micosis respectivas una infección actual o pasada.

Ya se dijo que la inhalación de esporos del aire produce los síntomas de alergia. Unos pocos investigadores (Feinberg 1935, Pratt 1941)^{64, 65}, demostraron primariamente que el alergeno está en los esporos. De allí que los extractos de hongos para pruebas o propósitos de tratamiento deben ser siempre derivados de esporos.

La intradermorreacción a la aspergilina y la prueba de inhalación brónquica con extractos de **Aspergillus fumigatus** son pruebas útiles para poner en evidencia una sensibilidad alérgica al antígeno aspergilar. La primera es bastante específica y no interfiere con la tuberculina, con

igual valor diagnóstico, indicando solamente si el organismo ha estado en contacto o no con el hongo. La prueba de **inhala**ción brónquica es positiva solamente en los casos asociados al **asma**.

En el **aspergiloma bronquiectásico** con o sin asma, la intradermorreacción es positiva.

- b. **Reacciones serológicas.** La investigación de las **precipitinas séricas** por medio de la técnica de **doble difusión en gelosa**, completada por una inmunoelectroforesis y la puesta en evidencia de precipitinas específicas en los sueros de enfermos atacados de Aspergilosis bronco-pulmonar, constituyen un progreso notable de esta micosis. La especificidad y el valor práctico de estos métodos son grandes. En una estadística basada sobre 224 sueros de enfermos atacados de Aspergilosis pulmonar, estudiados por Drouhet y Segretain en 1964 por inmunodifusión en la gelosa, 215 presentaron precipitinas anti-**Aspergillus fumigatus**. En 58 casos se trataba de Aspergilomas confirmados por operación: 49 fueron positivos y 9 negativos. 161 casos de aspergilomas brónquicos no operados, diagnosticados por la clínica, radiografía y los cultivos obtenidos en 30% de los casos, fueron confirmados por la serología. La respuesta negativa observada en ciertos casos era debido, sea a una mala producción de anticuerpos entre los sujetos de edad con trastornos metabólicos (diabetes en un caso, lupus generalizado en otro) sea a una localización particular, aspergilomas desprovistos de un contacto más íntimo con la pared brónquica. Por el análisis inmunoelectroforético, Gernez-Rieux, Biguet, Voisin y Tran Van Ki⁶⁰ y Voisin y col.⁶⁶ han mostrado la especificidad de anticuerpos aspergilaes y la fidelidad de esta reacción entre los enfermos portadores de aspergilomas intracavitarios en la forma clásica y también en las formas radiológicas lentas o atípicas.

En lo que concierne a la intensidad de las reacciones de precipitación, diferencias considerables han podido ser observadas en los sueros positivos según las preparaciones antigénicas utilizadas y según el número de trazos de pre-

cipitación obtenidos por el antígeno. La presencia de un solo arco de precipitación por la técnica de Ouchtelony necesita una inmunoelectroforesis; un número superior de arcos de precipitación pueden ser obtenidos por este último método. Pero si la presencia de un solo arco no constituye un argumento de certeza en favor de un micetoma aspergilar, constituye sin embargo la prueba de una infección aspergilar. La repetición de los exámenes a un mes de intervalo es necesaria para precisar la existencia de una infección evolutiva. Por el contrario, la presencia de dos o más arcos, o mejor de tres, aporta casi una certeza de diagnóstico. El número más elevado de arcos (14) es obtenido en las Aspergilosis pulmonares con pleuresía aspergilar o con reacciones inflamatorias subyacentes.

La interpretación de los resultados está en todo caso en función de los argumentos clínicos, radiológicos, micológicos, inmunológicos y terapéuticos. Los anticuerpos precipitantes disminuyen considerablemente o desaparecen dos o cinco meses de la resección del aspergiloma. En el curso de un tratamiento antifúngico por la **anfotericina B** un aumento del número de arcos de precipitación pueden ser observados, en relación con la liberación de antígenos aspergilaes por lisis miceliana. Por análisis electroforético, Biguet y col.⁶⁷ han podido localizar 4 arcos particularmente significativos sobre los inmunoelectroforegramas de los enfermos atacados de aspergilomas; estos arcos son soportes de actividades enzimáticas y uno de ellos presente en 100% de los casos es debido a actividad quimotriérica.

Inmunofluorescencia. La aplicación de la inmunofluorescencia al diagnóstico de la aspergilosis⁶⁸ se muestra de un interés considerable sobre todo en los casos donde por inmunodifusión en la gelosa no se observa más de uno de los trazos de precipitación. En las infecciones aspergilaes (aspergiloma bronco-pulmonar, bronquitis aspergilar o aspergilosis pulmonar) se encuentran títulos de precipitinas séricas superiores a la dilución a 1/80, alcanzando 1/320 o 1/640, mientras que en los sueros normales los títulos no pasan 1/20.

TRATAMIENTO DE LAS ASPERGILOSIS

El tratamiento de las aspergilosis depende de los tipos de lesiones.

En los **aspergilomas**, el tratamiento medicamentoso por vía oral, sea la **Micostatina** o la **Anfotericina B** parece no obrar sobre los aspergilomas intracavitarios. La acción de la Anfotericina B introducida por sonda de Metras dirigida hacia el foco patológico no parece demostrativo. La inyección de la droga por punción transparietal de una cavidad superficial parece eficaz, pero a menudo es dificultosa.

El solo tratamiento del aspergiloma, sea secundario o aparentemente primitivo es **la resección quirúrgica**. Gerstl y col.⁶⁹, 1948, fueron los primeros que reportaron la resección pulmonar para la enfermedad.

Hasta 1960, Pecora y Toll⁷⁰ presentan un resumen de 42 resecciones pulmonares; todas unilaterales y la mayoría de los pacientes aquejados de homoptisis no ocurrió después de operación. Recidivas después de la cirugía fueron raras. De los 42 casos sólo 1 presentó aspergilosis de la pleura. Dos murieron después de la cirugía. No hay evidencia de que la terapia es necesaria o beneficiosa en lugar de cirugía.

Gernez-Rieux y col.⁷⁰, 1965, expresan que es lógico tratar las aspergilosis por el inhibidor de Kunitz o por el ácido epsilon-amino-caproico, que se oponen a la acción de enzimas fibrinolíticas. Pero concluyen que el verdadero tratamiento de las aspergilosis bronco-pulmonares y en particular de los aspergilomas es la resección quirúrgica, en la medida donde es realizable. En los otros casos, la utilización de la Anfotericina permite obtener resultados interesantes.

Sin embargo, para aplicar la cirugía hace falta conocer los peligros (riesgos hemorrágicos afortunadamente muy reducidos por los antifibrinolíticos), las dificultades (desencolamiento parietal peligroso, revisión pedicular), los fracasos (recidivas regionales por difusión pre-operatoria del proceso micótico, recidivas pleurales de una extensión muy superficial del hongo).

Cuando la intervención de la resección está contraindicada por una insuficiencia respiratoria severa o bien que pudiera aparecer peligroso el sangramiento masivo, se ha podido realizar una pneumotomía con limpieza de la cavidad y utilización local de los micostáticos. Este tipo de intervención será pues una intervención de necesidad o una acción de prudencia preparatoria para una resección secundaria.

