

Aspergilosis en senos paranasales y estructuras relacionadas secundaria a neutropenia por quimioterapia. Informe de dos casos

Mayor M.C. Froylán **Bautista-Cruz,*** Mayor M.C. Martha **Santiago-Torres,*** Mayor M.C. Manuel **Magallanes-Macié,*** Cor. M.C. Eusebio **Marbán-Arcos****

Hospital Central Militar. Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Ciudad de México

RESUMEN

Las infecciones fúngicas han cobrado mayor importancia clínica debido al creciente número de pacientes susceptibles de adquirirlas, como son los individuos inmunocomprometidos como resultado de infecciones (virus de la inmunodeficiencia humana VIH), malignidad (especialmente leucemia), quimioterapia y terapia inmunosupresora. En pacientes con aspergilosis invasiva y neutropenia son prioritarios la detección oportuna y tratamiento específico, debido a que la mortalidad excede al 80% aun con un tratamiento antifúngico agresivo. Esta presentación informa dos casos de aspergilosis en pacientes neutropénicos en el Hospital Central Militar y se mencionan las medidas esenciales en el diagnóstico y tratamiento.

*Aspergillosis in paranasal sinus and related structures secondary to neutropenia due to chemotherapy.
Report of two cases*

SUMMARY

Fungal infections have gained importance in clinical field due to an increase of patients susceptible to such disease resulting from HIV infections, cancer (especially leukemia), chemotherapy and immunosuppressant therapy. In patients with invasive aspergillosis and neutropenia, opportune detection and specific treatment are absolutely essential due to fact that the mortality rates exceeds 80% even with an aggressive antifungal treatment. This presentation reports two cases of aspergillosis in patients with neutropenia in the Military Central Hospital (Mexico City); essential measures for diagnosis and treatment will be mentioned.

Palabras clave: aspergilosis, neutropenia, amfotericina.

Key words: Aspergillosis, neutropenia, amphotericin.

Aspergilosis

El término “aspergilosis” se refiere a la enfermedad debida a alergia, colonización e invasión de tejidos por especies de *Aspergillus sp.*, frecuentemente por *A. fumigatus*, *A. terreus* o *A. niger*. Los organismos *Aspergillus sp.* son ubi-

cuos y la exposición de sus esporas es un evento frecuente, sin embargo, la enfermedad por invasión de tejidos como este hongo no es común y ocurre principalmente en estados de inmunosupresión.

Patogénesis

Los macrófagos alveolares son la primera línea de defensa contra las esporas de *Aspergillus sp.* inhaladas, las cuales alcanzan el alvéolo. Los macrófagos normalmente son capaces de matar las colonias, pero esto puede no ocurrir cuando existe un inóculo grande de hongos, una disfunción de los macrófagos o cuando el número de macrófagos está disminuido, como ocurre con ciclos de citotoxicidad por quimioterapia. En estas situaciones las colonias fúngicas empezarán a germinar y formarán hifas. Con la presencia de hifas, se indica un influjo de neutrófilos, secundario a la activación del complemento y a la producción de factores quimiotácticos de neutrófilos. Estos neutrófilos reclutados pueden alcanzar y dañar las

* Residente de Medicina Interna, Escuela Militar de Graduados de Sanidad y Hospital Central Militar

** Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Dra. Martha Santiago Torres

Departamento de Medicina Interna

Hospital Central Militar

Boulevard Ávila Camacho s/n. Lomas de Sotelo

C.P. 11250, México, D.F.

Recibido: Julio 20, 2001.

Aceptado: Septiembre 3, 2001.

hifas. Durante el crecimiento de hifas, el hongo produce varios metabolitos (proteasas, inhibidores de complemento, microtoxinas) que ayudan a evitar las defensas del huésped.

La aspergilosis invasiva está caracterizada por la progresión de la infección a través de los planos de tejidos: un marcador es la invasión vascular con el subsecuente infarto y necrosis de tejidos. Los componentes de superficie celular fúngicos se unen a componentes de la pared de los vasos y pueden causar isquemia e infarto a estructuras distales a las arterias invadidas.

