

Recurrencia postquirúrgica de sinusitis fúngica alérgica en una serie de casos tratados con inmunoterapia

Liliana Elizabeth Hernández Carpio,* Carlos Yáñez García,* José Antonio Pirrón Lozano*

RESUMEN

Antecedentes: La rinosinusitis fúngica alérgica requiere manejo quirúrgico; de 10 a 100% de los casos recurren aunque reciban diversos tratamientos postoperatorios. Los pacientes presentan hipersensibilidad a múltiples alérgenos fúngicos, por lo que la inmunoterapia postquirúrgica podría reducir las recurrencias. **Objetivo:** Identificar la frecuencia de recurrencia postquirúrgica de la sinusitis fúngica alérgica en individuos tratados con inmunoterapia. **Método:** Estudio observacional, ambispectivo, longitudinal, tipo serie de casos, en sujetos con rinosinusitis fúngica alérgica tratados mediante cirugía endoscópica de senos paranasales; un mes después de la cirugía se inició inmunoterapia específica, administrada por tres años. La variable en estudio fue la recurrencia de engrosamiento de la mucosa sinusal; se identificó su proporción e intervalos de confianza del 95%. **Resultados:** Participaron once personas con edad promedio de 33.7 ± 6.4 años, ocho de género masculino (72.7%); los alérgenos fúngicos más frecuentes fueron *Alternaria*, *Penicillium*, *Rhizopus* y *Mucor* (72.7% cada uno). Dos casos presentaron recurrencia (18.2%, intervalos de confianza 95% 0.0-41%), uno tenía una variante anatómica. La alergia a *Cladosporium* tendió a ser más frecuente en pacientes con recurrencia (100% versus 11.1%, $p = 0.05$). **Conclusión:** La recurrencia postquirúrgica de la sinusitis fúngica alérgica se presentó en 18.2% de los individuos tratados con inmunoterapia; los intervalos de confianza señalan que podría ser menos frecuente que la reportada previamente.

Palabras clave: Recurrencia, rinosinusitis crónica alérgica, rinosinusitis fúngica alérgica.

Nivel de evidencia: IV

*Recurrent fungal allergic rhinosinusitis
in an immune therapy treated case series*

ABSTRACT

Background: Fungal allergic rhinosinusitis requires surgery; the postoperative treatment varies, and 10 to 100% of the cases recur. Patients have hypersensitivity to multiple fungal allergens, so postsurgical immunotherapy could reduce the rate of recurrences. **Objective:** To identify the frequency of post-surgical recurrence of fungal allergic rhinosinusitis in patients receiving immunotherapy. **Methods:** Non-experimental, ambispective, longitudinal case series in patients with allergic fungal rhinosinusitis treated with paranasal sinus endoscopic surgery. Specific immunotherapy started one month after surgery and continued along three years. The study variable was the recurrence of thickening of the sinus mucosa; its prevalence and 95% confidence intervals were identified. **Results:** Eleven patients participated, their mean age was 33.7 ± 6.4 years, eight were males (72.7%); the most frequent fungal allergens were *Alternaria*, *Penicillium*, *Rhizopus* and *Mucor* (72.7% each). Two patients had a recurrence (18.2%, 95% C.I. 0.0-41.0%), one had an anatomical variant. *Cladosporium* allergy had a trend towards being more frequent in patients with recurrence (100%) than in patients without it (11.1%, $p = 0.05$). **Conclusion:** Postsurgical recurrence of fungal allergic rhinosinusitis presented in 18.2% of patients treated with immunotherapy; confidence intervals show that it could be less frequent than previously reported.

Key words: Chronic allergic rhinosinusitis, chronic fungal rhinosinusitis, recurrence.

Level of evidence: IV

INTRODUCCIÓN

La rinosinusitis fúngica alérgica es una entidad patológica única, definida por la presencia en los senos paranasales de mucina fúngica alérgica, una secreción espesa eosinofílica. Esta mucina es macro- y microscópicamente similar a la reportada en personas con aspergilosis broncopulmonar, entidad que permitió entender la patogénesis de la rinosinusitis fúngica alérgica.¹

Desde su caracterización inicial, la rinosinusitis fúngica alérgica ha sido objeto de controversia y de-

* Otorrinolaringólogo. Práctica médica privada.

Recibido para publicación: 26/11/2015. Aceptado: 20/05/2016.

