

HONGOS Y PULMON

Ricardo Sepúlveda M.

Sección Inmunología INERYCT
Depto. de Medicina. Facultad de Medicina
Universidad de Chile.

RESUMEN

Se destacan y analizan algunas relaciones hospedero-hongo en procesos clínicos pulmonares tales como: la potencialidad inmunológica de las paredes celulares fúngicas, los mecanismos de defensa específicos e inespecíficos del hospedero; los avances en el serodiagnóstico incluyendo la detección de Ag, Ac y metabolitos fúngicos. Se comentan las dificultades en la obtención de antígenos estables y estandarizados debido a la compleja naturaleza química de estos organismos agravada por su marcado polimorfismo.

Los hongos son eucariontes uni o pluricelulares típicamente filamentosos y esporulados. A diferencia de los vegetales carecen de clorofila y requieren fuentes exógenas de nutrición, comportándose como parásitos, saprófitos o simbioses. Se les encuentra prácticamente por doquiera y son responsables mayoritarios de la desintegración de materias orgánicas. Son agentes causales de muchas enfermedades en vegetales y animales, incluyendo al hombre. Algunos de sus miembros pueden elaborar toxinas o venenos, sin embargo, participan beneficiosamente en la agricultura reciclando elementos químicos naturales.

Su uso industrializado cubre las áreas de la industria farmacéutica y alimentaria.

Una gran variedad de ellos ha demostrado ser capaz de producir reacciones indeseables en el hospedero humano a través de reacciones de hipersensibilidad inducidos por el contacto con sus esporas o sus productos solubles. Se considera al suelo como el principal reservorio fúngico, desde ahí se dispersan en el aire y vuelven a caer en los vegetales, causando enfermedad o son inhalados por los seres humanos originándoles reacciones tóxicas, parasitándolos, infectándolos o produciendo reacciones alérgicas. Las esporas viables son capaces de producir enfermedad; para producir efectos alérgicos en personas previamente sensibilizadas, bastan sus productos.

El reconocimiento inicial de la relación entre síntomas respiratorios y contacto con hongos se estableció cuando trabajadores expuestos a densas nubes de esporas provenientes de cereales cosechados, desarrollaban claras alteraciones pulmonares (pulmón del granjero). Sin embargo, en la mayoría de los casos esta asociación no es evidente y suelen aparecer síntomas alejados temporalmente del contacto antigénico responsable.

A diferencia de las fuentes de caspas de ani-

SUMMARY

[*Fungi and Lung*]

Host-fungi relations in clinical pulmonary process are stressed and analyzed such as the immunological potentiality as fungal walls, the specific and unspecific defences mechanisms of the host; the developments in the serodiagnosis including the detection of Ag., Ac., and fungal metabolic products. Difficulties to achieve stable and standardized antigens are discussed due to the complex chemical nature of these organisms what becomes impaired by its marked polymorphism.

males, pólenes, agentes ocupacionales e incluso polvo doméstico, los productos fúngicos suelen provenir de fuentes microscópicas.

El cultivo de hongos ambientales pone de manifiesto una gran variedad de especies muchas de las cuales contribuyen mínimamente a la carga atmosférica real. Se han desarrollado técnicas de "muestreo" que proporcionan información temporoespacial y volumétrica (expresan el hallazgo de esporas por volumen de aire).

Debe recordarse sin embargo que informaciones generales (países o ciudades) no son necesariamente aplicables a sujetos individuales, pues los niveles de partículas fúngicas son mayores a nivel de suelo y son incrementadas por la actividad humana.

Los variados métodos de recolección de partículas atmosféricas adolecen de una serie de limitaciones propias de las heterogéneas partículas que se quiere evaluar y de los métodos de identificación de ellas comunmente utilizados.

