

Alergia y Vías Respiratorias

Número 3

Artículos Originales

Papel de las infecciones virales en el asma

Nikolaos G. Papadopoulos

Atenas, Grecia. *Pág. 1*

Rinosinusitis micótica

Carlos D. Crisci

Santa Fe, Argentina. *Pág. 6*

Antracosis: causa de parches de pigmentación color negro en la tráquea y el árbol bronquial

Virendra Singh

Jaipur, India. *Pág. 10*

Papel de las infecciones virales en el asma

The role of viral infections in asthma

Nikolaos G. Papadopoulos

Lecturer in Pediatric Allergy, Allergy Department, 2nd Pediatric Clinic, University of Athens, Atenas, Grecia

Paraskevi Xepapadaki

MD, PhD, Allergy Department, 2nd Pediatric Clinic, University of Athens, Atenas, Grecia

ABSTRACT

Respiratory viral infections have been implicated in the origin and exacerbation of asthma symptoms in a variety of ways. A growing body of evidence indicates that, viral infections are closely linked to infantile wheezing and suggest that severe bronchiolitis in early infancy may predispose to chronic childhood asthma; alternatively, it could represent a marker of susceptible individuals. In contrast, mild repetitive infections in early years may provide a protective role from the development of asthma or atopy by switching the immune system towards Th1 responses. However, evidence on this hypothesis is not consistent as far as viruses are concerned. On the other hand, in the presence of asthma, the role of viral infections on exacerbations is well established. Several factors, such as the presence of atopy, timing of the exposure and severity of the infections, interactively contribute to the asthma-infection relationship. In the present report, recent data on the involvement of viral infections in the development and progression of asthma are reviewed.

Key words: respiratory viruses, rhinovirus, RSV, bronchiolitis, asthma, atopy, Th1-Th2

RESUMEN

Las infecciones virales respiratorias han sido involucradas en el origen y en las exacerbaciones de los síntomas del asma en una variedad de formas. Cada vez hay más indicios de que las infecciones virales están estrechamente relacionadas con sibilancias en la niñez y sugieren que la bronquiolitis grave en la primera infancia puede predisponer a asma crónica infantil; por otra parte, podría representar un marcador de individuos susceptibles. Por el contrario, las infecciones leves repetidas en los primeros años brindarían un efecto protector contra la aparición de asma o atopia mediante la desviación del sistema inmunitario hacia respuestas Th1. Sin embargo, la información relacionada con esta hipótesis no es firme en lo que a virus se refiere. Por otra parte, en presencia de asma, el papel de las infecciones virales sobre las exacerbaciones está bien establecido. Varios factores, como la presencia de atopia, el momento en el que se produce la exposición y la gravedad de las infecciones, interactúan en la relación entre asma e infección. En este artículo se revisan datos acerca de la participación de las infecciones virales en la aparición y progresión del asma.

Palabras clave: virus respiratorios, rinovirus, VRS, bronquiolitis, asma, atopia, Th1, Th2

Introducción

Existen fuertes indicios de que los virus respiratorios tienen un papel importante como inductores y desencadenantes en enfermedades con sibilancias durante los primeros años de vida, así como en las exacerbaciones asmáticas que tienen lugar posteriormente. Sin embargo, su participación en el origen del asma es más controvertida. El tracto respiratorio y el sistema inmunitario maduran rápidamente durante los primeros años de vida y el desarrollo posnatal del pulmón se afecta y, a su vez, influye en las respuestas a las infecciones

virales. Varios factores, entre ellos edad, tipo de virus, gravedad, localización y momento de la infección, en combinación con la interacción de alergia y contaminación ambiental, han sido involucrados en la susceptibilidad de las vías aéreas inferiores a los efectos de virus respiratorios comunes. En esta revisión se analiza la información obtenida en estudios actuales sobre la interacción entre infecciones virales respiratorias, inicio y exacerbación de los síntomas asmáticos.