La eficacia de la terapéutica quirúrgica es apreciada últimamente, por la investigación post-operatoria de las precipitinas séricas. En caso de éxito, ellas desaparecen en algunos meses. Su persistencia o reaparición, significa actual presencia del foco aspergilar.

Los otros tipos de aspergilosis necesitan tratamiento quimioterápico. Hasta 1950 el diagnóstico de una micosis profunda no contaba con recurso terapéutico. En ese año aparece la **nistatina**, descubierta por Hazen y Brown⁷² en 1950, (**aislada de un Actinomycete, el Streptomyces noursei**) que abrió la era de los **polienucleótidos** antifúngicos. Pero este antibiótico no tenía más que una acción limitada en la terapéutica de las micosis viscerales profundas, en razón de su muy débil absorción digestiva y su toxicidad por vía parenteral.

Fue después de 1955 que la Anfotericina B, utilizable por vía intravenosa, realizó un verdadero progreso terapéutico en el tratamiento de las micosis profundas. Su aislamiento fue realizado por Gold y col.⁷³ y Vandeputte y col.⁷⁴ en 1955, a partir de un actinomycete venezolano, el **Streptomyces nodosus**. Es un polvo amarillo insoluble en agua y alcohol, pero soluble en el dimethylsulfoxyde y se vuelve soluble para la terapéutica por combinación de las sales biliares, tales como el desoxycolate de sodio. Entre las precauciones a tomar en su uso están:

Si el polvo seco es estable a 4°C, al ponerse en solución entraña una baja de actividad después de 24 h., motivada en parte a la exposición a la luz. Se ha demostrado que la solución puede permanecer dos días a 25°C, siempre que se proteja de la luz

La Anfotericina B flocula en el suero salado, y no debe ser administrada sino en suero glucosado al 5%.

La Anfotericina B en las aspergilosis. Las investigaciones experimentales sobre la eficacia de la Anfotericina B en la infección aspergilar permite considerar su utilización en ciertas formas de aspergilosis pulmonar que no se benefician con el tratamiento quirúrgico. Estas formas han sido tratadas por la Anfotericina B administrada por vía endovenosa (a una dosis de 0,25 a 1 mg. K por día), inyecciones transparietales (dosis de 3,5 y 7.5 mg. tres veces por semana) e instilación intrabronquica (1 a 5 mg. diluida en 2 cc.).

**Características estructurales de los 13 grupos
de aspergillus y de algunas de sus especies, aislados
del aire de Maracaibo**

GRUPO FUMIGATUS
(Lat. **fumigatus**: ahumado)

Características:

colonias verde oscuro, ahumado

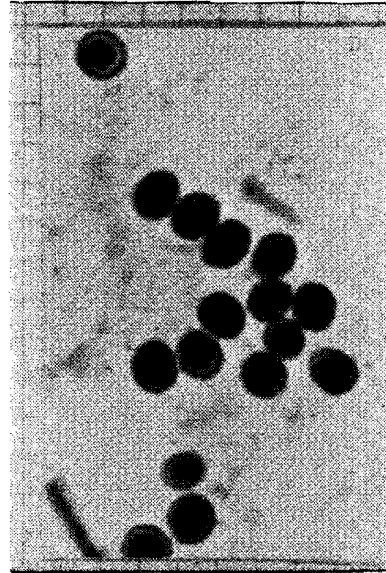
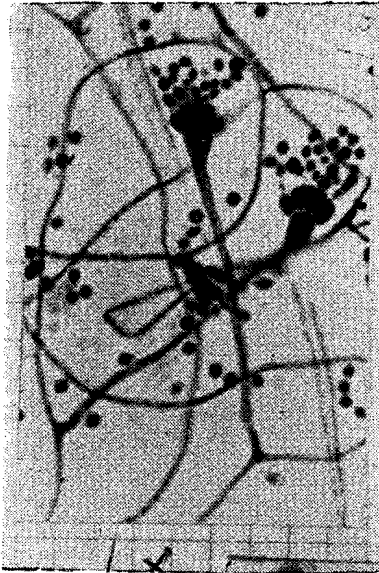
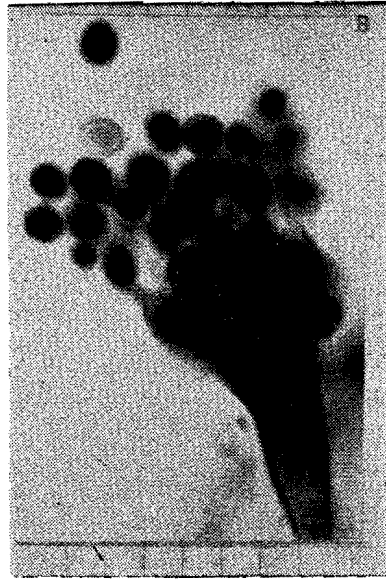
cabezas conidianas en columna

vesícula en forma de botella, fértil en la parte superior por una hilera apretada de fialides

conidióforos hialinos o ligeramente oscuros, lisos

conidias rugosas, elípticas a piriformes

Fig. 2 — A: **A. fumigatus** — Fresenius—, cabeza conidial típica cuya vesícula muestra una hilera de fialides, X 1.000; B y C: **A. viridis-nutans** — Ducker y Thrower —, cabeza conidial con la característica orientación de la vesícula, X 800. Note en B la nitida estructura de las fialides produciendo las conidias-fialosporos, X 2.500. D: conidias de la misma especie, X 2.500.



GRUPO NIGER

Características:

colonias que se desarrollan con rapidez, micelio al principio blanco, luego oscuro y finalmente la colonia es negra,

cabezas globosas o radiadas en púrpura marrón a negra

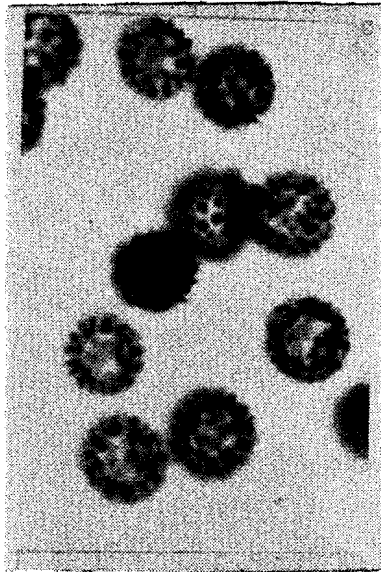
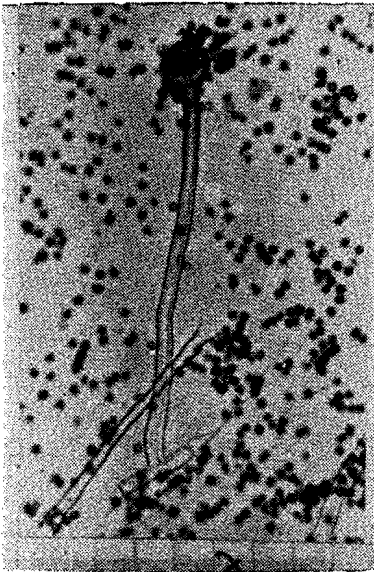
vesícula globosa, incolora o pardo amarillento, fértiles en toda su extensión; fialides portadas directamente en la vesícula, pero por lo común existen métulas,

conidióforos que arrancan del substrato, 200 mic. hasta varios milímetros, lisos, incoloros,

conidias globosas a sub-globosas, lisas, equinuladas, verrucosas o con conspicuas estriaciones longitudinales, de pardo a negro,

esclerotes ocasionales.

