

La importancia de mirar a los ojos de nuestros pacientes: a propósito de un caso de sinusitis fúngica invasiva

Emma Calatayud Aristoy¹, Eva Gavela Martínez¹, Mara Albert², Enrique España-Gregori³, María Encarnación Martí-Ibor⁴, Julia Kanter¹, Sonia Baldoví¹, Ana Isabel Ávila Bernabeu¹, José Francisco Crespo Albiach¹, Mercedes González-Moya¹, Sandra Beltrán Catalán¹, María Montesa¹, Luis Manuel Pallardó Mateu¹, Asunción Sancho Calabuig¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

²Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

³Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2021;13(1):90-94

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La sinusitis fúngica invasiva es una patología infrecuente, pero extremadamente grave por su elevada mortalidad. Puede presentarse en cualquier momento tras el trasplante renal, especialmente en pacientes de edad avanzada y diabéticos. Presentamos el caso de un paciente trasplantado renal que desarrolló sinusitis fúngica invasiva tras recibir pulsos de esteroides con una presentación clínica atípica derivada de la expansión de la infección a la órbita. La clave del diagnóstico y la elección del tratamiento antifúngico se basaron en las pruebas de diagnóstico por la imagen y la obtención de biopsias de la mucosa sinusal para su estudio anatomopatológico y microbiológico. El tratamiento quirúrgico agresivo y el uso combinado de antifúngicos junto con la reducción de la inmunosupresión permitieron controlar el cuadro infeccioso y evitar un desenlace mortal.

Palabras clave: Sinusitis aguda fúngica invasiva. Aspergilosis invasiva. Trasplante renal

INTRODUCCIÓN

Las infecciones, la enfermedad cardiovascular y las neoplasias son las principales causas de morbimortalidad en los pacientes receptores de un trasplante renal¹. Las infecciones fúngicas representan el 5% de las infecciones en estos pacientes². Los hongos responsables más frecuentes son *Candida* spp y *Aspergillus* spp³. La aspergilosis invasiva tiene una menor incidencia en los trasplantados renales que en otros trasplantes de órgano sólido (TOS) (0,7-4%), pero la mortalidad asociada continúa siendo muy elevada (67-75%)⁴. La presentación más habitual es la pul-

monar, aunque se ha observado la forma sinusal con mayor frecuencia en trasplantados renales, en comparación con otros TOS, como el hígado o el pulmón⁵.

Presentamos el caso de un paciente trasplantado renal que desarrolló un cuadro orbitosinusal fúngico invasivo tras la intensificación de su tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, a los 2 años y medio después del trasplante.

CASO CLÍNICO

Varón de 72 años con antecedentes de diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica de etiología no filiada. El paciente precisó terapia sustitutiva renal con hemodiálisis periódica durante 26 meses, al cabo de los cuales recibió un trasplante renal de donante cadáver en asistolia controlada. Recibió terapia de inducción con 2 dosis de timoglobulina (dosis total: 200 mg) y de mantenimiento con tacrolímus, micofenolato de mofetilo y prednisona. La función renal se estabilizó en una creatinina sérica en torno a 1,8 mg/dl (filtrado

Correspondencia: Emma Calatayud

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Doctor Peset.

C/ Gaspar Aguilar, 90, 46017 Valencia.

emmacalatayud@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

glomerular estimado de 34 ml/min según el cálculo del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y sin proteinuria. En cuanto a las complicaciones postrasplante, presentó reactivación tardía de citomegalovirus (CMV) tras finalizar profilaxis de 3 meses con valganciclovir y requirió exéresis de varios carcinomas cutáneos no melanoma ya desde el primer año postrasplante. A los 36 meses del trasplante se objetivó microhematuria, por lo que se realizó biopsia del injerto renal con diagnóstico de nefropatía por inmunoglobulina A (IgA). Ante estos hallazgos, se decidió incrementar la dosis de micofenolato de mofetilo y se administraron pulsos de 6-metilprednisolona (dosis total: 1.500 mg) para posteriormente continuar con pauta descendente de prednisona oral hasta dosis de mantenimiento de 10 mg/día. A los 14 días de finalizar el tratamiento con pulsos de esteroides, el paciente presentó estomatitis grave que precisó hospitalización en relación con nueva reactivación del CMV. Pocos días después del alta hospitalaria, el paciente refirió en consulta hipoestesia en hemicara derecha con molestias oculares y proptosis del ojo derecho. En la exploración clínica destacaba hipertropía del ojo derecho con proptosis y quemosis inferior, junto con marcada limitación en la mirada a la supraducción y ligeramente a la aducción (fig. 1). La tomografía computarizada (TC) de órbita reveló engrosamiento del músculo recto inferior derecho y reabsorción de la pared superoanterior del seno maxilar derecho junto con ocupación parcial del seno maxilar y celdillas etmoidales derechas, todo ello compatible