Características clínicas

El espectro de la enfermedad causado por *Aspergillus sp.* incluye: a) aspergilosis no invasiva, colonización sinotraqueobronquial, aspergilosis alérgica, aspergiloma y aspergilosis bronquial obstructiva y b) aspergilosis invasiva con afección pulmonar, tales como bronconeumonía aguda, cavitación, afección extrapulmonar de senos paranasales, sistema nervioso central, piel, hueso y corazón. La aspergilosis invasiva se presenta generalmente como una infección aguda y progresiva, los síntomas y signos dependen del sitio anatómico afectado de inicio. La vía de entrada más frecuente es el tracto respiratorio, por lo que las manifestaciones más comunes de aspergilosis invasiva involucran pulmones, vías aéreas superiores y estructuras contiguas. La afectación pulmonar es la presentación más común de aspergilosis en los pacientes neutropénicos o infectados por VIH. Los síntomas comunes son dolor torácico, tos, hemoptisis y fiebre que no responde a antibióticos de amplio espectro y frecuentemente tampoco responden a anfotericina B, la cual es prescrita frecuentemente ante la persistencia del proceso febril. La radiografía de tórax puede ser normal o presentar lesiones nodulares e infiltrados patológicos. La tomografía puede mostrar lesiones en pacientes con radiografía de tórax normal. La infección se controla mejor con la terapia antifúngica y la recuperación de neutrófilos circulantes. En esta etapa el área afectada puede cavilarse y localizarse en una discretamente más pequeña. La infección puede diseminarse más allá del tracto respiratorio en pacientes que están inmunocomprometidos severamente, las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, signos de sepsis e infección del ojo y órganos abdominales.

La sinusitis por *Aspergillus* se manifiesta por congestión nasal, fiebre, dolor facial y periocular. Si la órbita se afecta, se presentan síntomas adicionales como visión borrosa, proptosis y quemosis.

Posteriormente puede extenderse al cerebro y los síntomas dependerán del sitio de inicio afectado y lo avanzado de la infección, son frecuentes los cambios en el estado mental, letargo y coma.

Diagnóstico

El diagnóstico de aspergilosis se fundamenta en el cuadro clínico de inicio y la demostración del hongo en especímenes de tejido obtenidos de los sitios sospechosos de infección.

Tratamiento

Tres aspectos son importantes para el tratamiento de la aspergilosis invasiva: la reversión de los factores o enfermedades de base predisponentes, tratamiento médico y tratamiento quirúrgico.

a) **La recuperación de la enfermedad de base predisponente:** la mayor frecuencia de aspergilosis invasiva se incrementa en los estados de inmunosupresión, usualmente neutropenia inducida por quimioterapia o administración de esteroides. En los pacientes neutropénicos la recuperación de la médula ósea es crítica para el control de aspergilosis. Teóricamente resulta atractiva la administración de factores estimulantes de colonias para incrementar la cuenta de leucocitos polimorfonucleares en pacientes neutropénicos, en la práctica clínica no se recomienda su uso en su forma habitual.

b) **Terapia médica:** la anfotericina B es la mejor droga antifúngica en pacientes con aspergilosis invasiva. La mejor experiencia ha sido con la anfotericina B convencional, pero la mortalidad es alta en los pacientes enfermos severamente: en pacientes con neutropenia y aspergilosis invasiva la mortalidad excede al 80% a pesar de un tratamiento antifúngico agresivo.