Fig. 3 — A: *A. japonicus* — Saito—, cabeza conidial mostrando vesícula con manchas amarillo marrón, sub-globosa, una serie de fialides, X 800. B: conidióforo que se origina de una célula pie, X 320. C: conidias globosas fuertemente equinuladas, X 2.500.



GRUPO FLAVUS

Características:

colonias amarillentas al principio, después verde amarillento, tornándose con la edad más oscuras

cabezas radiadas o algo columnares

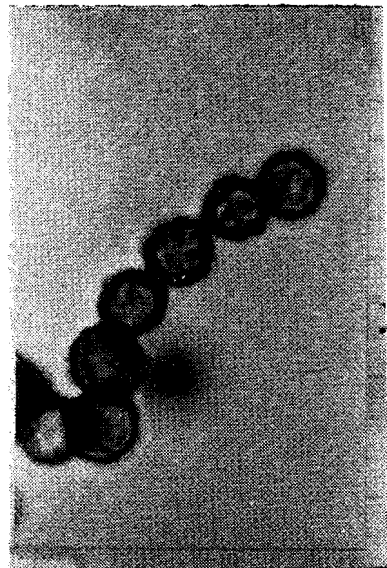
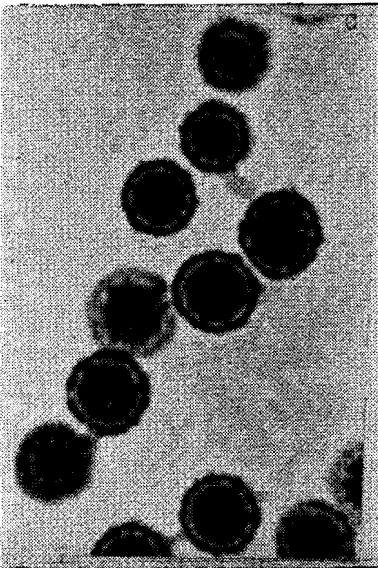
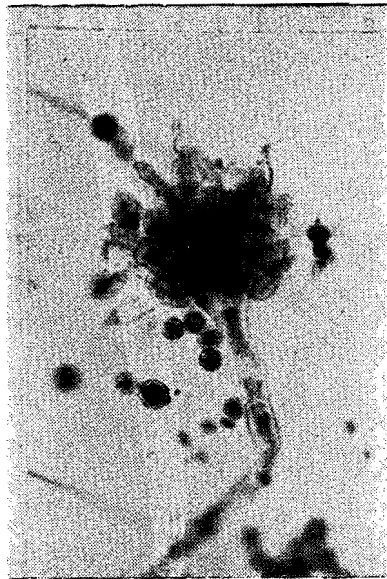
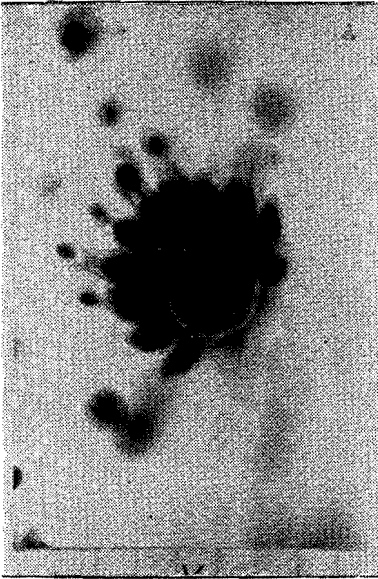
vesícula en forma de botella, fértil en la superficie por métulas y fialides o solamente fialides

conidióforos salen del substrato, de 1 mm. de largo y paredes toscamente rugosas, incoloros

conidias variables, globosas o algo piriformes, rugosas o lisas

esclerotes en algunas cepas

Fig. 4 — A y B: *A. flavus* — Link—, cabezas conidiales de vesículas sub-globosas con una serie de fialides (A) X 1.250 y biseriadas con métulas y fialides (B) X 800. C: conidias globosas y equinuladas, X 2.500. D: *A. flavo-furcatis* — Batista y Maia—, conidias sub-globosas ampliamente equinuladas por prominentes gránulos, con lo cual las esporas aparecen en cadenas continuas, X. 2.500.



GRUPO TERREUS

Características:

colonias pardo canela a arenoso, aterciopeladas

cabezas columnares

vesícula hemisférica, con métulas íntimamente unidas, fialides

conidióforos lisos, incoloros

conidias globosas a sub-globosas, hialinas



Fig. 5 — A: *A. terreus* — Thom—, cabeza conidial de vesícula hemisférica, con métulas y fialides portando conidias globosas a elípticas, lisas.

GRUPO **FLAVIPES**

(Lat. flavus, amarillo; pes, pie)

Características:

colonias blanco o blanco plateado, con manchas de micelio rosado pálido.

cabezas radiadas cuando joven o en cortas columnas en la madurez

vesícula sub-globosa a oval o alargada, cubierta toda su superficie por mètulas y fialides

conidióforos amarillos o amarillo parduzco, lisos con gránulos en la superficie

conidias lisas, globosas, incoloras

células hülle a menudo frecuentes



Fig. 6 — *A. flavipes*— (Bain y Sart) Thom y Chuuch—, cabeza conidial de vesícula sub-globosa a verticalmente alargada, biseriado con producción de conodias globosas, lisas; conidióforos con gránulos en su superficie, X 800.

GRUPO GLAUCUS

(Lat. glaucus, verde grisáceo)

Características:

colonias amarillas y verdes

cabezas radiadas a columnares

vesícula globosa, cubiertas en su totalidad o en la parte superior por una hilera de fialides generalmente anchas, a veces proliferan para formar pedúnculos finos y cortos que llevan cabezas secundarias

conidióforos lisos, incoloros o pigmentados en marrón

conidias espinosas y lisas en una variedad

cleistotecios amarillos naranja, globosos; ascos de 8 ascosporos incoloros, lisos o pared rugosa, biconvexos, con un surco que señala la línea ecuatorial de la pared, con crestas.