con un proceso infeccioso-inflamatorio (fig. 2). Se solicitó estudio analítico completo (analítica básica, reactantes de fase aguda, hormonas tiroideas, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, carga viral de CMV, niveles plasmáticos de tacrolímus y hemocultivos; tabla 1).

Ante la alta sospecha clínica de mucormicosis, se inició tratamiento con anfotericina B liposomal a dosis 5 mg/kg y se redujo la inmunosupresión (se suspendió el micofenolato de mofetilo, se disminuyó la dosis de tacrolímus con nuevos niveles objetivo entre 3 y 4 ng/ml y se redujo la prednisona de 10 a 7,5 mg al día). Se llevó a cabo de forma preferente una biopsia endoscópica a través de la fosa nasal derecha, se desbridó el tejido necrótico observado en el seno maxilar y se retiraron los fragmentos óseos desprendidos del suelo de la órbita. Las muestras de la mucosa del seno se remitieron a Anatomía Patológica (AP) y Microbiología. Además, se solicitó β -D-glucano en suero, que fue negativo en 2 ocasiones. El estudio de AP con la tinción de PAS reveló formas compatibles con un hongo filamentoso (fig. 3). A los 6 días de haber realizado desbridamiento quirúrgico y de haber iniciado terapia antifúngica, en la resonancia magnética (RM) de control, se observó progresión de la afectación orbitaria. Por ello se decidió exenteración orbitaria y etmoidectomía posterior derecha de urgencia, junto con nueva toma de muestras. El cultivo microbiológico confirmó el crecimiento de *Aspergillus fumigatus*, por lo que se añadió un segundo anti-