Anfotericina B intravenosa: se administra usualmente a dosis de 1 a 1.5 mg/kg por día. Aunque la dosis óptima y la duración de la anfotericina B no se han establecido adecuadamente, la frecuencia de recaídas son menores de 4% en los pacientes quienes reciben una dosis total de al menos 1.5 g. Se recomienda una dosis total de 1.5 a 2.5 g de anfotericina. En pacientes con afección del SNC se inicia la anfotericina B a dosis de 0.7 a 1.0 mg por kg por día. La toxicidad por anfotericina complica frecuentemente el tratamiento, la falla renal es la complicación más grave y la indicación más frecuente para su interrupción. Su mecanismo de acción es mediante su unión al ergosterol, altera la permeabilidad de la membrana celular del hongo, causando daño a los componentes celulares y subsecuente muerte celular. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la anfotericina. Sus efectos adversos más comunes son: fiebre, cefalea, mialgias, hipocalémia, hipomagnesemia, anorexia, anemia y nefrotoxicidad.

Fórmulas lipídicas: existen tres marcas de fórmulas lipídicas de anfotericina B: Abelcet (ABLC, complejo lipídico de anfotericina B), Anphotec (ABCD, dispersión coloidal de anfotericina B) y Ambisome (anfotericina liposomal). Las ventajas principales de las formulaciones lipídicas de anfotericina B son la capacidad para administrar grandes dosis de anfotericina B con efectos tóxicos mínimos. Todas las fórmulas lipídicas son menos nefrotoxicas que la anfotericina B convencional.

Abelcet o Ambisome: son administrados en dosis de 5 a 7.5 mg/kg por día, aunque la dosis puede ser incrementada si el paciente no presenta respuesta. Aunque la terapia inicial con las fórmulas lipídicas no se ha validado, son usadas principalmente por la alta mortalidad observada con anfotericina B. En los pacientes en los que una respuesta lenta al tratamiento pueda ser tolerada, la anfotericina B convencional es la droga de elec-

ción, y en aquellos en los que una falta de respuesta pueda tener consecuencias desastrosas se recomienda el inicio de altas dosis de anfotericina B en preparaciones lipídicas.

Itraconazol: en pacientes con aspergilosis invasiva no graves o aquellos estabilizados con anfotericina B, el itraconazol es útil y tiene la ventaja de ser una preparación oral a dosis de 400 mg/día. Requiere un pH gástrico ácido y su absorción es maximizada posterior a la ingesta de grasas.

Dos nuevas drogas derivadas de azoles, vericonazol y SCH 56592, se encuentran en investigación clínica, al parecer son más potentes que el itraconazol contra los filamentos fúngicos. Ambos disponibles en presentaciones orales y el vericonazol además en presentación intravenosa.

Duración del tratamiento: la duración total del tratamiento depende del sitio de infección inicial, de la enfermedad de base del paciente y de la respuesta al tratamiento. Una práctica común es iniciar con anfotericina B y una vez estabilizado el paciente se administra itraconazol. Las ventajas de esta modalidad son administración oral del itraconazol y la reducción de toxicidad comparada con el empleo de anfotericina B durante periodos largos.

c) Cirugía: puede ser útil para debridar tejido necrótico y tejido infectado en pacientes con aspergilosis invasiva severa. El debridamiento es requerido en el tratamiento de sinusitis por *Aspergillus*.

Caso clínico I

Paciente del sexo femenino de 54 años de edad, admitida en el Servicio de Inmunología el 15 de julio del 2000 por presentar un cuadro clínico de un mes de evolución a su ingreso caracterizado por ataque al estado general, fatiga y debilidad. Sufre caída de superficie con formación de hematoma en rodilla derecha que motivó su estudio inicial presentando como hallazgo a la exploración palidez severa

de tegumentos y soplo cardíaco, su estudio de biometría hemática demostró pancitopenia, linfocitosis relativa y neutropenia importante. Durante su primer día de encamado presentó un pico febril sin foco infeccioso aparente por lo que se administró antibioticoterapia empírica con una cefalosporina de tercera generación y un aminoglucósido remitiendo la fiebre.

Como parte del estudio integral de la pancitopenia se realizó aspirado de médula ósea que mostró hipercelularidad con predominio de blastos, los cuales morfológicamente correspondían a estirpe linfoide, con disminución de serie eritroide, mieloide y megacariocítica, datos que confirmaban la presencia de una leucemia linfoblástica aguda de tipo L-2 (cel. grandes y heterogéneas).

