

# Aspergilosis pulmonar crónica en asociación con tuberculosis activa: reporte de un caso

MATEO ARCINIEGAS G.<sup>1</sup>, SARA OROZCO J.<sup>1</sup>, SANTIAGO JARAMILLO H.<sup>1</sup>, WILLIAM ARCINIEGAS Q.<sup>2</sup>, VALERIA ARCINIEGAS G.<sup>1</sup>

## Chronic pulmonary aspergillosis in association with active tuberculosis: a case report

*Aspergillosis is a fungal infection caused by the microorganism Aspergillus spp. Clinical manifestations depend on the patient's immune status and structural alterations of the lung parenchyma. Despite its low incidence, it should always be considered as a differential diagnosis in the context of patients with underlying lung diseases. We present the case of a 66-year-old male farmer, with a history of pulmonary tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease, who presented with progressive dyspnea months, fever, cough, hemoptysis and weight loss for 5 months. Imaging findings were suggestive of aspergiloma-associated pulmonary tuberculosis, which was confirmed by potassium hydroxide (KOH) staining and positive fungal culture for Aspergillus fumigatus. Gene Xpert was positive for Mycobacterium tuberculosis showing active co-infection.*

**Key words** Pulmonary Aspergillosis; Tuberculosis, Pulmonary; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Diagnosis, Differential.

## Resumen

*La aspergilosis es una infección fúngica causada por el microorganismo Aspergillus spp. Las manifestaciones clínicas dependen del estado inmunológico del paciente y de las alteraciones estructurales del parénquima pulmonar. Pese a su baja incidencia, siempre se debe considerar como diagnóstico diferencial en el contexto de pacientes con enfermedades pulmonares de base. Se presenta un caso de hombre de 66 años, agricultor, con antecedente de tuberculosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quien consultó por cuadro de 5 meses de disnea progresiva, fiebre, tos, hemoptisis y pérdida de peso. Los hallazgos imagenológicos fueron sugestivos de tuberculosis pulmonar asociado a aspergiloma, lo que fue confirmado por tinción de hidróxido de potasio (KOH) y cultivo de hongos positivo para Aspergillus fumigatus. El Gene Xpert fue positivo para Mycobacterium tuberculosis demostrando coinfección activa.*

**Palabras clave:** Aspergilosis pulmonar; Tuberculosis pulmonar; Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Diagnóstico diferencial.

## Introducción

El término “aspergilosis” describe un amplio espectro de enfermedades causadas por hongos filamentosos del género *Aspergillus*. Estas especies son ubicuas en la naturaleza y de distribución universal. Se encuentran como mohos ambientales en forma de esporas de aproximadamente 2 a 3 µm de diámetro. Se transmiten mediante la inhalación de conidios y su principal sitio de

colonización es el pulmón. Se convierte en forma invasora pulmonar cuando las células epiteliales y los macrófagos alveolares no logran eliminar los conidios que germinan invadiendo el tejido pulmonar<sup>1</sup>.

La aspergilosis puede presentarse como una forma invasiva y/o alérgica o una forma saprofitica o no invasiva, como el aspergiloma, dependiendo de la inmunidad del huésped y de la estructura pulmonar<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup> Médico general, Facultad de Medicina, Universidad CES. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico Neumólogo, Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia.

Los aspergilomas son masas formadas dentro de una cavidad compuesta por hifas de *Aspergillus*, fibrina, moco y restos celulares<sup>3,4</sup>. Estos se desarrollan por lo general, sobre una lesión del parénquima pulmonar preexistente, como las cavernas de la tuberculosis. El diagnóstico requiere la combinación de la clínica asociado a hallazgos radiológicos, evidencia microbiológica o histopatológica de la especie de *Aspergillus*<sup>4</sup>.