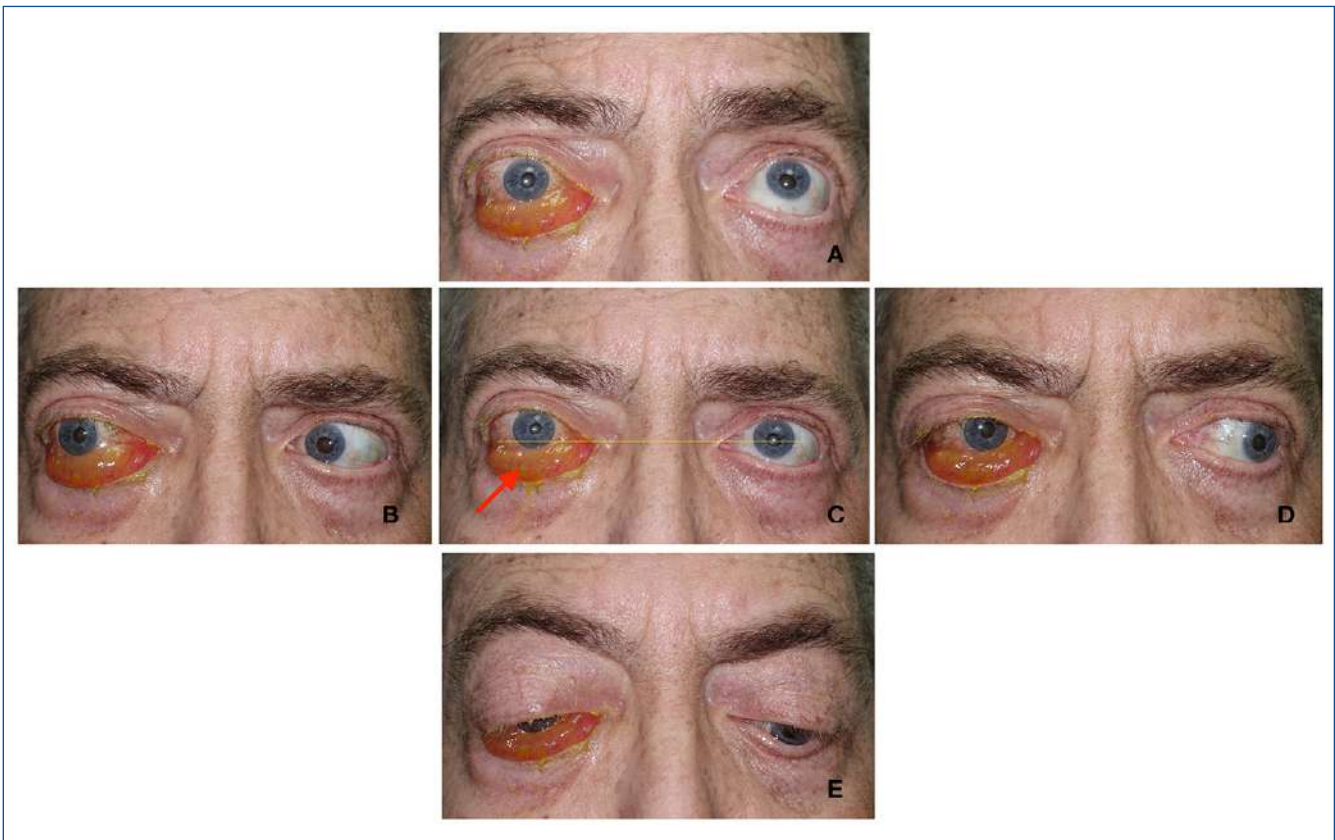


Figura 1. Fotografías clínicas del paciente (A-E) que muestran marcada limitación a la supraducción derecha (A) junto con moderada quemosis inferior (C: flecha roja) y distopia ocular vertical (C: línea amarilla).

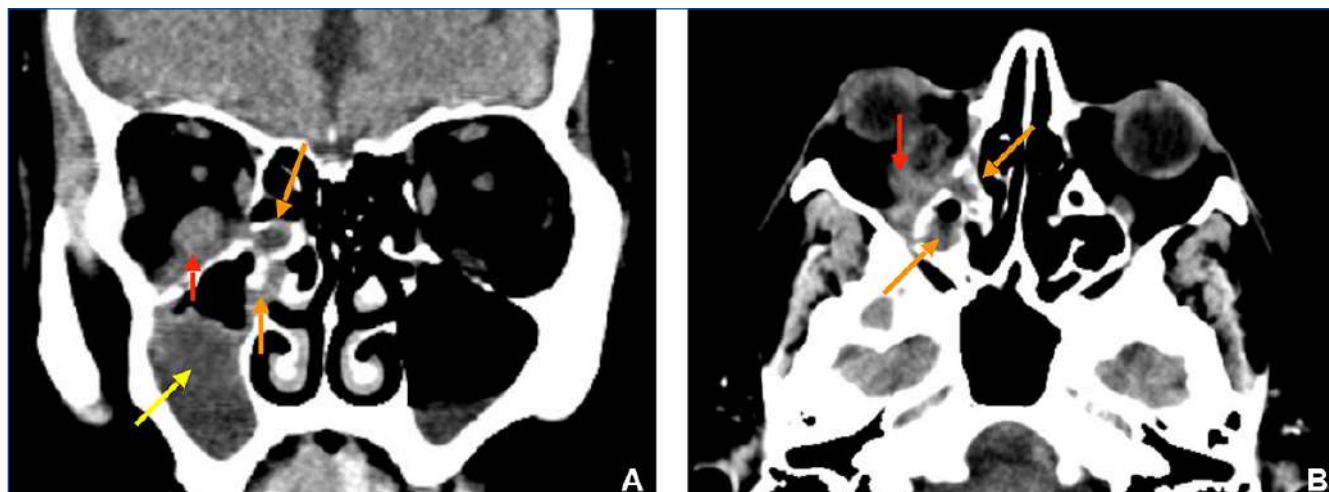


Figura 2. Imagen de la TC orbitaria coronal (A) y axial (B) del paciente, donde se observa ocupación de seno maxilar (flecha amarilla) y celdillas etmoidales derechas (flechas naranjas) junto con engrosamiento del músculo recto inferior derecho (flecha roja).

