

11227



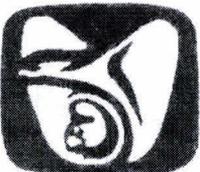
# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**ASPERGILLOSIS INVASIVA: INFECCIÓN OPORTUNISTA EN  
EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO.  
PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
**ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**  
P R E S E N T A:  
**DRA. MAGALLY ARCOS ZAMORA**

ASESORA DE TESIS:  
DRA. LETICIA PÉREZ SALEME



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE  
EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI IMSS**



**DR. JOSE HALABE CHEREM  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
MEDICINA INTERNA DEL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI IMSS**



DELEGACION 3 SUROESTE D.F.  
C.M.N. SIGLO XXI  
IMSS HOSP. DE ESPECIALIDADES  
**RECIBIDO**  
27 SEP 2004  
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

**DRA. LETICIA M. PÉREZ SALEME  
MEDICO INTERNISTA E INFECTOLOGO  
ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI IMSS**

**A MI FAMILIA POR EL AMOR , LA CONFIANZA  
Y EL APOYO QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO**

**A MIS MAESTROS POR SU DEDICACIÓN Y ENSEÑANZA**

**A MI FAMILIA POR EL AMOR , LA CONFIANZA  
Y EL APOYO QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO**

**A MIS MAESTROS POR SU DEDICACIÓN Y ENSEÑANZA**

**A MI AMOR POR TU CARIÑO, APOYO Y PACIENCIA**

**ASPERGILOSIS INVASIVA: INFECCIÓN OPORTUNISTA EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO; PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

**Magally Arcos - Zamora, Leticia M. Pérez-Saleme.**

**RESUMEN CLINICO:**

Hombre de 36 años:

Antecedentes de importancia:

- Empleado de aerolínea con exposición laboral a mielotóxicos, durante 15 años aproximadamente, tipo solventes y combustibles.
- Diabético de 6 años de diagnóstico en control con hipoglicemiantes orales: glibenclamida 5 mg c/ 8 horas.
- Internamiento en su Hospital General de Zona por desequilibrio hidro-electrolítico, encontrándose pancitopenia por lo que fue referido a esta Institución (Hosp. De Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI).

A su ingreso con sintomatología caracterizada por astenia, adinamia, fiebre de 39°C de manera intermitente y pérdida de peso de 6 kg, refiriendo 2 meses de evolución. A la exploración física palidez generalizada, presencia de úlceras orales y taquicardia.

Los estudios paraclínicos a su ingreso con pancitopenia: anemia, leucopenia neutropenia severa y trombocitopenia.

Se realizó aspirado de médula ósea reportando infiltración del 100% de blastos linfoides. Con diagnóstico presuncional de Leucemia Linfoblástica L2.

Inició terapia transfusional con concentrado eritrocitario, aféresis, terapia antibiótica por proceso infeccioso de vías aéreas superiores, cumpliendo esquema antibiótico durante 7 días con cefalosporina (Cefotaxima 1 gr c/8 horas) remitiendo proceso infeccioso.

Al séptimo día posterior a su ingreso, y habiendo descartado proceso infeccioso, se inicia quimioterapia OPAL:

- Vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup>sc
- Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>sc
- Daunorrubisina 45 mg/m<sup>2</sup>sc
- L-Asparginasa 7000 US/ mg/m<sup>2</sup>sc

Así como quimioterapia intratecal por evidencia de infiltración a SNC:

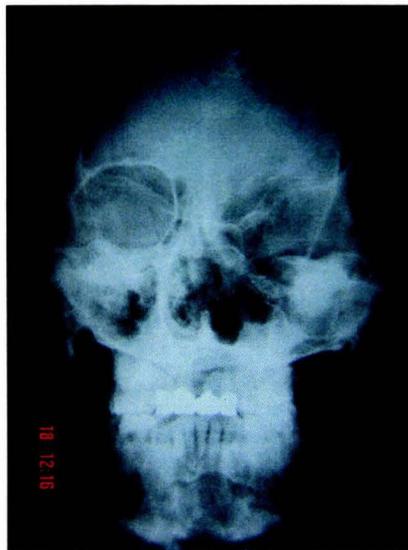
**Tabla 1.** Biometría hemática al momento de iniciar tratamiento quimioterápico con neutropenia grave:

Hemoglobina	8.2 gr/dL
Hematocrito	23.6 %
Leucocitos	5000
Neutrofilos totales	250
Blastos	28%
Linfocitos	63%
Plaquetas	115 000
DHL	253

En el día 14 de su internamiento, cumpliendo 7 días de quimioterapia refiere dolor ocular y facial intenso con aumento de volumen periorbitario, presentando a la exploración física desepitelización corneal, a la rinoscopia anterior septum anfractuoso y la presencia de costras necróticas en cornete medio así como algunos micelios.

**PARACLINICOS:**

- RX de Senos paranasales: Aumento de densidad en seno maxilar derecho.
- TAC reportando aumento de densidad en senos maxilares así como en región periorbitaria, con probable afección ocular derecha.



**Figura 1:** RX durante cuadro clínico.

Realizando legrado de senos paranasales e impronta reportando al examen histopatológico presencia de tejido necrótico con hifas de ***Aspergillus spp.***, Iniciando tratamiento antimicótico con Anfotericina B a dosis de 1 mg / Kg (Día 20 de internamiento).

Ameritando antrectomía maxilar (Día 21 de internamiento) y 6 días después eventración de ojo derecho por parte del servicio de oftalmología, con ampliación sublabial + Denker derecho por parte del servicio de otorrinolaringología.



**Figura 2 y 3:** Radiografías posterior a tratamiento quirúrgico.

Como se mencionó anteriormente recibió tratamiento con anfotericina B iniciando con dosis de 1 mg/Kg, con el objetivo de llegar a una dosis acumulada de 2.5 gr sin embargo se disminuyó dosis por elevación de azoados y posteriormente interrupción por persistencia de hiperazoemia con una dosis de 500 mg, sustituyendo tratamiento con itraconazol 200 mg c/12 horas vía oral.

Fue egresado 2 meses posteriores a su ingreso, y programado para nuevo internamiento y reinicio de quimioterapia, evolucionó a la mejoría con remisión completa del padecimiento hematológico, sin embargo presentó recaída del mismo 13 meses después, sin respuesta favorable a nuevo ciclo de quimioterapia por lo que actualmente se encuentra en tratamiento hematológico paliativo.

#### DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

Leucemia Linfoblástica L1 pre B temprana calla negativo (por inmunofenotipo) +  
Infección oportunista asociada a inmunosupresión severa.

#### DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO:

Aspergilosis invasiva a senos maxilares y globo ocular.

## DISCUSION:

El paciente mencionado en el presente caso tenía factores de riesgo muy importantes para el desarrollo de infecciones oportunistas, en este caso se trato de una aspergillosis invasiva en seno maxilar derecho y cavidad orbitaria:

**Tabla 2:** Factores predisponentes para sinusitis por *Aspergillus spp.*

Factor
SIDA avanzado < 50 CD4 / mm3
Neutropenia
Sinusitis u otitis crónica
Uso de antibióticos de amplio espectro
Uso de corticoesteroides
Quimioterapia antineoplásica

De: Mylonakis: Medicine (Baltimore), Volume 76(4). July 1997.249-255

El diagnóstico de aspergillosis invasiva a seno maxilar derecho y cavidad orbitaria ipsilateral se llevó a cabo tomando en cuenta la historia clínica del paciente: Historia de neutropenia por padecimiento de base así como de inmunosupresión severa por tratamiento quimioterápico sistémico e intratecal, por la exploración física: edema maxilar y periorbitario, hallazgos encontrados en la rinoscopia, así como estudios paraclínicos radiografía, tomografía y el estudio histopatológico.