### Caso clínico

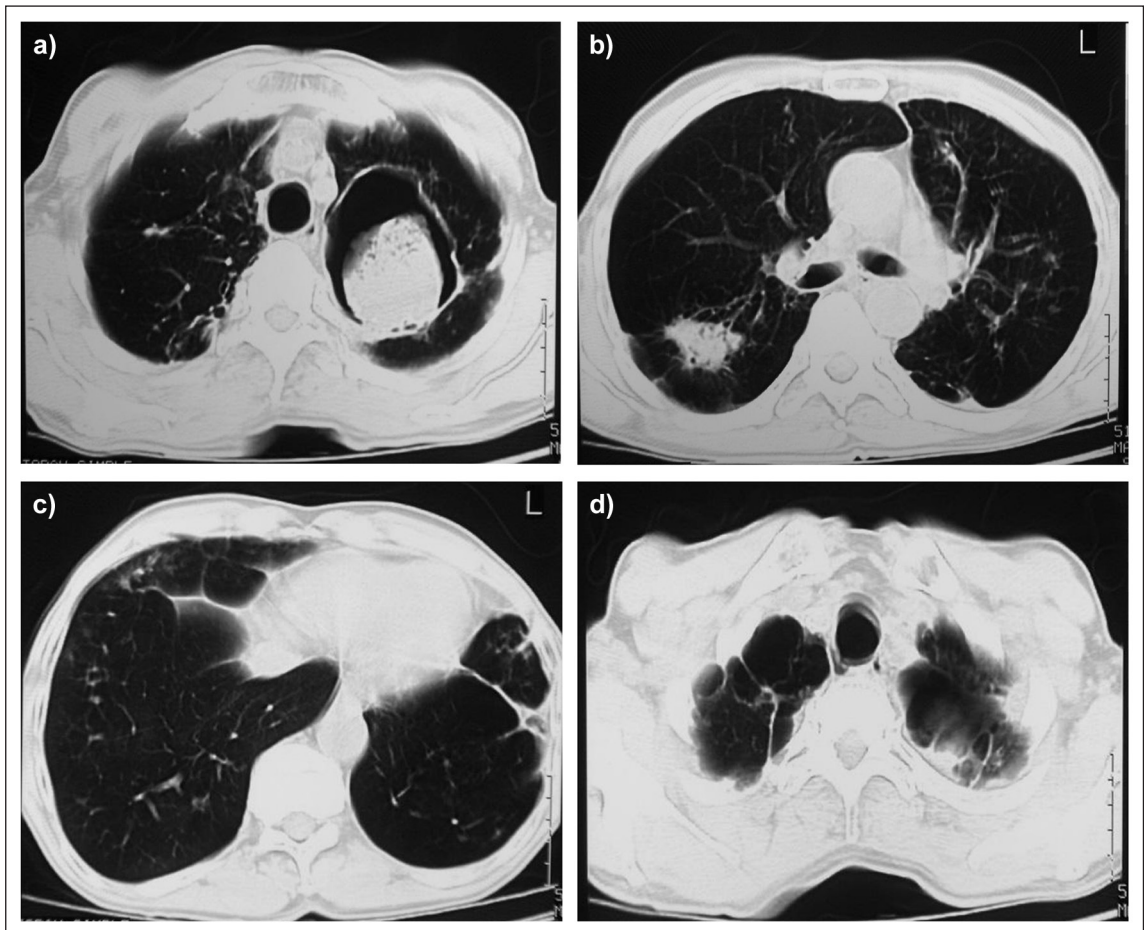
Paciente masculino de 66 años de edad, procedente de área rural, agricultor, con antecedente de tuberculosis (TB) pulmonar hace 20 años, recibiendo esquema de tratamiento completo, exfumador (índice paquete/año: 50).

Consulta por cuadro clínico de 6 meses de disnea progresiva, acompañado de fiebre intermitente, hemoptisis muy leve, sin coágulos, tos húmeda y pérdida de peso corporal de 4 kg en el

último mes. Recibió tratamiento con inhaloterapia (salbutamol cada 8 horas, beclometasona cada 12 horas, bromuro de ipratropio cada 12 horas) y prednisolona 20 mg/día por 10 días sin mejoría clínica.