Tabla 1. Parámetros analíticos

	Resultado en el momento del ingreso (valores de referencia)
Hemoglobina (g/dl)	10,9 (13-17,5)
Plaquetas (/ μ l)	153.000 (150.000-450.000)
Leucocitos (/ μ l)	9.800 (4.000-11.000)
Ferritina (ng/ml)	486 (15-160)
PCR sérica (mg/l)	43 (0-5)
Creatinina (mg/dl)	2,37 (0,7-1,2)
Urea (mg/dl)	57 (19-50)
Albúmina (g/dl)	3,1 (3,5-4,5)
RT-PCR de CMV (copias/ml)	29 (<20 copias)
Niveles de tacrolimús (ng/ml)	6,9 (6-8)
IgG anti-MPO-ANCA (UI/ml)	Negativo
IgG anti-PR3-ANCA (UI/ml)	Negativo
TSH (mUI/l)	0,88 (0,35-4,9)

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; CMV: citomegalovirus; IgG: inmunoglobulina G; MPO: mieloperoxidasa; PCR: proteína C-reactiva; PR3: proteinasa 3; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; TSH: hormona estimulante de la glándula tiroides.

fúngico, el voriconazol (dosis de carga: 400 mg/12 h; dosis de mantenimiento: 200 mg/12 h), tras reducción previa al 50% de la dosis de tacrolimús. Posteriormente, tras recibir el perfil de sensibilidad del hongo, se modificó de nuevo la terapia antifúngica con suspensión de anfotericina B liposomal y se añadió anidulafungina (100 mg/24 h) aunque se mantuvo el voriconazol. Durante el ingreso, el paciente presentó deterioro de la función renal (con una creatinina máxima de 4,5 mg/dl) de causa multifactorial (fármacos nefrotóxicos, administración de contraste yodado, descenso de inmunodepresión sobre un injerto renal con daño previo por nefropatía por IgA). Dos semanas después de la segunda cirugía, se inició la mejoría clínica y de la función renal junto con el descenso de los parámetros analíticos

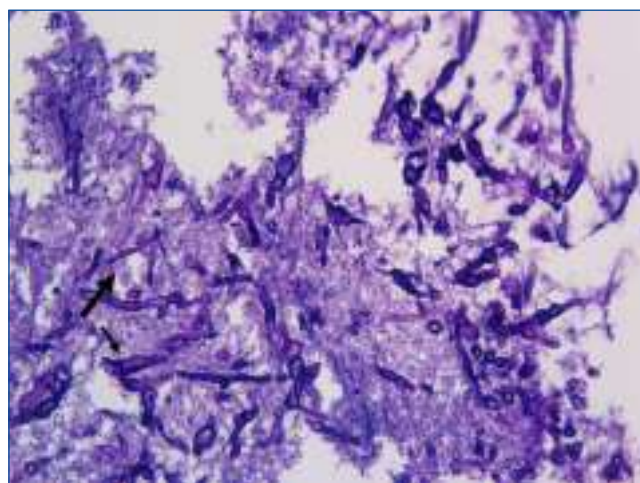


Figura 3. Biopsia de mucosa sinusal que muestra sobre un fondo necrótico abundantes hifas septadas con ramificaciones en ángulo agudo (flechas). (PAS 40 \times .)

de inflamación. En la RM de órbita de control únicamente se objetivaron cambios posquirúrgicos no relevantes.

Evolución tras el alta

Después de 45 días de ingreso y tras finalizar 4 semanas de tratamiento antifúngico en biterapia, siguió en su domicilio con voriconazol oral hasta completar 12 semanas de tratamiento. En la última revisión se encontraba asintomático desde el punto de vista oftalmológico aunque desde el punto de vista renal presentaba deterioro leve de la función del injerto renal (2,5 mg/dl) respecto a los valores previos al cuadro clínico presentado.