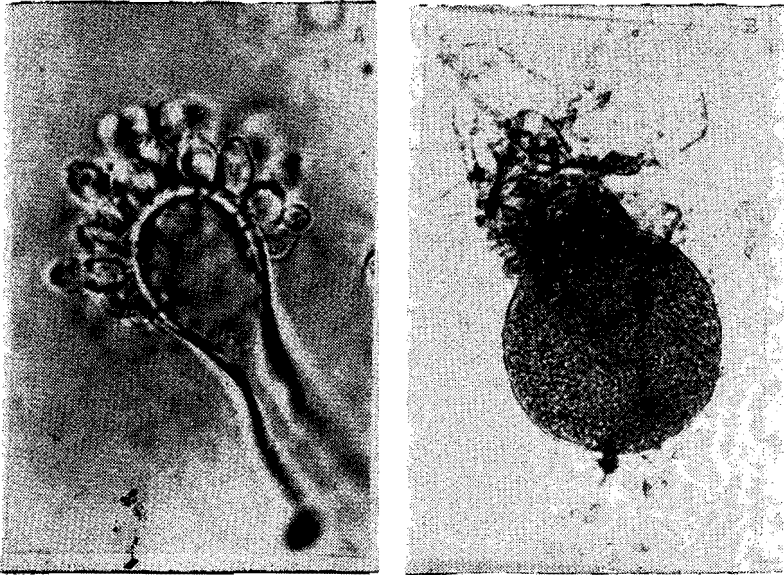
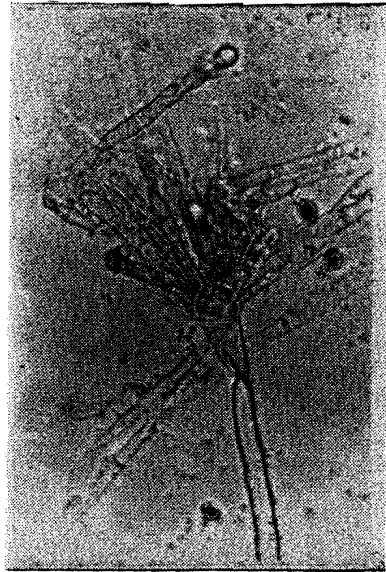


Fig. 7 — A: *A. ruber* (Koning, Spickermann y Bremer) Thom y Churg—, cabeza conidial de vesícula sub-globosa, fértil en la mitad de su superficie por una hilera de fialides, X 1.000. B: cleistotecio esférico, X 800. C: ascosporo lenticular con surco superficial alrededor del ecuador del esporo. D: ascosporo lenticular con cresta ecuatorial prominente delgada y recurvada de *A. chevalieri* (Mangin) Thom y Churg, X 2.000. E: cabeza conidial de *A. proliferans* —Smith—, cuya vesícula porta una hilera de fialides anchas, septadas y ramificadas en hifas que van a producir cabezas secundarias X 320.



GRUPO NIDULANS

(Lat. nidulans, nido pequeño; se refiere al modo de incrustación de los cleistotecios)

Características:

colonias verde oscuras y amarillas, pero cuando se forman los cleistotecios van apareciendo manchas blanquecinas

cabezas columnares cortas

vesícula globosa fértil en la parte superior por métulas y filalides

conidióforos cortos, lisos, de color pardo canela

conidias globosas, rugosas

cleistotecios anaranjados, globosos; ascos de 8 ascosporos rojo a púrpura, con crestas; los cleistotecios o peritecios están rodeados de masa de células hülle.

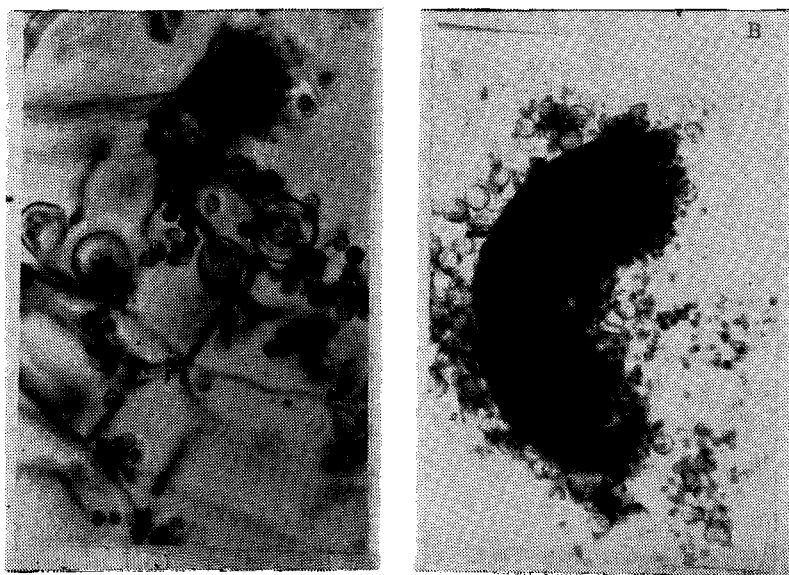
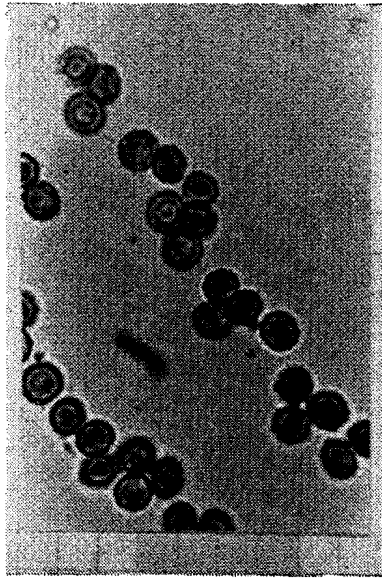
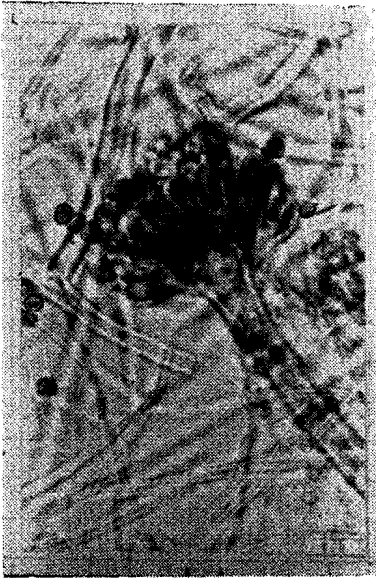
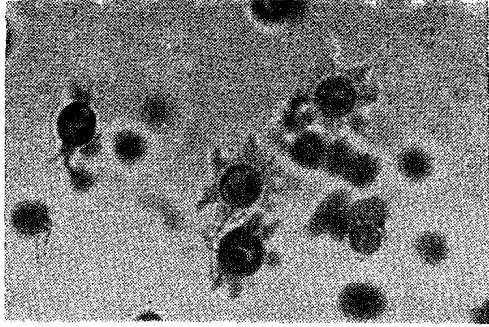


Fig. 8 — A. *nidulans* — (Eidam) Winter—, cabeza conidial columnar corta, de vesícula hemisférica, biseriada; células hülle esféricas a piriformes. B: A. *varicolor* (Berk y Br.) Thom y Raper — fragmento de cleistotecio rodeado de células hülle. C: ascosporos vis-



tos de cara y de perfil, con sus dos crestas prominentes y ecuatoriales; vistos de cara le da el aspecto estrellado, X 1.000. D y E: *A. nidulans* var. *dentatus* — Sanher y Sanher — cabeza conidial X 800 y ascosporos vistos de cara para mostrar la cresta ecuatorial dentada X 1.600.