Clínicamente se encontraba en regulares condiciones, caquéctico, con un índice de masa corporal (IMC) de 16,4 kg/m<sup>2</sup>. Presentaba signos vitales estables, afebril, extremidades bien perfundidas. No se observaron adenopatías. La auscultación pulmonar reveló una marcada disminución de ruidos respiratorios, hiperresonancia y estertores bibasales.

Las baciloscopias de esputo para bacilos acidorresistentes (BAAR) fueron negativas. La radiografía de tórax mostró una radio-opacidad apical izquierda homogénea y la tomografía de tórax una cavitación apical izquierda de paredes gruesas de 64 x 58 x 60 mm, con una imagen radiopaca heterogénea en su interior de 48 x 45 x 44 mm (Figura 1). Se tomaron muestras a través de fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar



**Figura 1.** Tomografía computarizada de tórax. **a)** Lesión cavitada con micetoma en su interior. **b)** Lesión espiculada de bordes irregulares y densidad heterogénea en tercio superior derecho. **c-d)** Lesiones bulosas múltiples en bases y ápices pulmonares.

para detección de microorganismos, arrojando una prueba de Gene Xpert MTB/RIF positiva para *Mycobacterium tuberculosis*, sensible a rifampicina, la tinción de hidróxido de potasio (KOH) mostró hifas hialinas septadas y el cultivo hongos fue positivo para *Aspergillus fumigatus*. Se tomó una biopsia de un nódulo pulmonar del lóbulo superior derecho por tener características de malignidad (Figura 1b) mediante aspirado percutáneo, la cual fue negativa para malignidad. El cultivo de micobacterium fue negativo.

Se estableció el diagnóstico de reactivación de tuberculosis pulmonar con aspergiloma secundaria a la co-infección por *Aspergillus fumigatus*. Se inició esquema de tratamiento para TB consistente con una primera fase 56 de dosis diarias de rifampicina, isoniácida, pirazinamida y etambutol seguido por una segunda fase de 112 dosis de isoniácida y rifampicina diaria y se realizó manejo conservador para el aspergiloma. El paciente presentó resolución del cuadro.

## Discusión

Existe una variedad de síndromes clínicos secundarios a *Aspergillus*, que se agrupan en tres formas principales: la aspergilosis invasiva, las formas crónicas (y saprofiticas) y las formas alérgicas<sup>5</sup>. Las formas invasivas se caracterizan por la presencia de hifas por debajo de la membrana basal del árbol bronquial<sup>1,5</sup>.

Los aspergilomas son una manifestación no invasiva de la aspergilosis y corresponden a un tipo de presentación de la aspergilosis pulmonar crónica. Esta condición puede presentarse en 1 de cada 100.000 habitantes de países en desarrollo<sup>6</sup>. Se caracteriza por presentarse como una masa sólida, redondeada u oval, móvil, que se encuentra al interior de una cavidad única o múltiple, localizados más frecuentemente en los lóbulos superiores<sup>7</sup>. Cualquier especie de *Aspergillus* puede producir un aspergiloma; sin embargo, el *Aspergillus fumigatus* es la especie más común en seres humanos<sup>3,8</sup>.

Las personas con atopia o predisposición a la hipersensibilidad son más propensas a desarrollar formas alérgicas. Por otro lado, los pacientes inmunocomprometidos son más propensos a sufrir infecciones invasivas por *Aspergillus*, mientras que el aspergiloma es más común en pacientes inmunocompetentes con enfermedad pulmonar preexistente. Se lo ha descrito en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sarcoidosis, cáncer de pulmón tratado previamente y tuberculosis, siendo esta última el principal factor predisponente (1,3-5,8).

El 26% de los pacientes con EPOC que presentan colonización por aspergilosis en tracto respiratorio pueden desarrollar enfermedad activa; y de estos, hasta el 25% de los casos corresponden a un aspergiloma<sup>1,4</sup>.

Cuando se presentan daños estructurales del parénquima pulmonar, principalmente imágenes cavitarias, quistes o bulas se debe sospechar siempre un aspergiloma asociado<sup>1,4</sup>. La presencia de éste de forma aislada, sin enfermedad parenquimatosa preexistente es muy infrecuente, reportándose en un 0,13% de los casos<sup>4</sup>.