DISCUSIÓN

La sinusitis aguda fúngica invasiva (SAFI) es un cuadro de destrucción de línea media particularmente grave. La infección se inicia en la mucosa oral o nasal, y desde allí coloniza los senos paranasales con agresiva destrucción ósea. Puede invadir rápidamente cavidades contiguas y la órbita frecuentemente es afectada a través de los senos maxilar y etmoidal⁶. La agresividad del cuadro está determinada por la rápida evolución y expansión. Se ha observado que aquellos pacientes con afectación orbitaria tienen peor pronóstico por su estrecha relación con el sistema nervioso central, lo que puede abocar a un resultado fatal^{6,7}. Los síntomas de presentación son muy variables. Los principales síntomas se relacionan habitualmente con la región nasal: dolor facial, rinorrea y congestión nasal, pero puede manifestarse con síntomas derivados de la invasión de estructuras vecinas⁸. Nuestro paciente debutó con síntomas producto de la invasión de la órbita con molestias oculares, proptosis, alteraciones visuales e hipoestesia facial. Ante un proceso de destrucción de línea media agresivo, se han de descartar causas infecciosas (víricas, bacterianas y fúngicas), neoplásicas (como los linfomas nasales de células T) e inflamatorias (como la granulomatosis de Wegener)⁹. Es fundamental una minuciosa exploración física de la cavidad oral y nasal, así como una exhaustiva valoración neurooftalmológica. Las pruebas de imagen (TC y RM) son imprescindibles para el diagnóstico, estudio de extensión y seguimiento de los pacientes. Si bien se recomienda la RM como herramienta fundamental, la TC puede, como en el caso que presentamos, permitir una aproximación inicial al problema. El método de referencia para el diagnóstico es el estudio anatomopatológico, que demuestra la presencia de hifas en la mucosa sinusal y el estudio microbiológico, que identifica el hongo responsable. Otra herramienta diagnóstica útil es la detección de un marcador serológico de infección fúngica, el β -D-glucano, un componente de la pared de la mayoría de los hongos, a excepción del *Mucor*. Sin embargo, dada su baja sensibilidad, un resultado negativo no excluye el diagnóstico^{4,8}.

Los patógenos fúngicos más comúnmente aislados en SAFI son *Aspergillus* y *Mucorales*. Ambos son hongos filamentosos ambientales ubicuos, capaces de causar infecciones potencialmente letales en huéspedes inmunocomprometidos⁸. La tasa de mortalidad de SAFI está en torno al 50-80% y es más elevada

cuando el hongo causante es *Mucor*¹⁰. Distintos factores de riesgo se han relacionado con el desarrollo de SAFI en la población general. Turner et al., en un metaanálisis que incluyó a 802 pacientes con SAFI, observaron que el factor predisponente más frecuente fue la diabetes, en casi la mitad de los pacientes, seguido de las enfermedades malignas hematológicas, la terapia con corticosteroides, el fallo renal o hepático, el trasplante de órgano sólido, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades autoinmunitarias¹¹. En el caso que presentamos, se sumaban, además de la edad avanzada, otros factores de riesgo como la diabetes, la inmunodepresión y la terapia prolongada con esteroides.

En general, en los TOS el período de máximo riesgo de aspergilosis invasiva son los primeros 6 meses tras el trasplante. Sin embargo, en los trasplantados renales este riesgo persiste hasta etapas más tardías⁵, como ocurrió en nuestro paciente, que presentó la infección a los 2 años del trasplante. La edad (>50 años), la disfunción crónica del injerto y el desarrollo previo de eventos relacionados con la inmunodepresión (infecciones, neoplasias) podrían favorecer el desarrollo de la infección tardía¹²⁻¹⁵, factores todos ellos presentes en el caso que presentamos.