El día 21 de julio inicia tratamiento con quimioterapia con base en daunorubicina, vincristina. El día 27 de julio la paciente inicia con fiebre, dolor, hipertermia localizada, aumento de volumen en área periorbitaria izquierda y la exploración de la cavidad nasal mostró hipertrofia de cornetes y secreción blanquecina en la región basal izquierda. Sus estudios de laboratorio demostraban datos de aplasia y pancitopenia con anemia de 7.5 neutropenia grave de 100, plaquetopenia de 8,000. La paciente es aislada por la neutropenia e inmunosupresión y se agrega a la antibioticoterapia fluconazol y vancomicina. Se realiza tomografía computada el día 28 de julio del 2000 (*Figuras 1 y 2*) que reportó engrosamiento de la mucosa del antró maxilar izquierdo; celdillas etmoidales anteriores, medias y posteriores ocupadas y veladas; con la pared nasal lateral, la turbina media y tejidos periorbitarios con datos de inflamación. Lo anterior sugirió la presencia de una sinusitis derecha y celulitis periorbitaria. Se realizó nasofibroscopia confirmando lo anterior al demostrarse en el cornete medio izquierdo la presencia de actividad tumoral procedente del laberinto etmoidal y abundante zona de necrosis que se extendía hacia el techo y era



Figuras 1 y 2. TAC de senos paranasales del caso I, con engrosamiento de la mucosa del antró maxilar izquierdo; celdillas etmoidales anteriores, medias y posteriores ocupadas y veladas; con la pared nasal lateral, la turbina media y tejidos periorbitarios con datos de inflamación.



Figuras 3 y 4. TAC de senos paranasales del caso I, después del tratamiento con anfotericina B.

dolorosa a la palpación. Se tomaron muestras para cultivos de hongos y bacterias.

La sospecha de un proceso micótico sobreagregado en un paciente neutropénico indicó la administración de anfotericina B a dosis de 1 mg por kilogramo al día.

El informe histopatológico así como los cultivos demostraron presencia de hifas de *Aspergillus fumigatus*.

Después de 30 días de tratamiento con anfotericina B, la paciente evolucionó de manera satisfactoria con disminución progresiva del dolor y la inflamación periorbitaria, disminución del tamaño de las lesiones intranasales demostradas por exploración nasofibroscópica y por tomografía computada (*Figuras 3 y 4*) y negatividad de los cultivos de pared nasal y de cornetes.

Imagen

Figuras 1 y 2. Corte axial donde se observa engrosamiento de la mucosa con perforación de la pared medial del antró izquierdo y cambios inflamatorios de los tejidos blandos de la hemicara izquierda. En las *figuras 3 y 4* se observa un corte axial dos meses después de aspecto casi normal donde persiste la perforación, con discreta tumefacción de tejidos blandos.

Caso clínico II

Paciente masculino de 43 años admitido el 13 de junio en la sala de inmunología por un padecimiento de dos semanas de evolución a su ingreso, caracterizado por astenia, adinamia, fatiga y debilidad, se toman estudios dada la sintomatología encontrándose bicitopenia con anemia de 6.5 y plaquetas de 14,000, es referido a este nosocomio donde los estudios iniciales confirman la bicitopenia; ante la sospecha de falla medular, se realiza aspirado de médula ósea el cual demostró la presencia de anemia refractaria con exceso de