En el caso de nuestro paciente, cabe resaltar sus antecedentes pulmonares de infección previa por TB y EPOC con bulas y bronquiectasias secundarias a tabaquismo pesado.

En ocasiones se presenta coinfección entre micobacterias tuberculosas y *Aspergillus*, como en este caso. El intervalo entre el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y el desarrollo de un aspergiloma es muy variable, aproximadamente entre 1 a 30 años<sup>9</sup>.

El aspergiloma puede mantenerse en estado latente durante años sin generar síntomas. Sin embargo, cuando estos se presentan, la hemoptisis leve es la manifestación más frecuente, llegando a observarse en hasta un 87% de los casos. En algunas situaciones, esta hemoptisis puede tornarse masiva, con una tasa de mortalidad que oscila entre 7 y 30% de los casos, siendo más frecuente en pacientes con antecedente de tuberculosis secundaria a erosión de arterias bronquiales<sup>3,4,7,9,10</sup>. Otros síntomas asociados son tos, expectoración abundante, dolor torácico, fiebre de bajo grado y el deterioro del estado nutricional<sup>1,5-7</sup>. No obstante, su presentación clínica es inespecífica y pueden confundirse con otras patologías<sup>8</sup>.

El diagnóstico de aspergilosis está basado en hallazgos clínicos asociados a pruebas radiológicas, microbiológicas e histopatológicas. Según los criterios de Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EUA<sup>2</sup> (conocida por sus siglas en inglés como IDSA), se requieren 3 meses de síntomas pulmonares asociados a anomalías radiográficas con cavitación o micetoma, anticuerpos IgG para *Aspergillus* positivo o microbiología con detección de la especie, mediante cultivo, antígeno o amplificación de ácidos nucleicos (PCR)<sup>1,5</sup>.

El valor de referencia de los anticuerpos IgG, su sensibilidad y especificidad dependen del método y la técnica utilizada, pudiendo alcanzar una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98% diferenciando colonización de infección<sup>8</sup>. La técnica más utilizada es la inmunodifusión, donde más del 95% de los pacientes presenta anticuerpos IgG positivos<sup>6</sup>. Si el examen de anticuerpos

de IgG es negativo, pero la imagen radiológica y las características clínicas son sugerentes de aspergilosis, está indicada la detección de galactomanano en lavado broncoalveolar, PCR o cultivo de *Aspergillus*, teniendo presente que la vía aérea puede encontrarse colonizada por este microorganismo<sup>1,8</sup>. La sensibilidad de la PCR puede alcanzar el 80%<sup>6</sup>.

En cuanto a las imágenes diagnósticas, la tomografía es más sensible que la radiografía ya que define mejor la cavidad, la masa micótica, la localización y signos específicos radiológicos<sup>8</sup>. La tomografía del aspergiloma puede presentar alguno de los siguientes hallazgos: 1) masa de atenuación de tejidos blandos dentro de una cavidad; 2) signo del halo correspondiente a una reacción inflamatoria circundante a la pared de la cavidad; 3) masa separada de la pared de la cavidad por un espacio aéreo, el cual adquiere forma de media luna; 4) signo de Monod, caracterizado por un cambio en la localización de la bola en relación con la cavidad cuando el paciente cambia de posición<sup>3,4</sup>. Otros hallazgos que pueden encontrarse son el engrosamiento de la pared y de la pleura adyacente, correspondientes a signos tempranos de la enfermedad<sup>8</sup>. Aunque el signo de la media luna pudiera orientar al diagnóstico, no es específico de los aspergilomas, pudiendo encontrarse en otras patologías como un quiste hidatídico, las vasculitis o un absceso pulmonar<sup>4</sup>.