El tratamiento de la SAFI se basa en 3 pilares básicos: 1) desbridamiento quirúrgico urgente, 2) terapia antifúngica precoz y 3) reducción de la inmunodepresión. En nuestro caso se inició en primer lugar terapia antifúngica empírica y se realizó la limpieza del tejido necrótico necesaria para la toma de muestras, para reducir la carga fúngica y mejorar la penetración de los antifúngicos. La indicación de tratamientos más agresivos, como la exenteración orbitaria, es actualmente controvertida. Sin embargo, muchos autores coinciden en que, ante la presencia de invasión fúngica de la órbita, la exenteración puede salvar la vida del paciente¹⁶. La terapia antifúngica empírica ha de comenzarse precozmente ante la primera sospecha con anfotericina B liposomal, fármaco activo frente a *Mucor* y *Aspergillus* resistentes a triazoles⁸. Una vez identificado el hongo causante, que en nuestro caso fue *Aspergillus fumigatus*, y tras obtener su perfil de susceptibilidad, deberá escogerse el antifúngico de primera línea. Por ello, en este caso se suspendió la anfotericina B liposomal y se inició tratamiento combinado con voriconazol y anidulafungina. Diversas sociedades científicas recomiendan voriconazol en monoterapia como tratamiento de elección de la AI^{14,17-19}. No obstante, se ha sugerido que la terapia combinada de voriconazol con una equinocandina debería considerarse en pacientes inmunocomprometidos, en cuadros especialmente graves o diseminados, o como terapia de rescate en casos refractarios²⁰⁻²². Aunque no existen directrices definidas en relación con los cambios en la inmunosupresión en pacientes con TOS y SAFI, se ha sugerido la importancia de reducir la dosis de tratamiento inmunodepresor, especialmente la dosis de corticoides. Debe tenerse en cuenta la interacción farmacocinética de los agentes triazólicos y los inhibidores de la calcineurina (ICN), por lo que es necesario reducir la dosis de los ICN el 50-60% al inicio del tratamiento. La duración de la terapia debe guiarse por la respuesta clínica y radiológica; en la mayoría de los casos se requerirá un mínimo de 12 semanas^{14,17-19}.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances en el diagnóstico y la aparición de nuevos antifúngicos, las infecciones fúngicas invasivas continúan siendo una patología con una mortalidad elevada en pacientes receptores de un trasplante renal. Las formas no pulmonares de aspergilosis, como la sinusitis invasiva, requieren un alto índice de sospecha, un abordaje multidisciplinario para el diagnóstico y un tratamiento precoz. En trasplantados renales, la asociación de factores, como la edad avanzada, la diabetes y el tratamiento con dosis elevadas de corticoides, debe alertarnos sobre la existencia de un riesgo incrementado de desarrollo de este tipo de infecciones, incluso en etapas tardías del periodo postrasplante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hernández Marrero D, González-Molina Alcaide M. Resultados globales del trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM, eds. *Nefrología al Día*.
- Nampoory MR, Khan ZU, Johny KV, Constandi JN, Gupta RK, Al-Muzairi I, et al. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *J Infect*. 1996;33:95-101.
- Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:27-48. doi: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12660>.
- Singh NM, Husain S. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:228-41.
- Husain S, Silveira FP, Azie N, Franks B, Horn D. Epidemiological features of invasive mold infections among solid organ transplant recipients: PATH Alliance® registry analysis. *Med Mycol*. 2017; 55:269-77.
- Thurtell MJ, Chiu ALS, Goold LA, Akdal G, Crompton JL, Ahmed R, et al. Neuro-ophthalmology of invasive fungal sinusitis: 14 Consecutive patients and a review of the literature. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41:567-76.
- Kalin-Hajdu E, Hirabayashi KE, Vagefi MR, Kersten RC. Invasive fungal sinusitis: Treatment of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28:522-33.
- Fung M, Babik J, Humphreys IM, Davis GE. Diagnosis and Treatment of Acute Invasive Fungal Sinusitis in Cancer and Transplant Patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(12).
- Parker NP, Pearlman AN, Conley DB, Kern RC, Chandra RK. The dilemma of midline destructive lesions: a case series and diagnostic review. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2010;31:104-9.
- Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, Durand ML, Fay A, Freitag SK, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: A comparison between mucormycosis and Aspergillus. *Br J Ophthalmol*. 2016;100: 184-8.
- Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: A systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*. 2013;123:1112-8.
- Gavaldà J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortún J, Lumbreras C, et al; Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA). Risk factors for Invasive Aspergillosis in Solid-Organ Transplant Recipients: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:52-9.
- López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Multinational case-control study of risk factors for development of late invasive pulmonary aspergillosis following kidney transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:192-8.
- Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33:e13544.
- Welte T, Len O, Muñoz P, Romani L, Lewis R, Perrella AM. Invasive mould infections in solid organ transplant patients: modifiers and indicators of disease and treatment response. *Infection*. 2019;47: 919-27.
- Colon-Acevedo B, Kumar J, Richard MJ, Woodward JA. The Role of Adjunctive Therapies in the Management of Invasive Sino-Orbital Infection. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2015;31:401-5.
- Fortún J, Carratalá J, Gavaldà J, Lizaola M, Salavert M, De La Cámara R, et al. Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by Aspergillus spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:435-54.
- Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, Benden C, et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transpl*. 2016;35:261-82.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
- Peña A, Aguilar M, Espigado I, Cisneros JM. Antifungal Combination Therapy for Invasive Aspergillosis. *Curr Infect Dis*. 2014;59: 1437-45.
- Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rootinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:81-9.
- Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: A prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006; 81:320-6.

Financiación

El presente artículo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consentimiento de publicación

Se ha obtenido consentimiento firmado por el paciente para la publicación del caso clínico y de las imágenes.