blastos, por lo que el día 26 de junio se inició tratamiento con quimioterapia con base en citarabina y doxirrubicina. El día 7 de julio presentó datos de aplasia secundaria a quimioterapia y sepsis por *Streptococcus epidermidis*, siendo manejado con vancomicina, cefepime, clindamicina y fluconazol con buena respuesta clínica. Se da quimioterapia de consolidación el día 7 de agosto evolucionando a la aplasia. El día 23 de agosto inició con febrícula, cefalea frontal, odinofagia, disfagia con deterioro progresivo de sus condiciones generales. Con fiebre persistente y pobre respuesta al tratamiento antibiótico establecido. Dada la sintomatología localizada y ante la sospecha de infección de senos paranasales por hongos (*Figuras 5 y 6*), se inició tratamiento empírico con anfotericina B a dosis de 1 mg por kilogramo y por día y se realizó tomografía axial computada que confirmó la afectación de senos paranasales con datos de inflamación de la mucosa. Se valoró mediante nasofibroscopia encontrándose áreas de necrosis y costras negras con afección principal del cornete inferior izquierdo de donde se tomaron muestras para estudio; el informe histopatológico fue de aspergilosis nasal y el resultado del cultivo positivo a *Aspergillus fumigatus*.

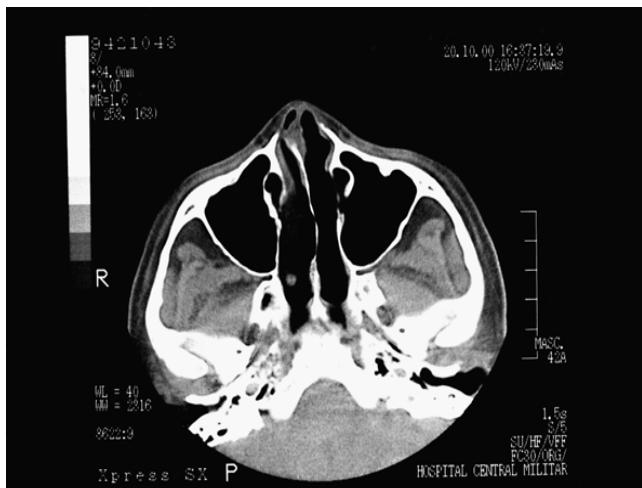
Después de 60 días de tratamiento con anfotericina B, el paciente ha evolucionado satisfactoriamente, mostrando desaparición de las lesiones necróticas en cavidad nasal demostradas por nasofibroscopia, negatividad de los cultivos de las muestras tomadas en los cornetes y pared nasal, así como remisión de la enfermedad por tomografía (*Figuras 7 y 8*).

Imagen

Figuras 5 y 6. Corte axial a nivel de los senos maxilares que muestra moderado engrosamiento de la mucosa del antró izquierdo y tumefacción de los tejidos blandos faciales ipsilaterales. En las *figuras 7 y 8* se observa un corte axial al mismo nivel dos meses después, con antros aereados y tejidos blandos de grosor normal, mejoría tomográfica.



Figuras 5 y 6. TAC de senos paranasales del caso II con inflamación de la mucosa del antro maxilar izquierdo.



Figuras 7 y 8. TAC de senos paranasales del caso II posterior al tratamiento con anfotericina B.

Discusión

El pronóstico de los pacientes con leucemia y linfoma han mejorado en la última década debido al mejor control de los eventos hemorrágicos, de los procesos infecciosos relacionados y al uso de quimioterapia agresiva; sin embargo, el resultado de este tipo de atención ha dado como consecuencia un mayor riesgo de procesos infecciosos que se suman a los defectos propios de la enfermedad subyacente.

Las infecciones son una causa frecuente de muerte y aún lo son más de mortalidad en los pacientes con una amplia variedad de neoplasias.

Actualmente las infecciones fúngicas han tenido mayor relevancia debido al incremento del número de pacientes susceptibles de adquirirlas, especialmente en aquellos que por alguna circunstancia se encuentran en un estado de inmunocompromiso, que, como en los casos descritos, obede-

cían a los efectos colaterales de la quimioterapia a dosis estándar para las neoplasias hematológicas.