Correspondencia: Dra. Liliana Elizabeth Hernández Carpio
Hospital ABC Santa Fe, Av. Vasco de Quiroga Núm. 4299, piso 9, consultorio 904,
Col. Santa Fe, Del. Cuajimalpa, 05348, Ciudad de México, México. Tel. 5812 1322
E-mail: dracurie_li@hotmail.com

Abreviatura:

IC = Intervalos de confianza.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

bate para entender su patogénesis, diagnóstico, clasificación y óptimo manejo.¹ En 1994, Bent y Kuhn publicaron sus criterios diagnósticos, centrados en características histológicas, radiográficas e inmunológicas en pacientes con rinosinusitis fúngica alérgica.²

El tratamiento de la rinosinusitis fúngica alérgica requiere de cirugía de los senos paranasales; para el manejo postoperatorio se han empleado glucocorticoides por vía sistémica o nasal, antifúngicos e inmunoterapia con la finalidad de reducir la incidencia de recurrencias. Los estudios de Mabry y sus colaboradores identificaron que la inmunoterapia era un tratamiento seguro y eficaz para evitar las recurrencias;^{3,4} Plonk reportó que existía evidencia para sustentar esta modalidad terapéutica,⁵ pero Gan describió que el beneficio de la inmunoterapia después de la cirugía no superaba sus riesgos.⁶

En nuestra población no existen trabajos que hayan evaluado la recurrencia de la rinosinusitis fúngica alérgica en individuos tratados con inmunoterapia después de la cirugía. Doellman expuso que ninguna investigación ha reportado reacciones tipo III asociadas con complejos inmunes y que sólo una registró empeoramiento de los síntomas con el empleo de la inmunoterapia.⁷ Dado que el riesgo del tratamiento es bajo, se realizó un estudio para identificar la frecuencia de recurrencia de la rinosinusitis fúngica alérgica después de la cirugía endoscópica en sujetos de nuestra población tratados con inmunoterapia.

El objetivo fue identificar la frecuencia de recurrencia postquirúrgica de la sinusitis fúngica alérgica en personas tratadas con inmunoterapia.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, ambispectivo, longitudinal y analítico en pacientes con rinosinusitis fúngica alérgica. El trabajo se apegó a los principios de la Declaración de Helsinki y se desarrolló en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital ABC de Santa Fe en la Ciudad de México del 01 de enero de 2011 al 30 de abril de 2015.

Se incluyeron individuos de 24 a 45 años, de cualquier género, con diagnóstico de rinosinusitis fúngica alérgica de acuerdo con los criterios de Bent y Kuhn, que fueron intervenidos quirúrgicamente en el hospital donde se desarrolló la investigación, acudieron a las visitas de seguimiento y aceptaron participar en el estudio. No se incluyeron los sujetos con tratamiento previo de inmunoterapia, personas con inmunosupresión, ni aquéllas con alguna inmunodeficiencia; se excluyeron los individuos en

quienes se diagnosticó asma durante el periodo de seguimiento.

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente y mediante tomografía computarizada simple de senos paranasales antes de la cirugía; a todos se les realizó cirugía endoscópica de senos paranasales. Durante el procedimiento se identificó la presencia de mucina y se tomaron muestras para detectar eosinófilos en campo e hifas y para realizar cultivos en búsqueda de crecimiento micótico; todas las muestras se sembraron en medios de Grocott y Fontana Masson.

Un mes después de la cirugía se realizaron a todos los pacientes pruebas cutáneas (*skin end-point* o RAST); adicionalmente, en cada individuo se llevó a cabo un perfil de inmunoglobulinas (IgA, IgE, IgG, IgM), prueba de VIH, biometría hemática y química sanguínea de 23 elementos. Se determinó el tipo de alérgeno micótico en las pruebas cutáneas y se inició tratamiento con inmunoterapia; el sujeto se evaluó al alcanzar la dosis de mantenimiento con el primer frasco de inmunoterapia y, luego, cada que terminaba los frascos posteriores.

El seguimiento se realizó clínicamente para evaluar la aparición de eventos adversos al tratamiento, locales o sistémicos; en cada visita se aplicó un cuestionario donde se interrogó sobre la presencia de sintomatología rinosinusal y su magnitud. Además, se hizo una evaluación endoscópica de los senos paranasales cada dos meses para detectar recurrencias; un mismo otorrinolaringólogo realizó todas las evaluaciones de seguimiento durante un periodo de tres años.

La variable en estudio fue la recurrencia de enfermedad sinusal, que se definió operativamente como la aparición de engrosamiento de la mucosa sinusal en el sitio operado, después del procedimiento quirúrgico. Se trató de una variable cualitativa nominal, calificada como presente o ausente; también se determinó la proporción de personas que no requirieron tratamientos adicionales locales o sistémicos.