GRUPO **USTUS**

(Lat. **ustus**, quemado, por su color oscuro)

Características:

colonias amarillo parduzco, luego gris parduzco a casi gris

cabezas conidianas radiadas

vesícula globosa, o hemisférica, fértil en sus 2/3 por métulas y fialides

conidióforos cortos, lisos, pardo pálido

conidias globosas, rugosas, verdes

células hülle irregularmente ovaladas o incurvadas

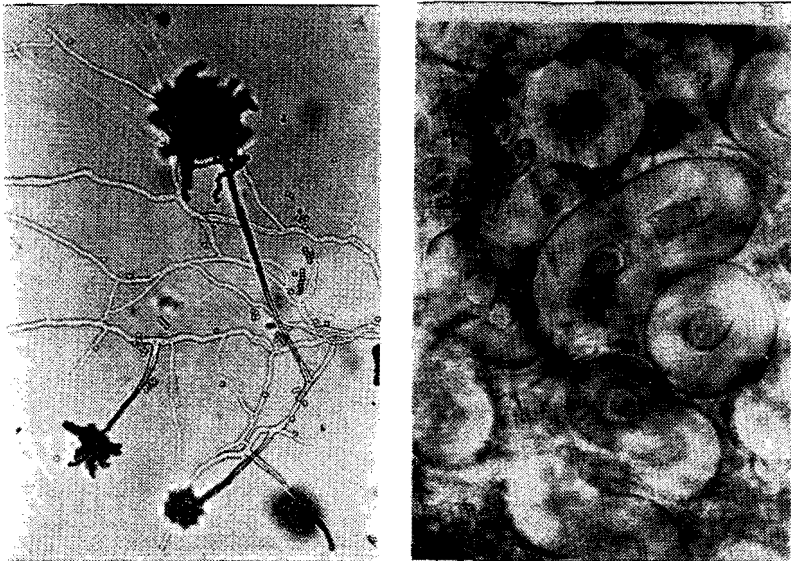


Fig. 9 — A: *A. ustus* (Bain) Thom y Church — cabezas conidiales radiadas y conidióforos originados de hifas sumergidas o aéreas. B: células hülle típicas ovales y alargadas, X 800.

GRUPO **VERSICOLOR**

(Lat. **versicolor**, **policromático**)

Características:

colonias de varios colores, verde pálido, verde grisáceo, o rosadas en pequeñas zonas, o amarillas

cabezas radiadas a sueltamente columnares

vesículas ovales a elípticas, fértiles en su mitad o 3/4 partes por métulas y fialides

Conidióforos lisos o ligeramente rugosos; sea cual fuere el color de las colonias, las conidias tienen color verde esmeralda

células hülle producidas en algunas especies

esclerotes en algunas especies

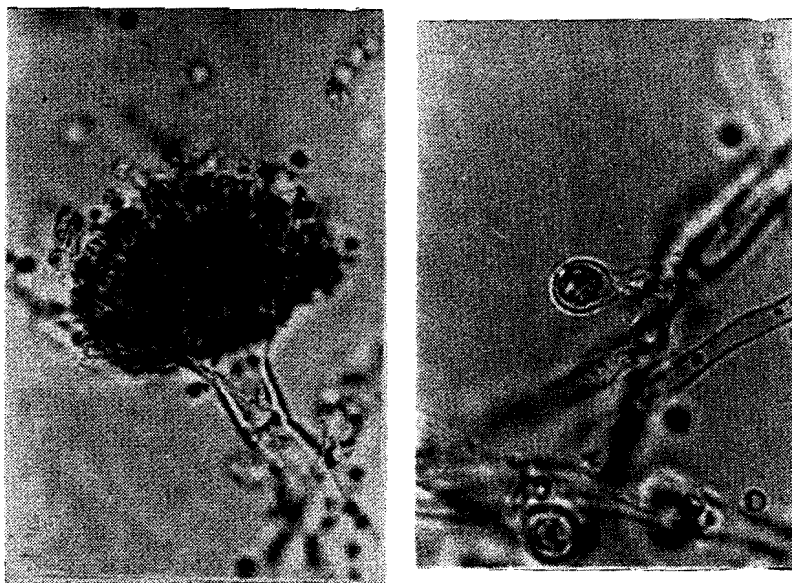


Fig. 10 — A: *A. versicolor* (Vuill.) Tiraboschi—, detalles de la cabeza conidial, particularmente la doble serie de esterigmas (métulas y fialides), X 800. B: células hülle del tipo de *A. nidulans*.

GRUPO **OCHRACEUS**

(Lat. **ochraceus**, de color ocre)

Características:

colonias marrón, con puntuaciones amarillas sobre Czapek

cabezas globosas, después radiadas a columnares

vesículas globosas, fértiles en su totalidad por métulas de longitud variable y fialides

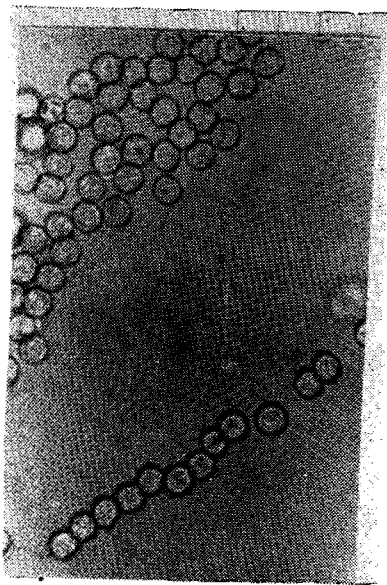
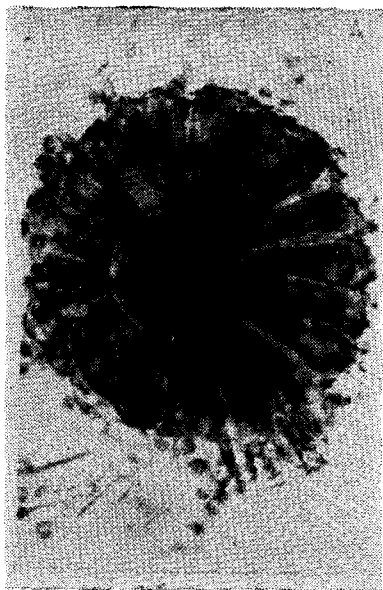
conidióforos claros, lisos o finamente granular

conidias lisas a finamente rugosas, globosas a ovales, hialinas

cleistotecios en una sola especie, desarrollando tardíamente

esclerotes en algunas cepas.

Fig. 11 — A: **A. ochraceus** —Wilhelm—, cabeza conidial mostrando vesícula globosa y cubierta enteramente por métulas de grandes dimensiones, pudiendo alcanzar de 15 a 20 micr. x 5 a 6 micr. y fialides de 7 a 11 x 2 a 3 micr., X 800. B: grupos de cabezas con sus conidióforos, X 160. C: conidias, X 1.260.