## **ASPERGILOSIS INVASIVA:**

La aspergilosis invasiva se considera una catástrofe infecciosa que por lo general se presenta en el contexto de algún padecimiento que compromete la inmunidad celular ya que se trata de un microorganismo intracelular. Como se comentó anteriormente los factores de riesgo mas comúnmente asociados son infección por VIH en SIDA avanzado, pacientes con neutropenia grave, uso crónico de antibióticos de amplio espectro, esteroides o quimioterápicos, pacientes transplantados, con disfunción de macrófagos e inmunodeficiencias adquiridas o congénitas.

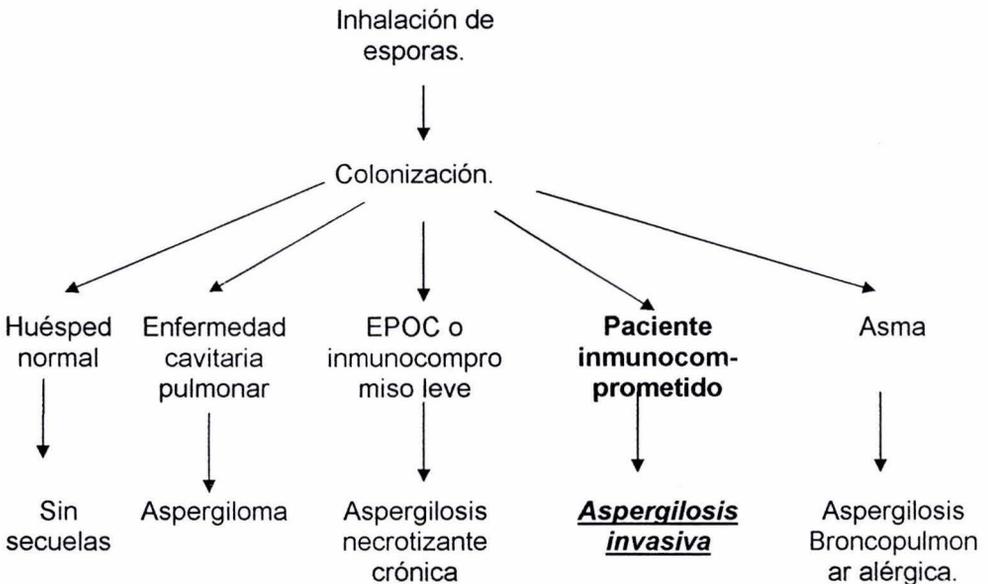
Las especies de *Aspergillus* son saprofitos encontrados alrededor del mundo, las especies comúnmente reportadas son *Aspergillus fumigatus* y en segundo lugar *Aspergillus flavus*. Otras especies reportadas incluyen *Aspergillus amstelodami*, *Aspergillus avenaceus*, *Aspergillus candidus*, *Aspergillus carneus*, *Aspergillus caesillus*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus granulatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus quadrilineatus*, *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus sydowii*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus ustus* y *Aspergillus versicolor*.

La primoinfección generalmente es por la inhalación de esporas, el organismo se desarrolla mejor a una temperatura de 37°C, las esporas son fácilmente inhaladas y depositada en el tracto respiratorio produciendo gran variedad de síndromes clínicos respiratorios, sin embargo hay otros sitios de primoinfección como son las lesiones cutáneas, las heridas quirúrgicas, los oídos y la cornea, la infección se localiza en el sitio de la primoinfección y puede quedar localizada a éste, o bien

diseminarse por contigüidad o invasión vascular generalizando la infección y afectando más de un órgano.

Los pulmones y en general las vías respiratorias altas son el sitio más frecuente de infección primaria. El sistema nervioso central es uno de los sitios de mayor importancia para la infección secundaria pudiéndose manifestar como abscesos ya sea simple o múltiples, meningitis, abscesos epidurales o hemorragia subaracnoidea. Así mismo, se puede ver afección ósea ya sea por extensión directa, trauma o por vía hematogena siendo mas común en presencia de enfermedades granulomatosas crónicas. Otras formas en las que se ha descrito la aspergilosis invasiva es sinusitis por aspergilosis, aspergilosis cutánea, endocarditis, abscesos renales, Aspergilosis hepatocelular.