Se calculó la proporción e intervalos de confianza del 95% de los pacientes que presentaron recurrencia; la edad y el número de alérgenos positivos en las pruebas cutáneas se compararon entre los individuos sin recurrencia y los que la presentaron mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Para buscar asociaciones entre la recurrencia y alguna de las variables estudiadas, se comparó la proporción de éstas entre los sujetos con y sin recurrencia mediante la prueba exacta de Fisher; se consideró a un valor de $p < 0.05$ como diferencia estadísticamente significativa. La información se analizó con el programa Graph Pad Prism 6; el

estudio no afectó la integridad biopsicosocial de los individuos evaluados.

RESULTADOS

Se evaluaron 11 personas con edad de 24 a 45 años (promedio 33.7 ± 6.4); tres eran del género femenino (27%) y ocho del masculino (73%). En la tomografía de senos paranasales, todos presentaron imagen de cielo estrellado e hiperdensidad, y seis presentaron osteítis y erosión (54.5%, intervalo de confianza (IC) 95% 25.1-84.0).

Todos los pacientes tenían antecedente de atopia y presentaban rinitis persistente; durante la cirugía se encontró mucina, engrosamiento de la mucosa y osteítis en todos los individuos. Histológicamente, tres sujetos presentaban eosinófilos en campo (27.3%, IC 95% 1.0-53.6), y cuatro, hifas (36.4%, IC 95% 7.9-64.8); las cuatro personas restantes no tuvieron hallazgos histológicos (36.4%, IC 95% 7.9-64.8).

Los cultivos en medios de Fontana Masson y Grocott tuvieron crecimiento de *Alternaria* en cuatro pacientes (36.4%, IC 95% 7.9-64.8), *Aspergillus* en tres (27.3%, IC 95% 1.0-53) y *Helminthosporium* en dos (18.2%, IC 95% 0-41). Los cultivos fueron negativos en dos individuos (18.2%, IC 95% 0-41).

Las pruebas de VIH fueron negativas en todos los sujetos; la biometría hemática y la química sanguínea no mostraron alteraciones en ninguna persona. Los perfiles de IgA, IgG e IgM se encontraron dentro de los rangos normales en todos los pacientes.

Se halló IgE elevada en seis individuos (54.4%, IC 95% 25.1-84.0); en ocho sujetos se realizaron pruebas cutáneas de *skin end-point* (72.7%, IC 95% 46.4-99.0) y, en tres personas, RAST (27.3% IC 95% 1-0-53.6). Los alérgenos micóticos identificados en las pruebas cutáneas se presentan en el cuadro I; la suma supera 100% por la respuesta a más de un alérgeno en los pacientes; el promedio de alérgenos encontrados por individuo fue 4.8 ± 1.5 .

Durante el seguimiento, un sujeto requirió tratamiento con esteroides nasales (9.1%, IC 95% 0-26.1) y uno con esteroides sistémicos (9.1%, IC 95% 0-26.1). Ninguna persona requirió abordaje con antifúngicos orales durante el periodo de seguimiento; no se presentaron eventos adversos locales ni sistémicos por la inmunoterapia.

Se encontró recurrencia en dos pacientes (18.2% IC 95% 0.0-41.0); ambos presentaron acumulación de costras y moco. Un individuo desarrolló engrosamiento de la mucosa y requirió cirugía de revisión, el otro desarrolló pólipos y necesitó polipectomía; uno

de los sujetos que presentó recurrencia tenía una variante anatómica.

Ni la edad ($p = 0.61$) ni el número de alérgenos positivos en las pruebas cutáneas ($p = 0.24$) difirieron entre las personas sin recurrencia y las que la presentaron; las características evaluadas en busca de asociación con la recurrencia se presentan en el cuadro II. Aunque no se presentaron diferencias estadísticamente significativas, la prueba cutánea positiva para *Cladosporium* se encontró en el 100% de los pacientes con recurrencia y solo en 11.1% de los individuos sin recurrencia, lo cual arrojó un valor marginal de p que señala una tendencia.

Cuadro I. Frecuencia de alérgenos micóticos en la muestra (n = 11).

Alérgeno	n	%	IC* 95%
<i>Alternaria</i>	8	72.7	46.4-99.0
<i>Penicillium</i>	8	72.7	46.4-99.0
<i>Rhizopus</i>	8	72.7	46.4-99.0
<i>Mucor</i>	8	72.7	46.4-99.0
<i>Helminthosporium</i>	5	45.5	16.0-74.9
<i>Candida</i>	5	45.5	16.0-74.9
<i>Cladosporium</i>	5	45.5	16.0-74.9
<i>Curvularia</i>	4	36.4	7.9-64.8
<i>Aspergillus</i>	3	27.3	1.0-53.6
<i>Pupillaria</i>	1	9.1	0-26.1
<i>Epicoccum</i>	1	9.1	0-26.1
<i>Fusarium</i>	1	9.1	0-26.1

IC* = Intervalos de confianza.