GRUPO **RESTRICTUS**

Características:

colonias verde obscuro a verde grisáceo

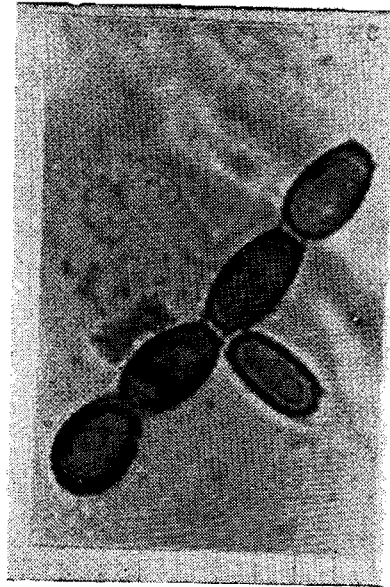
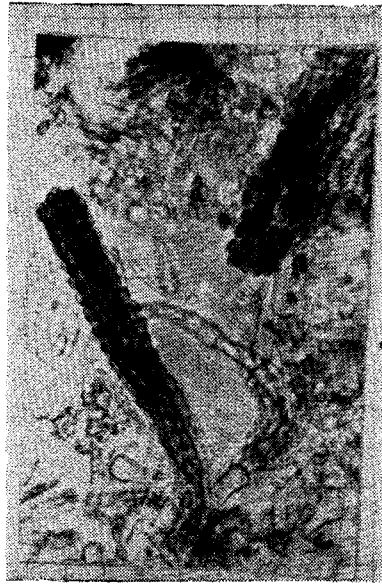
cabezas columnares muy delgadas

vesículas alargadas a subglobosas, fértiles en la parte superior por medio de fialides

conidióforos cortos, lisos incoloros

conidias ligeramente rugosas, grandes y ovales en forma de tonel

Fig. 12 — A: *A. caesiellus* —Saito—, cabeza conidial típicamente columnar y delgada, X 320. B: vesícula fértil en la parte superior por fialides, X 1.600. C: típica cadena de conidias mostrando la característica forma de tonel, X 2.500.



GRUPO **CANDIDUS**

(Lat. **candidus**, blanco brillante)

Características:

colonias blancas o crema

cabezas globosas a columnares con la edad

vesículas globosas a sub-globosas, con métulas en toda su extensión, fialides

conidióforos erectos, incoloros, lisos

conidias globosas, lisas, incoloras

esclerotes en algunas cepas

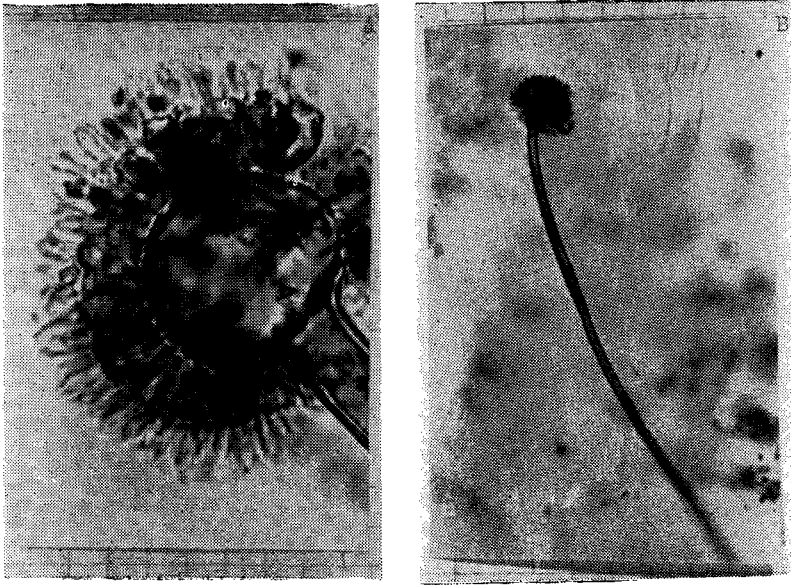


Fig. 13 — A: **A. candidus** —Link—, cabeza de vesícula sub-globosa, fértil en toda su superficie. Note el tamaño de las métulas (25 a 30 micr. x 10 a 12 micr.) en comparación con las fialides (5 a 8 micr. x 2.5 3 micr.), X 1.000. B: cabeza conidial y conidióforo, X 200.

RESUMEN

La alta incidencia del género *Aspergillus* en el aire atmosférico de la ciudad de Maracaibo, motiva una revisión cronológica del hongo y su patogenia en el hombre y los animales, en escala mundial, nacional y local.

De la literatura revisada a partir del año de 1943, se obtiene el orden de frecuencia de los hongos del aire, ocupando los cuatro primeros puestos: **Cladosporium**, **Penicillium**, **Alternaria** y **Aspergillus**.

Se destacan las condiciones climatológicas que favorecen sus permanencias en los hábitats naturales y la relación entre la temperatura y la posición que ocupa el *Aspergillus* en los diferentes lugares, colocado en los dos primeros puestos en temperaturas que van de 26,9 a 28,8°C y de cuarto hasta en 4°C.

El estudio de la identificación de las cepas aisladas de *Aspergillus* reveló 25 **especies** diferentes, ubicadas en 13 **grupos**, siendo el **niger** el 50%, seguido de **flavus** con el 25% mientras que **A. fumigatus** obtuvo el 9%.

Los *Aspergillus* como agentes contaminantes y patógenos pueden encontrarse en afecciones superficiales y sistémicas, prevaleciendo las otomicosis en las primeras, con 54% de **A. niger** y 35% para **A. fumigatus**, siendo generalmente consideradas éstas y otras especies como intervenciones secundarias al problema infeccioso bacteriano primario. Las Aspergilosis sistémicas se localizan casi exclusivamente en los bronquios y parénquima pulmonar, correspondiendo a **A. fumigatus** el 81%. Esta especie ha sido ampliamente estudiada desde el punto de vista de su patogenicidad y poder tóxico, así como también sus propiedades inmunológicas. Sin embargo, las Aspergilosis son consideradas por la mayoría de los autores como secundarias a lesiones pre-existentes o por condiciones de diversas índole que favorecen el desarrollo del hongo. Los tipos de Aspergilosis se reducen a los **aspergilomas** (los más frecuentes), a las **aspergilosis bronquiectásicas y difusas**, así como casos de **asma aspergilar**.

Desde 1954 hasta 1970, en Venezuela se conocen 49 casos de Aspergilosis broncopulmonares: 42 detectadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Sanatorio "Simón Bolívar" de Caracas, 2 por el Instituto de Anatomía Patológica del Hospital Los Andes, Mérida y 5 por el Departamento de Anatomía Patológica del Sanatorio Antituberculoso de Maracaibo. De los 49 casos, 47 eran **Aspergilomas** y 2 Aspergilosis difusas.

En el campo veterinario del Estado Zulia sólo existen dos publicaciones sobre **Aspergilosis**, una: "Probable caso de Aspergilosis a nivel de bronquiolos en un equino de 9 años" (caballo de pura sangre), y la otra: 5 gallinas (Leghorn y Sexlink) con lesiones en cabezas, esternón, pulmones y suprarrenales.

Las Aspergilosis extra-pulmonares son raras y se las ha encontrado en el Sistema Nervioso Central, ojos, corazón, vías urinarias y ganglios.

El diagnóstico micológico de las Aspergilosis se basa principalmente en el aislamiento del hongo por cultivo, estudio anatómo-patológico de cortes teñidos por el método de Grocott, y principalmente por la ejecución de reacciones serológicas que ponen en evidencia la presencia de anticuerpos precipitantes al entrar en contacto con antígenos somáticos. Las pruebas de precipitación en la gelosa (Oudi, 1946), la doble difusión en la gelosa en placa de Petri (Ouchterlony, 1955), la inmunolectroforesis y la inmunofluorescencia, están siendo objeto de progresivos estudios en Micología Médica para el despistaje de las Aspergilosis.