Por otra parte, en la microscopía directa de esputo se pueden observar hifas consistentes morfológicamente con *Aspergillus spp.* y el cultivo puede ser positivo entre el 41 y 81% de los casos con detección de la especie<sup>6</sup>. Para el diagnóstico histopatológico, se requiere de una biopsia por punción percutánea con aguja mediante broncoscopia o mediante resección quirúrgica de la lesión, y se utilizan tinciones especiales como la metenamina de plata (tinción de Gomori-Grocott) o la del ácido peryódico de Schiff (tinción de PAS), que permite observar las hifas septadas con angulación periférica menor de 90 grados y conidias<sup>1,2,4</sup>. A su vez, permite descartar el diagnóstico de carcinoma pulmonar en el contexto de paciente expuesto al tabaco.

El galactomanano es un constituyente de la pared celular del hongo, detectable como antígeno en el esputo o en las secreciones o aspirados traqueales. Su realización se recomienda exclusivamente en la aspergilosis invasiva ya que se asocia a invasión tisular. Hasta el momento no se ha establecido el punto de corte para la positividad de este marcador<sup>6</sup>.

El  $\beta$ -1,3-D-glucano es liberado por múltiples hongos, entre ellos el *Aspergillus spp* durante la

infección, volviendo esta prueba menos específica y sensible que el galactomanano sérico en pacientes con aspergilosis pulmonar crónica<sup>6</sup>.

En nuestro paciente, el estudio de micología fue positivo en la segunda broncoscopia, la cual se realizó cuatro años después, teniendo en cuenta que durante este tiempo no hubo progresión en las imágenes radiológicas. Es importante resaltar, que un micetoma crónico que se mantiene sin cambios durante meses o años puede transformarse súbitamente en una infección pulmonar invasiva de rápida evolución, dependiendo del estado inmunológico y la debilitación general del individuo<sup>4</sup>.

El diagnóstico diferencial del aspergiloma es limitado, dentro de ellos se encuentra el quiste hidatídico, una neoplasia maligna pulmonar primaria, enfermedad metastásica, abscesos pulmonares, hematoma intracavitario y el infarto pulmonar<sup>4</sup>. En este paciente, se descartó además vasculitis, infección por micobacterias atípicas y la presencia de nódulos reumatoides.

La historia natural del aspergiloma es variable. En la mayoría de casos permanece estable, y en el 10% de los casos puede disminuir de tamaño o desaparecer espontáneamente sin tratamiento<sup>8</sup>.

El aumento progresivo en los niveles del antígeno de *Aspergillus* a lo largo del tiempo y la hemoptisis masiva, al igual que el compromiso del sistema nervioso central se asocian a mal pronóstico<sup>2,10</sup>. Diferente al aspergiloma único, el cual se asocia a buen pronóstico<sup>2</sup>. La meta del tratamiento es mejorar los síntomas, controlar la hemoptisis y evitar progresión de la enfermedad<sup>8</sup>. El tratamiento médico está basado en la terapia antimicótica con azoles, especialmente con itraconazol, donde la duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y radiológica<sup>8</sup>. Algunos autores recomiendan la administración del tratamiento en los pacientes sintomáticos o con progresión radiológica, teniendo en cuenta que el aspergiloma no siempre responde al tratamiento antimicótico, debido a que la concentración inhibitoria alcanzada dentro de la cavidad es baja<sup>3,9</sup>.

En el caso en el que el paciente se beneficie del manejo quirúrgico, las técnicas quirúrgicas empleadas incluyen la lobectomía y la segmentectomía<sup>10</sup>. Estos se consideran procedimientos de bajo riesgo en pacientes asintomáticos y en ausencia de enfermedad pulmonar asociada, mientras que cuando existe una enfermedad que deteriore la función pulmonar, la cavernostomía es una alternativa<sup>4</sup>. En hemoptisis masiva, está indicada la embolización arterial selectiva mediante angiografía<sup>8</sup>.

Se ha descrito la administración sistémica



de anfotericina B con tasas bajas de curación (10%), por lo que no ha demostrado ser eficaz en el manejo del aspergiloma. La instilación intracavitaria vía percutánea o la administración endobronquial a través de fibrobroncoscopia de anfotericina B pudieran ser opciones de tratamiento para el aspergiloma pulmonar sintomático en casos de fracaso del tratamiento antifúngico oral o intravenoso<sup>8</sup>.