Cuadro II. Características evaluadas en busca de asociación con la recurrencia.

Característica	Con recurrencia (n = 2)	Sin recurrencia (n = 9)	P*
Sexo masculino	2	6	1
Residencia fuera de la Ciudad de México	1	2	0.49
Hifas	1	3	1
Eosinófilos en campo	0	3	1
Cultivo positivo a <i>Aspergillus</i>	1	2	0.49
Cultivo positivo a <i>Alternaria</i>	1	3	1
Cultivo positivo a <i>Helminthosporium</i>	0	2	1
Cultivo negativo	0	2	1
IgE positiva	1	4	1
Prueba cutánea + <i>Alternaria</i>	2	5	1
Prueba cutánea + <i>Penicillium</i>	2	6	1
Prueba cutánea + <i>Rhizopus</i>	1	7	0.49
Prueba cutánea + <i>Mucor</i>	1	7	0.49
Prueba cutánea + <i>Cladosporium</i>	2	1	0.05

P* = Prueba exacta de Fisher.

DISCUSIÓN

El promedio de edad en este estudio fue mayor que el reportado por Glass (22 años)¹ y no difirió de los referidos por Lee (35.3 ± 9.3 años)⁸ y Nazeri (36).⁹ La enfermedad fue más frecuente en el género masculino, a diferencia de lo descrito por Thorp en adultos (razón masculino: femenino 1:1.4)¹⁰ y por Zakirullah (1:1.3).¹¹

Más de la mitad de los sujetos presentaba erosión ósea, lo que concuerda con lo publicado por Ryan, quien menciona que la rinosinusitis fúngica alérgica causa erosión con más frecuencia que otras formas de rinosinusitis.¹²

La frecuencia de desarrollo micótico en los cultivos (9/20, 81.8%) superó la registrada por Nazeri (9/20, 45.2%)⁹ y fue semejante a la reportada por Montone (112/142, 78.9%). Los cultivos fueron positivos a una sola especie en el 100% de los casos, lo cual difiere de lo referido por Montone, en cuya serie el 35% tuvo desarrollo de más de una especie.¹³

Las especies más comúnmente encontradas fueron *Alternaria*, *Penicillium*, *Rhizopus* y *Mucor*; Mabry describió *Helminthosporium*, *Alternaria*, *Stemphylium* y *Curvularia*,¹⁴ mientras que Lee halló *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* y *Aspergillus*.⁸ Tal como lo publicó Ryan, las pruebas fueron positivas para múltiples antígenos.¹²

La proporción de recurrencia (18.2%) se encontró dentro del rango señalado por Ryan (10-100%), aunque el intervalo de confianza podría ser menor; la proporción fue inferior a la encontrada por Lee (6/10, 60%).⁸ Consideramos que esto se debe a que la rinosinusitis fúngica alérgica es una enfermedad inflamatoria, y la inmunoterapia específica suprime la reacción de hipersensibilidad tipo 1 que se presenta en ella.¹²

Bassichis planteó que la inmunoterapia era más eficaz si se iniciaba tempranamente después de la cirugía.⁴ En el estudio de Folker, la inmunoterapia comenzó de seis a ocho semanas después de la cirugía;¹⁵ sin embargo, en este trabajo, la recuperación temprana derivada de la cirugía endoscópica permitió empezarla a las cuatro semanas. Después de la cirugía, en personas con rinosinusitis fúngica alérgica, la mayoría de las series de casos han mostrado mejoría, con reducción de las exacerbaciones postquirúrgicas y de la necesidad de cirugías de revisión.¹⁶ Adicionalmente, Greenhaw analizó y confirmó su seguridad a largo plazo;¹⁷ el costo podría ser un factor limitante,¹⁸ pero por día es menor que el de los antifúngicos orales,⁶ para los cuales actualmente no existe indicación en el manejo de la rinosi-

nusitis fúngica alérgica,¹⁹ y evita las complicaciones de la corticoterapia prolongada.²⁰

Una limitante del estudio es el tamaño de la muestra, que no fue suficiente para identificar diferencias entre los casos que presentaron recurrencia y los que no; llama la atención la prueba positiva *Cladosporium* en los pacientes con recurrencia, la única variable con una tendencia hacia la diferencia estadística. *Cladosporium* es también una especie perteneciente a los hongos melanizados, reconocida como causante de alergia en interiores, pero escasamente asociada a otras enfermedades;²¹ no es una especie reportada por Mabry,¹⁴ pero sí por Lee en población coreana,⁸ y requiere evaluación adicional.