Los métodos gravitacionales no proporcionan información sobre el volumen de aire muestreado, ni de la proporción absoluta o relativa de cada uno de los elementos fúngicos encontrados. Su reducido registro con frecuencia se asocia a una gran variabilidad de la información, con pérdida de reconocimiento de algunas especies, las cuales poseen escasa participación porcentual, aunque no por ello dejan de ser importantes.

Los métodos basados en la impactación de partículas que se mueven en una corriente de aire al chocar con pequeñas obstrucciones proporcionan una eficiente manera de recolectar productos fúngicos. De este modo pueden reconocerse partículas ópticamente identificables y en general mayores de 5 a 8 micrones de diámetro.

La utilización de filtros de porosidad conocida

y los impactadores de cascada, permiten coleccionar partículas de diferente tamaño en forma diferencial, someténdolas no sólo a reconocimiento óptico y cultivo sino también a métodos inmunoquímicos que proporcionan información sobre sus características antigénicas.

Los resultados del estudio de la constitución química e inmunogenicidad de las paredes fúngicas, sugieren que en ellas radica básicamente la potencialidad inmunogénica de estas especies, que pueden ser liberados al medio en la interacción hospedero parásito. Aquellos antígenos solubles que pueden ser extraídos de micelios con una solución acuosa, se conocen como exoantígenos y han sido utilizados con éxito para reconocer la identidad de algunas especies fúngicas en cultivos precoces, no identificables por los métodos tradicionales. Un promisorio desarrollo en el serodiagnóstico de las enfermedades micóticas es la detección de antígenos fúngicos en el suero o en otros fluidos biológicos. Con la excepción de la antigenemia criptocócica, la detección de antígenos micóticos está aún en etapa experimental y deben resolverse algunos problemas técnicos antes de poder ser aplicados clínicamente. Uno de sus mayores problemas radica en la detección de antígenos que se encuentran unidos a los anticuerpos, principalmente si el complejo antígeno-anticuerpo se encuentra en exceso de anticuerpos; es posible disociarlos, pero esto significa la utilización de nuevas etapas lo que aumenta sus limitaciones prácticas.

Otro enfoque aún experimental, no afectado por la presencia de anticuerpos, es la detección de metabolitos fúngicos.

La introducción intradérmica de variados antígenos ha sido ampliamente utilizada con fines de diagnóstico y manejo en la mayoría de las micosis, y en ocasiones puede confundir la interpretación del hallazgo de anticuerpos específicos. La mayoría de las dificultades radica en la compleja naturaleza de las preparaciones antigénicas disponibles y la falta de especificidad de la respuesta obtenida. La obtención estandarizada de reactivos antigénicos monomoleculares posiblemente aumentará el papel diagnóstico de los test cutáneos intradérmicos y de otras técnicas "in vitro".

En las infecciones fúngicas, los componentes del sistema linfoide contribuyen protectivamente tanto a través de sus vertientes humorales y celulares como a través de sus procesos curativos no específicos (células fagocíticas, complemento, linfoquinas y factores plasmáticos).

Cuando existen defectos en cualquiera de los sistemas protectores participantes, ya sea en forma natural o inducida, se dan las condiciones para desarrollar una infección micótica.

Es la inmunidad mediada celularmente la responsable fundamental de la limitación del desarrollo y diseminación de los hongos. El macrófago inicia la reacción a través de la presentación antigénica a células T; éstas producen linfoquinas que amplifican la reacción a través de la estimulación de la fagocitosis, y reclutamiento de nuevas células linfoides.

Estas sustancias protectoras, pueden sin embargo, llegar a participar en forma importante en reacciones de hipersensibilidad que dan origen a los síntomas y a la patogenia de las infecciones micóticas.

El macrófago ha demostrado jugar un papel importantísimo en la inmunidad contra hongos no sólo en la iniciación de la respuesta inmune sino también en la etapa final, pues su potencia fungicida aumenta considerablemente al contactarse con los linfocitos T sensibles al antígeno fúngico. En estas células parece radicar la resistencia frente a este tipo de infecciones y así explicar la dicotomía inmunológica entre hipersensibilidad y protección o resistencia.