El tratamiento de elección para los casos de **aspergilomas** es la cirugía y para los otros tipos de Aspergilosis se recurre a la terapéutica quimioterápica, actualmente encabezada por la **Anfotericina B**.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — MENDEZ R., H. y CASAS R., G., Estudio de los hongos atmosféricos de la ciudad de Maracaibo. *Kasmera* Vol. 3, N° 2, 1969, pág. 89-109
- 2 — RIPE, E. Mould Allergy I. An investigation of air borne fungal spores in Stockolm. *Acta Allergol*, 1962, p. 17-130.

- 3 — BARRON G. L. The Genera of Hyphomycetes from soil, 1968, p. 93-94.
- 4 — THOM y RAPER. Manual of Aspergillus, 1945, p. 153.
- 5 — DE VRIES, G. A. Aspergillus and Actinomycetes from the air Acta Allergy, p. 15, 99-106.
- 6 — VAREXAMP, H. De exogene ocrzaken van asthemy bronchoide. Thesis, Leyden, 1925.
- 7 — STUART, E. A. y BLANK, F. Aspergillus of the ear; a raport of twenty nine cases. Cand., med. Ass. 72,5, 1955.
- 8 — MOORE, M. y WEISS R. Onychomycosis caused by *A. terreus*, J. invest. Dermat., 1948, p. 215-223.
- 9 — GEORGE L. K. y AJELLO L. Use of cycloheximide in the selective isolation of fungi pathogenic to man, J. Lab. Clin. Med. 44,3, 1954, p. 422-428.
- 10 — GRECO, A. E. y GEMOETS, H. N. The coexistence of pathogenic fungin in certain chronic pulmonary diseases; with special reference to pulmonary tuberculosis (a preliminary report). Dis. chest ix 3, 1948, p. 212-240.
- 11 — SALVIN, S. B. Endotoxin in pathogenic fungi. J. immunol. 69,1, 1952, p. 89-99.
- 12 — STANLEY, N. F. Biological properties of polysaccharide and lipid fraction from pathogenic strain of *Aspergillus fumigatus* and *Listeria monocytogenes* in antibody formation using *Salmonella typhi-murium* as an antigen. Aust. J. exp. Biol. med. Sci 27,1, 1950, p. 99-115.
- 13 — COOPER, N. S. Arch. Path. 42, 1946. p, 644.
- 14 — CARLL, W. T., FORGACS J. y HARRING A. S. *Aspergillus fumigatus* substrates to animal. Vet. Med. 50, 1955, p. 210-212.
- 15 — EGER, W. y GUNRT, P. On acute fungal encephalitis (*aspergillosis*) in man and exportation animals. Dtsch 2. Nervenheilk 171,5, 1954, p. 370-387.
- 16 — SCHLER, H. J. Experimental aspergillosis in the mouse (*A. fumigatus*). Schweiz, Z. allg. Path. 22,5, 1959.
- 17 — HERMAN C. M. y SLADEN, W. J. Aspergillosis in waterfowl. Trans. M. Amer. Willife Conf. 23, 1958, p. 187-191.
- 18 — CYSEWSJY, S. I., PIER, A. C. y RICHARD J. L. Micotic abortion in ewes produced by *A. fumigatus*. Abs. J. Am. Vet. med. Ass., 150 (11), 1967.
- 19 — AINSWORTH, G. C. y REWELL, R. E. The incidence of Aspergillosis in captive wild birds, J. com. Path., 59,3, 1949, p. 213-224.
- 20 — The animal health services in Great Britain, pp. iv, London, H. M. Stationery Office, 1961.

- 21 — Eggert, M. J. y BARNHART, J. V. A cese egg-borne aspergillosis. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 122-912, 1953, p. 225.
- 22 — CLARK, D. S., JONES, E. E., CROWEL, W. B. y ROSE F. K. Aspergillosis in newly hatches chicks, *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 124, 193. 1954 p. 116-117.
- 23 — HORTER, R. Investigation on the mycotic colonization of the Bull prepuse. *Vet. Med.*, 9,9, L. 963, p. 879-889.
- 24 — SOTO BRACHO, J. Un caso de probable aspergilosis pulmonar en equino. *Rev. Vet. Venez. Vol. XXVI*, N° 154, 1969, p. 312-316.
- 25 — SOTO BRACHO, J. Aspergilosis en aves (gallinas). Reporte de 5 casos. *Rev. Vet. Venez. Vol. XXVII*, N° 156, 1969, p. 49-56.
- 26 — SIDRANSKY, H. y FRIEDMAN, L. The effect of cortisone and antibiotics on experimental pulmonary aspergillosis. *Am. J. Path.* 35, 1959, p. 169-183.
- 27 — GOLEBIOWSKI, A. K. Peural Aspergillosis. *Tubercle (Lond)*, 39,2, 1958, p. 111-112.
- 28 — LAW, A. Treatment of ringworm of the scalp by synthetic strogenic substances with a note on diagnosis. *Med. Rec.* 22, 1943, p. 351.
- 29 — HENRICI, A. T. An endotoxin from *A. fumigatus*. *J. Immunol.* 36, 1939, p. 319.
- 30 — RENON, L. Etude sur Aspergillose chez les animaux et chez l'homme, Paris, Mason Cic. 1897, p. 300.
- 31 — DEVE, F. Une nouvelle forme anatomo-radiologique de tumeur pulmonaire primitif, le megacytome intrabronchique. *Arch. Med. Chir. App. Resp.* 1953-8, 13, p. 337-361.
- 32 — MONOD, O. PESLE G. y SEGRETAİN G. Sur une nouvelle d'aspergillome bronchectasiant, *Bull. Acad. Nat. Med.*, Paris Ser. 3: 135, 29-30, 1951, 508-511.
- 33 — MONOD, O. PESLE, G. y MEYER A. L'aspergillome bronchiectasiant. *Sem. Hop. Paris* 33,61, 1957 p. 3597-3602.
- 34 — MONOD, O. PESLE, G. y HOFFMANN T. Asperfilloma in laring the bronchus-Mykosen 2,2, 1959, 39-50.
- 35 — HINSON, K. F., MOON A. J. y PLUMMER, N. S. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and an. report of eight new cases. *Thorax, Lond.* 7,4, 1952, 317-333.
- 36 — PIMENTEL, J. C. Aspergilosis pulmonar de forma tumeriforme (aspergiloma pulmonar). Estudio anatomo-patológico de cuatro casos y discusión de su patogenia. *Gaz. Med. Portug.* 11,4, 1958, p. 455-472.
- 37 — SEGRETAİN G. y VIEU M. Formes parasitaires des *Aspergillus* dans l'Aspergillome bronchique: diagnostic biologique des aspergilloses bronchopulmonaires. *Arch. Biol. Med.* 33,4, 1957. *Pet. B.* 1281 (B421). *Pet. B.* 1289 (B. 429, 1957).