**Figura 3:** Síndromes clínicos relacionados con *Aspergillus spp.*



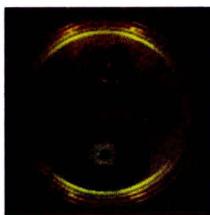
**De:** Soubani: Chest, Volume 121(6).June 2002.1988-1999

## DIAGNÓSTICO:

El standard de oro para el diagnóstico es a través del cultivo y el estudio histopatológico, las tinciones que mejor detectan ***Aspergillus spp.*** son la tinción de plata de Gomori-methenamine y ácido peryodico de Schiff. Los cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo y aspirado de medula ósea raramente reportan la presencia de este saprofito. El estudio de imagen que más colabora con el diagnóstico es la tomografía o Resonancia magnética otorgando el beneficio de valorar mejor la extensión de la infección, así como de la posible afección ósea o de sistema nervioso central estas características hacen que estos estudios sean el primer paso en la evaluación de la severidad y extensión de la enfermedad.

No se ha establecido valor para los exámenes serológicos, El uso de técnicas de biología molecular por ejemplo PCR se ha utilizado con fines de investigación reportando tanto falsos negativos como falsos positivos.

***Aspergillus spp.*** recuperado de cultivos del tracto respiratorio (esputo y secreción nasal), frecuentemente son resultado de colonización en el paciente inmunocompetente pero pueden indicar enfermedad invasiva en el paciente inmunocomprometido. El valor predictivo positivo puede ser tan alto de hasta en 80 a 90% en pacientes portadores de leucemia o post transplantados de medula ósea, sin embargo el diagnóstico definitivo debe mostrar invasión en el estudio histopatológico, en caso contrario sólo será considerado colonización.



**Figura 4:** Cultivo con ***Aspergillus spp.***

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

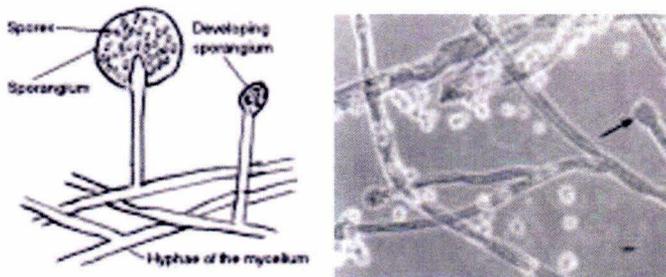
El diagnóstico diferencial es principalmente con la mucormicosis (Zigomicosis) y se realiza por examen microscópico-morfológico de las hifas.

Las hifas de ***Aspergillus spp.*** Son tabicadas dicotomizadas y en ángulo agudo.



**Figura 5:** Hifas de *Aspergillus spp.*

Las Hifas de los zigomicetos son anchas, no tabicadas, en forma de cintas y ramificadas en ángulo recto.



**Figura 6:** Hifas de Zigomicetos

## TRATAMIENTO:

La velocidad de progresión de esta infección se basa en la rapidez con la que se desarrolla *Aspergillus spp.* por su tendencia a invadir vasos sanguíneos, así como el daño a las defensas del huésped. Es por esto que el pronóstico depende de un diagnóstico oportuno, de la instalación temprana de un tratamiento antimicótico agresivo y eficaz, la debridación quirúrgica extensa de la lesión micótica y un incremento en el número de neutrófilos.

Los fármacos antimicóticos disponibles actualmente para el tratamiento de aspergilosis incluyen a la anfotericina B e Itraconazol.

Se han aprobado tres nuevas formulas lípidicas de anfotericina B:

Complejo lipidito de anfotericina B (ABCL)

Anfotericina B Colestiril sulfato (ABCD)

Anfotericina B liposomal (L-amB)

Las cuales ofrecen varias ventajas en comparación con la anfotericina tradicional con la única desventaja relacionada al costo elevado de las fórmulas lípidicas.