La mayoría de las evidencias aparentemente indican que los anticuerpos circulantes juegan un papel menor en las defensas contra los hongos; parece hacer excepción la limitación de la infección cutánea por *Candida* mediada por anticuerpos.

La detección de anticuerpos circulantes suele ser de utilidad en el diagnóstico de algunas micosis, e incluso son útiles elementos pronósticos al correlacionarse con la severidad del cuadro clínico.

Diversos factores plasmáticos pueden suprimir la respuesta linfocitaria a antígenos y mitógenos, habiéndose implicado a antígenos, complejos inmunes y anticuerpos incluyendo en ocasiones la producción de prostaglandinas con capacidad inmunosupresora. Aún se desconoce el significado clínico de esta regulación.

De la interacción hospedero-parásito y dependiendo de las características de ambos, puede originarse una serie de condiciones clínicas, que a nivel del pulmón pueden agruparse en:

- a) **Enfermedades infecciosas**, llamadas también **Micosis**; en ellas se produce una invasión directa del aparato respiratorio por estos organismos, ya sea en forma aguda o crónica. Ejemplo de este grupo son las infecciones por *Histoplasma*. Últimamente han adquirido mayor frecuencia las infecciones por agentes en general saprófitos pero que por inmunodeficiencias primarias o secundarias del hospedero puede llegar a producir enfermedades incluso sistémicas (por ejemplo, *Aspergilosis* invasiva y *Candidosis* sistémicas).
- b) **Reacciones alérgicas** producidas a nivel de diferentes zonas del aparato respiratorio, que se han sensibilizado con el contacto con el microorganismo o sus metabolitos, y que reaccionan con él en contactos posteriores (ejemplo: Asma bronquial, Alveolitis alérgica extrínsecas).
- c) **Reacciones tóxicas o Micotoxicosis** provocadas por productos tóxicos fúngicos producidos por esporas o hifas inhaladas (ejemplo: Estachibotrintoxicosis). Este grupo tiene pocos representantes demostrados en el ser humano.
- d) **Reacciones a cuerpo extraño**; por inhalación masiva de esporas que pueden producir efectos obstructivos en la vía aérea y permitir así el desarrollo de gérmenes distalmente (ejemplo: *Lycoperdonosis*).

Varios agentes fúngicos pueden llegar a producir enfermedades de más de uno de estos grupos; tal es el caso del género *Aspergillus* del cual en nuestro medio ya existe una experiencia no despre-

ciable. Este hongo es uno de los más comunes microorganismos encontrados en cualquier ambiente. Existen más de 180 especies y variedades en el género. Posee la ventaja ecológica de utilizar una gran variedad de sustratos simples y complejos como nutrientes.

Es su ubicuidad lo que determina la casi constante exposición del ser humano a sus productos. La forma más frecuente de penetración al hospedero es por vía inhalatoria.

Las especies más aisladas como agentes infectantes humanos han sido, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*.

Las formas clínicas más comunmente detectadas son:

- 1) La colonización de cavidades pulmonares pre-existentes (aspergiloma o aspergilosis, intracavitaria).
- 2) La infección con invasión tisular pulmonar o sistémica, en sujetos inmunocomprometidos (aspergilosis invasivo o sepsis aspergilar).
- 3) Las reacciones de hipersensibilidad a nivel bronquial (asma aspergilar) o a nivel alveolar en sujetos asmáticos (aspergilosis bronquial alérgica) o en forma de neumonitis (alveolitis alérgicas extrínsecas) en trabajadores expuestos masivamente a sus esporas.

La parasitación o colonización de cavidades preexistentes puede producirse en secuelas de múltiples patologías, de preferencia en nuestro medio las de origen tuberculoso sin que puedan excluirse, sarcoidosis excavada, abscesos pulmonares, quistes aéreos, bronquiectasias y cáncer.