- 38 — ENJALBERT, L. SEGRETAİN G., ASCHAPASSE H., H., MO-
REAU G. y BOURDIN M. Deux cases d'aspergillose pulmo-
naire. Etude anatomopathologique. Sem. Hop. Paris 33. 1957.
- 39 — WAHNER H. W HERPPER N. G., ANDERSEN H. A. y WEED
L. A. Pulmonary aspergillosis. Ann. intern. Med. 58. 1963. p.
472-485.
- 40 — BARNOLA J., ANGULO O. A. Aspergilosis pulmonar. IV Con-
greso Venezolano de Tisiología y Neumonología. Mycopathologia.
1961. p. 408-421.
- 41 — SALFELDER K., CAPRETTI C., HARTUNG M. y MONADA
F. Dos casos poco comunes de Aspergilosis pulmonar y pleu-
ral. Mycopathologia. Vol. XIV. Fasc. 2 1961.
- 42 — NICOD, J. L. Hyphomycose (aspergillosis) meningee, Schweiz.
Z. Path. Bakt. 1946. p. 673-680.
- 43 — WIBEL, R. E. Mycosis cervical spinal cord following intrathe-
cal penicillin therapy. Arch. Path. 53,2. 1952. p. 167-173.
- 44 — DAVID, M. CHARLIN, M. y NAUDASCHER. Infiltration my-
cosique a A. Amstelodami du lobe temporal simulant un abces
encapsule. Ablation en masse Guérison opératoire. Rev. Neu-
rol. 85,2. 1951. p. 121-124.
- 45 — IVER, S., DODGE, P. R. y ADAMS, R. D. Two cases of As-
pergillus infection of the central sistem. J. Neurol. Psychiat.
15,3. 1952. p. 152-163.
- 46 — JACKSON, I. J. EARLE, K. y KURL, J. Solitary Aspergillus
granuloma of the brain: report of 2 cases. J. Neurosurg. 12,1.
1955. p. 53-61.
- 47 — PORTA, E. A. Endocarditis micótica por Aspergillus en un ca-
so de estenosis aórtica. Rev. Hosp de Niños de B. Aires. I, 1.
1959. p. 37-43.
- 48 — DEFOORT, R., KAIVER, R. y VANBREUSEGHEM, R. As-
pergillose vesical. Acta urol. belg. 23,1. 1955. p. 100-102.
- 49 — HAMZA, B. CHARDLY, A. y MAHERZI, H. Aspergillose gan-
glionaire primitive Tunis med. 43 (6). 1965. p. 555-557.
- 50 — VAN LEEUWEN, W. S. Bronchial asma in relation to clima-
te. Proc. Rog. Soc. Med. Sect. Terap. and Pharmacol., 1924. p.
17-18.
- 51 — FEINBERG, S. M. Studies on the relations of micro-organisms
to Allergy. II Role of yeast in allergy (Preliminary report).
J. Allergy 1935. 6, 564.
- 52 — FEINBERG, S. M. Allergy in practic. Chicago, 1944. The year-
boot publishers. Inc. (p. 798).
- 53 — HANSE, K. Veber Schimpilz asthma. Verhndl d. Deustsh Ges-
selsh. 1.028, 40 p. 204.

- 54 — VAN LEEUWEN, W. S., BIEN, Z. KREMER, W. y VARE-CAMP, H. *Inmunitätsforsch u. exp. therap.* 44. 1925.
- 55 — NICAUD, P. *Paris medical*, 22 531. 1929.
- 56 — MATSUMOTO, T. *Trans. Brit. Mycol. Soc.* 14,69. 1929.
- 57 — FUKUI, M. y YASUDA, J. *Serological studies on Aspergillus fumigatus.* *Mycopathologia*, 14,1. 1961. p. 39-54.
- 58 — PASTEUR VALLERY, RADOT y GIRAUD, P. *Sporomycose des pelleteurs de grains Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris*, 52. 1928. p. 1632-1645.
- 59 — PEPYS, J. *Possible role of precipitin contrary to Aspergillosis pulmonary.* *Am. Rev. Dis.* 1964. p. 465-467.
- 60 — GERNEZ-RIEUX Ch., BIGUET, J. VOISIN, C. y TRAN VAN KI, P. *Diagnostic serologique des aspergillomes broncopulm. Mise en évidence d'anticorps sériques spécifiques par immunoelectrophorèse.* *Presse med.* 1963. p. 1541-1543.
- 61 — DROUHET, E., SEGRETAINE, G., PESLE, G. et BIDET, L. *étude des précipitines sériques en milieu gélosé pour le diagnostic des aspergilloses bronco-pulmonaires.* *Ann. Inst. Pasteur.* 1963. 105. p. 597-604.
- 62 — KLIGMAN, A. M., MESCON, H. y DELAMATER. *The Hotchkiss-McManus stain for the histopathologic of fungus disease.* *Ann. J. Clin. Path.* 1951. 21 p. 86-91.
- 63 — GROCOTT, R. G. *A stain for fungi in tissue sections and smears.* *Am. J. Clin. Path.* 1955. 25, p. 975-979.
- 64 — FEINBERG, S. M. y LITTLE, H. T. *Studies on the relations of microorganisms to allergy. III A year's survey of daily mold spore content of the air.* *J. Allergy.* 1935, p. 7-148.
- 65 — PRATT, H. N. *Species specificity of Alternaria in asthma and hay fever.* *J. Allergy.* 1941. 12, 1451.
- 66 — VOISIN, C., BIGUET, J., TRAN VAN KY, P., JACOB, M. *Aspects allergologiques et immunologiques d'actualité au cours des mycoses bronchopulmonaires.* *Lille Medical*, 1966. 11, p. 822-831.
- 67 — TRAN VAN KY, P., BIGUET, J. et FRUIT, J. *Localisation et fréquence des arcs des immuno-électrophorogrammes produits par le sérums des malades atteints de mycétomes aspergillaires contre l'antigène d'Aspergillus fumigatus.* *Rev. Immunol.* 1966. 30, p. 13-20.
- 68 — DROUHET, E. et CAMEY, L. *Recherche des anticorps anti-Aspergillus fumigatus par l'immunofluorescence.* *Ann. Inst. Pasteur.*
- 69 — GERSTL, B., WEIDMAN, W. H. y NEWMANN, A. V. *Pulmonary aspergillosis: report of 2 cases.* *Ann. Int. Med.* 28, 1948. p. 662-671.

- 70 — PECORA, D. V. y TOLL, M. V. Pulmonary resection for localized aspergillosis. *New Engl. J. Med.* 263, 16. 1960. p. 785-787.
- 71 — GERNEZ-RIEUX, C., VOISIN, C. WATTEL, F. y LEMORT, J. Les formes latentes ou meconnues de l'aspergillose bronchopulmonaires. *Revue Pratn.* 15 (1), 1965. p. 293-298.
- 72 — HAZEN, E. L., y BROWN, R. Fungicidin and Antibiotic Produced by a Soil Actinomycete. *Pro. Soc. exp. Biol. N. Y.* 1951. p. 76-93.
- 73 — GOLD, W., STOUT, H. A., AGANO, J. F. y DONOVICK, R. Amphotericins A and B, Antifungal antibiotics produced by Streptomycete. I Invitro studies. *Antibiotics Annual, (1955-56)*, 579. New York; Medical Encyclopedia Inc.
- 74 — VANDEPUTTE, J., WARCHEL, J. L. y STILLER, E. T. Amphoterics A y B. Antifungal antibiotics produced by a Streptomycete. II The isolation and properties of the Crystalline Amphoterics. *Antibiotics Annual*, 587. 1955-56. New York; Medical Enciclopedia Inc.