### **Ventajas de las nuevas formulas lípidicas de anfotericina B:**

Alta concentración en órganos reticuloendoteliales (pulmón, bazo, hígado)

Disminución de los efectos colaterales asociados a infusión

Disminución de nefrotoxicidad

**Tabla3:** Ventajas de Anfotericina B lipídica.

Se recomienda que los fármacos utilizados para infección invasiva se administran a dosis pico recomendadas: Por ejemplo, 1 a 1.5 mg/Kg/día de anfotericina B,  $\geq 5$  mg/kg/día de fórmula lipídica de anfotericina, la cual se utilizara en caso de intolerancia, nefrotoxicidad o falla a la anfotericina tradicional. Y  $\geq 400$  mg/día de Itraconazol.

Se encuentran en investigación otras clases de triazoles entre los que se mencionan voriconazol y SCH 56592 (posaconazole), tiene actividad contra **Aspergillus spp.** y se encuentran actualmente en fase II ó III en ensayos clínicos. Así como nistatina en complejo lipídico (IV), otros triazoles orales BMS-207147 (ravuconazole) se encuentran también en fases tempranas de investigación.

Concomitante con el tratamiento farmacológico se encuentra el tratamiento quirúrgico. La biopsia para el diagnóstico definitivo, así como la excisión de la lesión fúngica (lesión pulmonar, ósea, piel, enf. senomaxilar, endocardicas, en sistema nervioso central, etc...) se relacionan con un mejor pronóstico.

La terapia profiláctica antimicótica no se ha establecido de rutina, sin embargo puede ser considerada en pacientes en trasplante de medula osea, o en aquellos que tiene el antecedente de aspergilosis invasiva y que deben continuar su tratamiento quimioterapico.

En cuanto a la mortalidad se menciona del 50 al 60% cuando ocurre infección por **Aspergillus spp.** en el momento del tratamiento quimioterapico y podría incrementarse hasta el 90% en paciente con trasplante de medula ósea. En paciente con involucro del SNC se asocia a una mortalidad de más del 90%.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Mylonakis, Eleftherios Md, Phd; Rich, Josiah Md, Mph; Skolnik, Paul R. Md; De Orchis, Douglas F. Md; Flanigan, Timothy Md Invasive Aspergillus Sinusitis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection: Report of 2 Cases and Review. *Medicine*. 76(4):249-255, July 1997.
2. David A. Stevens, Virginia L. Kan, Marc A. Judson, Vicki A. Morrison, Stephen Dummer, David W. Denning, John E. Bennet Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30:696-709.
3. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 14 (Suppl 1): S43-53, 1992
4. De Carpentier JP, Ramamurthy L, Denning DW, Taylor PH. An algorithmic approach to Aspergillus sinusitis. *J Laryngol Otol* 108: 314-18, 1994.
5. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: Review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 12: 1027-34, 1990.
6. Hall PJ, Farrior JB. Aspergillus mastoiditis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 108: 167-70, 1993

7. Hospenthal DR, Byrd JC, Weiss RB. Successful treatment of invasive aspergillosis complicating prolonged treatment-related neutropenia in acute myelogenous leukemia with amphotericin B lipid complex. *Med Pediatr Oncol* 25: 119-22, 1995
8. Holliday RA. Manifestations of AIDS in the oromaxillofacial region. The role of imaging. *Radiol Clin North Am* 31: 45-60, 1993.
9. Teh W, Matti BS, Marisiddaih H, Minamoto GY. Aspergillus sinusitis in patients with AIDS: Report of three cases and review. *Clin Infect Dis* 21: 529-35, 1995
10. Yousem DM. Imaging of the sinonasal inflammatory disease. *Radiology* 188: 303-14, 1993.
11. Soubani, Ayman O. MD; Chandrasekar, Pranatharthi H. MD. The Clinical Spectrum of Pulmonary Aspergillosis. *CHEST* 121(6):1988-1999, 2002.