El aspergiloma consiste básicamente en una masa relativamente esférica constituida por hifas, detritus amorfo, fibrina y ocasionalmente células inflamatorias.

El microambiente dentro de la cavidad determina el comportamiento a través del tiempo, con crecimiento del hongo, seguido por muerte e incluso calcificación focal.

La hemoptisis es el síntoma fundamental en la mayoría de los pacientes pudiendo en ocasiones llegar a ser fatal.

En general esta parasitación se presenta en sujetos no atópicos, pero se ha informado de casos asociados a aspergilosis bronquial alérgica.

Mayoritariamente estos pacientes demuestran en su suero gran cantidad de anticuerpos principalmente IgG e IgM, su hallazgo se utiliza como fuerte apoyo cuando existe una situación clínico radiológica sugerente.

La cirugía, parece en el momento actual ser el único procedimiento terapéutico de demostrada eficacia, pero algunas series publicadas han logrado demostrar cifras variables (10-15%) de remisión espontánea, por lo que la observación cuidadosa parece ser lo que prima en la decisión quirúrgica.

En sujetos atópicos, la inhalación de esporas de *Aspergillus* puede originar una obstrucción intermitente de la vía aérea llamada asma bronquial extrínseca.

Algunos asmáticos desarrollan una complicación descrita como infiltrados pulmonares cambiantes, acompañados de grandes eosinoflias sanguíneas y en secreciones. La causa demostrada más frecuentemente de esta alteración es una reacción de hipersensibilidad al *Aspergillus*, evidenciada por la presencia de IgE específica contra el hongo (serológica o cutáneamente comprobada).

Las esporas inhaladas crecen dentro de la vía aérea pero no invaden los tejidos vecinos, liberando posiblemente gran cantidad de antígeno y originando una reacción local de hipersensibilidad que daña la pared bronquial produciendo una bronquiectasia localizada.

Los corticoesteroides han demostrado ser eficaces medidas terapéuticas en Aspergilosis bronquial alérgica, posiblemente a través de disminución de la obstrucción bronquial y del fenómeno inflamatorio, si bien aquellos administrados profilácticamente por aerosol no han demostrado ser capaces de prevenir la aparición del cuadro.

Además de los criterios clínicos, algunos centros requieren de la existencia de elevación de la IgE total como criterio diagnóstico, señalando su utilidad para el seguimiento de estos pacientes, pues la activación policlonal de esta inmunoglobulina serviría de elemento pronóstico.

Las formas invasivas de este hongo sólo han aumentado en frecuencia últimamente, cuando agresivas terapéuticas antineoplásicas e inmunosupresoras han sido utilizadas pues el hospedero humano posee desde muy temprano, una resistencia natural contra este hongo.

Dada la inmunosupresión de base de estos pacientes, las técnicas serológicas de diagnóstico suelen ser de pobre rendimiento.

El pleomorfismo fúngico se constituye como una de las mayores dificultades para obtener antígenos estables y estandarizados no sólo con fines diagnósticos y terapéuticos sino también para llegar a conocer mejor esta interesante relación entre hongos y pulmón.

REFERENCIAS RECOMENDADAS

- 1.- Agarwal, N.U. (1981) An immunochemical method to measure atmospheric allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 68 : 194.
- 2.- Austwick, P.U.C. (1966). The role of spores in the allergies and mycosis of man and animals en "The fungus spore". Ed. MF. Madelin London.
- 3.- Chandler F.E. et al (1980). "Histopathology of mycotic diseases". Chicago year book Medical Publishers.
- 4.- Gravesen S. (1979). "Fungi as a cause of allergic diseases". *Allergy* 34 : 135.
- 5.- Aas W. et al. (1980) Immediate type hypersensitivity to common molds. *Allergy* 35 : 443.
- 6.- Salvaggio J. et al. (1981). Mold induced asthma. *J. of Allergy and Clinical Immunology* 68 : 327.