La recurrencia postquirúrgica de la rinosinusitis fúngica alérgica fue baja en individuos tratados con inmunoterapia; los intervalos de confianza muestran que la recurrencia podría ser menos frecuente que la reportada previamente; a ello hay que agregar la variante anatómica encontrada en un sujeto, que pudo haber favorecido la recurrencia. Por la variabilidad poblacional, es recomendable confirmar los resultados en un ensayo clínico aleatorizado que evalúe otras variables, como la participación de alérgenos no micóticos (aéreos y alimentarios), otros irritantes (químicos, tabaquismo) y el papel de la variación de la IgE a lo largo del seguimiento.

Patadia refiere que aunque no existen estudios con cegamiento doble, hay una tendencia hacia un mejor resultado con el tratamiento de inmunoterapia postquirúrgica en personas con rinosinusitis fúngica alérgica; sin embargo, recomienda que sea administrada por especialistas médicos adecuadamente entrenados.¹⁶ Conforme la experiencia aumenta, podrá evaluarse con mayor precisión los resultados de esta terapia y, de confirmarse su eficacia, ampliar el número de pacientes que se beneficien con ella.

CONCLUSIÓN

La recurrencia postquirúrgica de la sinusitis fúngica alérgica se presentó en 18.2% de los individuos tratados con inmunoterapia en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glass D, Amedee RG. Allergic fungal rhinosinusitis: a review. Ochsner J. 2011; 11 (3): 271-275.
2. Bent JP 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1994; 111 (5): 580-588.
3. Mabry RL, Marple BF, Folker RJ, Mabry CS. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' experience. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 119 (6): 648-651.

4. Bassichis BA, Marple BF, Mabry RL, Newcomer MT, Schwade ND. Use of immunotherapy in previously treated patients with allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125 (5): 487-490.
5. Plonk DP, Luong A. Current understanding of allergic fungal rhinosinusitis and treatment implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 22 (3): 221-226.
6. Gan EC, Thamboo A, Rudmik L, Hwang PH, Ferguson BJ, Javer AR. Medical management of allergic fungal rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review and recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4 (9): 702-715.
7. Doellman MS, Dion GR, Weitzel EK, Reyes EG. Immunotherapy in allergic sinusitis: the controversy continues. A recent review of literature. *Allergy Rhinol.* 2013; 4 (1): e32-35.
8. Lee SH, Kim HJ, Lee JW, Yoon YH, Kim YM, Rha KS. Categorization and clinicopathological features of a chronic rhinosinusitis with eosinophilic mucin in a Korean population. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2015; 8 (1): 39-45.
9. Nazeri M, Hashemi SJ, Ardehali M, Rezaei S, Seyedmouzavi SM, Zareei M et al. Fungal rhinosinusitis in Tehran, Iran. *Iran J Public Health.* 2015; 44 (4): 374-379.
10. Thorp BD, McKinney KA, Rose AS, Ebert CS. Allergic fungal sinusitis in children. *Otolaryngol Clin N Am.* 2012; 45 (3): 631-642.
11. Zakirullah, Nawar G, Sattar SF. Presentation and diagnosis of allergic fungal sinusitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2010; 22 (1): 53-57.
12. Ryan MW. Allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am.* 2011; 44 (3): 697-710.
13. Montone KT, Livolsi VA, Feldman MD, Palmer J, Chiu AG, Lanza DC et al. Fungal rhinosinusitis: a retrospective microbiologic and pathologic review of 400 patients at a single university medical center. *Int J Otolaryngol.* 2012; doi:10.1155/2012/684835.
14. Mabry RL, Manning SC, Mabry CS. Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 116 (1): 31-35.
15. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL, Mabry CS. Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. *Laryngoscope.* 1998; 108 (11 Pt 1): 1623-1627.
16. Patadia, MO, Welch KC. Role of immunotherapy in allergic fungal sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 23 (1): 21-28.
17. Greenhaw B, deSchazo RD, Arnold JM, Wright L. Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 107 (5): 432-436.
18. Marglani O. Update in the management of allergic fungal sinusitis. *Saudi Med J.* 2014; 35 (8): 791-795.
19. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Ghallager RM, Sacks R. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012; 26 (2): 141-147.
20. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebocontrolled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010. 267 (2): 233-238.
21. Revankar SG, Sutton DA. Melanized fungi in human disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23 (4): 884-928.