El pronóstico a largo plazo depende principalmente de las condiciones generales del paciente<sup>11</sup>.

Nuestro paciente no requirió medicación antifúngica, presentando control de los síntomas con el tratamiento para la tuberculosis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No obstante, en el caso que estuviese indicado, se debe recordar la interferencia entre rifampicina y los azoles, al ser un potente inductor del citocromo P450 a nivel hepático y puede reducir los niveles plasmáticos del antifúngico, perdiendo su eficacia terapéutica.

## Conclusiones

La aspergilosis pulmonar puede adquirir una presentación crónica con una imagen radiológica sugerente de aspergiloma, el diagnóstico puede ser confirmado con serología, tinciones, pruebas moleculares y cultivos específicos de las secreciones bronquiales habitualmente obtenidas mediante fibrobroncoscopia y/o además por la identificación del agente en muestras de biopsia de tejido pulmonar. A pesar de su baja incidencia, se debe considerar el aspergiloma como diagnóstico diferencial de otras patologías en pacientes con enfermedades pulmonares de base como tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neoplasias malignas. Puede ser necesario en algunos pacientes administrar tratamiento antifúngico o realizar una cirugía resectiva.

## Referencias bibliográficas

1. OTU A, KOSMIDIS C, MATHIOUDAKIS AG, IBE C, DENNING DW. The clinical spectrum of aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Infection*. 2023;51(4):813-29. DOI: 10.1007/s15010-022-01960-2.
2. PATTERSON TF, THOMPSON GR, DENNING DW,

FISHMAN JA, HADLEY S, HERBRECHT R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-60. DOI: 10.1093/cid/ciw326.

3. PUERINGER J, STEPHENS P, PANDYA NK, ZAIDI S. A Case of Invasive Pulmonary Aspergillosis vs. Pulmonary Aspergilloma in Immunocompromised Patient with Preexisting Lung Cavity. *Cureus*. 2022;14(8):e28073. Published 2022 Aug 16. DOI: 10.7759/cureus.28073.
4. CHAKRABORTY RK, BARADHI KM. Aspergilloma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Sep 18]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546668/>
5. BONGOMIN F, ASIO LG, BALUKU JB, KWIZERA R, DENNING DW. Chronic Pulmonary Aspergillosis: Notes for a Clinician in a Resource-Limited Setting Where There Is No Mycologist. *J Fungi*. 2020;6(2):75. <https://doi.org/10.3390/jof6020075>.
6. DENNING DW, PAGE ID, CHAKAYA J, JABEEN K, JUDE CM, CORNET M, et al. Case Definition of Chronic Pulmonary Aspergillosis in Resource-Constrained Settings. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(8). DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2408.171312>.
7. MIDIRI A, MALATINO C, BIONDO C, ZUMMO S, MANCUSO G. An unusual presentation of pulmonary aspergilloma and review of available literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(14):5103-6. DOI: 10.26355/eurrev\_202207\_29297.
8. LANG M, LANG AL, CHAUHAN N, GILL A. Non-surgical treatment options for pulmonary aspergilloma. *Respir Med*. 2020 Apr;164:105903. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105903>.
9. DÍAZ SÁNCHEZ C, LÓPEZ VIÑA A. Aspergillus y pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(3):114-22. DOI: 10.1016/S0300-2896(04)75486-1.
10. GUERRERO-SERRANO PA, FAJARDO-RIVERO JE, UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER, ALARCÓN-TARAZONA ML, UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER, et al. Hemoptisis relacionada a una aspergilosis pulmonar cavitaria cónica: presentación de un caso. *Rev Médicas UIS*. 2017;30(1):79-86. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v30n1-2017007>.
11. REGNARD JF, ICARD P, NICOLSI M, SPAGIARRI L, MAGDELEINAT P, JAUFFRET B, et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(3):898-903. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)01334-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)01334-X).

Correspondencia a:

Dra. Valeria Arciniegas Grisales

Email: [valeria.arciniegas5@gmail.com](mailto:valeria.arciniegas5@gmail.com)