Dadas las características fisiopatogénicas del hongo *Aspergillus*, cuyos componentes de la superficie celular se unen a la pared de los vasos sanguíneos que ocasionan zonas isquémicas y de infarto con la subsecuente necrosis de tejidos distales, es menester tener en consideración el resultado catastrófico del proceso fúngico, si éste no se detecta a tiempo.

Especial mención merecen los pacientes que han sido sometidos a ciclos de quimioterapia, los cuales desarrollan datos de citotoxicidad con el subsiguiente deterioro de la inmunidad humoral y celular, lo cual favorece la instalación del proceso fúngico.

La presencia de signos clínicos de congestión nasal, fiebre más de siete días, tos seca, epistaxis, ronquera, dolor faríngeo con predominio periocular debe sugerir al clínico

de manera inmediata afectación sinusal en este tipo de pacientes, descartándose de manera juiciosa todos los procesos que pudieran afectar el área, sin omitir, claro está, la sospecha de un proceso fúngico, lo cual determina la realización de estudios de imagen y cultivos correspondientes a fin de confirmar el diagnóstico.

Todas las características del padecimiento de base del paciente, así como de la terapéutica con quimioterapia, no es posible, de primera instancia, interrumpir el factor pre-disponente, por lo que el éxito en el tratamiento del proceso fúngico yace en la detección del cuadro clínico de manera oportuna como la instalación de una terapéutica agresiva con antifúngicos, que si bien tienen efectos colaterales importantes, los beneficios sobrepasan los riesgos, por lo que no se debe dudar en la administración de los mismos.

Debido al tiempo prolongado del tratamiento antifúngico, se debe vigilar de manera estrecha la aparición de efectos colaterales graves que determinen el retiro del mismo o su continuación de acuerdo con la evolución clínica del paciente utilizando para ello fórmulas lipídicas de anfotericina B que tienen menor toxicidad que la anfotericina convencional.

Referencias

1. Halan M, Sudar. Clinical features and diagnosis of invasive aspergillosis. Jun 26, 1998; 9/19/00.
2. Alan M, Sugar. Treatment of invasive aspergillosis. Dec 15, 1998; 9/20/00.
3. Charles Lacy. RPh, PharmD. Amphotericin B (convencional): Drug information. Jan 12, 2000; 9/20/00.
4. Charles Lacy. RPh, PharmD. Amphotericin B (loposomal): Drug information. Jan 12, 2000; 9/20/00.
5. Dennis Caillot, David Dennig. Aspergillus/Aspergillosis Website/Neutropenia. Oct 1998; 10/13/00.
6. Dahniya MH. Appearances of paranasal fungal sinusitis on computed tomography. Br J Radiol 1998; 71(843): 340-4.
7. Kauffman CCA. Opportunistic fungal infections: Filamentous fungi and cryptococcosis; Geriatrics 1997; 52(10): 40-2, 47-9.
8. Denning DW, Tucker RM. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. Am J Med 1989; 86: 791-800.
9. Bonnie P, Cham. Neutropenia. Conn's Current Therapy 2000. Robert E. Rakel, W.B. Sounders company. Printed U.S.A. p. 381-3.
10. Myriam M. Lipovsky. Opportunistic fungi. Infectious diseases. Donald Armstrong, Jonathan Cohen. Vol. 2. Mosby. Harcourt publishers. Ltd 1999; 26.1-26.9.
11. Mcill TJ, Simpson G, Healy Gb. Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: A new clinical entity. Laringoscope 1980; 90: 748-54.
12. Landoy Z, Rotstein C, Sheld D. Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses in neutropenic patients in neutropenic patients at an oncology center. Head Neck Surg 1985; 83-90.
13. Martino P, Raceah R, Gentile G, Venditti M, Girmenia C, Mandelli F. Aspergillus colonization of the nose and pulmonary aspergillosis in neutropenic patients: A retrospective study. Haematology 1989; 79: 263-5.
14. Talbot GH, Huang A, Provencher M. Invasive aspergillus rhinosinusitis in patients with acute leukemia. Rev Infect Dis 1991; 13: 219-22.