Infecciones respiratorias virales en el inicio del asma

Los estudios epidemiológicos avalan el concepto de que los síntomas asmáticos aparecen más frecuentemente durante los primeros años de vida, en particular antes de los tres años. La infección por virus respiratorio sincitial (VRS) es responsable de alrededor del 70% de todos los casos de bronquiolitis infantil, mientras que rinovirus, metaneumovirus, virus influenza y parainfluenza son causas menos comunes aunque posiblemente con igual importancia.¹⁻³ Los estudios sobre historia natural de las enfermedades obstructivas después de la bronquiolitis grave por VRS son frecuentes en la literatura.⁴⁻⁶ Durante el seguimiento de una cohorte en la cual la bronquiolitis grave por VRS en la infancia fue el factor más importante de riesgo de aparición de asma,⁷ hiperreactividad de la vía aérea (HVA) y sensibilización alérgica; Sigurs y col. mostraron que este efecto continúa también en los primeros años de la adolescencia.⁶ En otro trabajo, Korppi y col. evaluaron prospectivamente la evolución de las sibilancias infantiles en la edad adulta. El grupo de estudio estuvo integrado por 54 niños internados por bronquiolitis, 34 por neumonía sin sibilancias y 45 controles. Hallaron que los pacientes con bronquiolitis tenían mayor riesgo de presentar asma y mayor reactividad bronquial.^{8,9} Igualmente, Gómez y col. estudiaron 71 individuos de 17 a 24 años y observaron que el antecedente de bronquiolitis puede ser un factor que predispone a elevada prevalencia de síntomas respiratorios e HVA.¹⁰ Sin embargo, el hecho de que la influencia de la bronquiolitis por VRS sobre el riesgo de sibilancias recurrentes disminuya con el tiempo,^{4,11} sugiere la participación de cofactores adicionales. Por otra parte, en uno de los trabajos más importantes, el efecto reducido del VRS a los 13 años no ocurre con otros virus o casos en los cuales no se detectan virus, probablemente por representar infecciones por rinovirus (RV).⁴ Los RV podrían tener un papel trascendente en las bronquiolitis y se ha sugerido que pueden estar asociados con enfermedad más grave.² Un estudio llevado a cabo en Finlandia sugirió

que los lactantes internados por bronquiolitis inducida por RV tenían cuatro veces más riesgo de presentar asma durante los años escolares, en comparación con niños en los que no se identificaban RV, aun después del control según otros factores de confusión.¹² Estos resultados confirman que los RV son agentes desencadenantes importantes de sibilancias en niños de menos de dos años y que la participación de otros virus –distintos del VRS– en la aparición de asma merece mayor evaluación.

Los modelos de animales generalmente avalan la posibilidad de que la infección viral temprana podría predisponer directamente a reactividad persistente de la vía aérea. Los estudios del efecto de la edad sobre la respuesta a la infección por VRS en un modelo murino indicaron que, aunque la infección primaria por VRS en ratones recién nacidos seguía la misma cinética viral que en adultos, los efectos de la reinfección eran menos graves cuando la infección primaria se retrasaba, fenómeno que sugiere que la infección por VRS a edades muy jóvenes tendría el potencial de originar anomalías en el sistema inmunitario a largo plazo.¹³ Schwartze y col. mostraron que cuando ratones BALB/c eran infectados por vía intranasal con VRS humano, el ARN genómico y el ARN mensajero persistían en los homogeneizados de pulmón.¹⁴ La persistencia de patógenos en el pulmón podría perpetuar la inflamación, a su vez exacerbada por nuevas infecciones y probablemente ocasionando las características de reactividad aérea.¹⁵ Sin duda, los estudios de intervención con agentes que evitan la infección por VRS ayudarán a distinguir entre causalidad y asociación en la aparición de enfermedades con sibilancias posbronquiolitis. Wenzel y col. mostraron que 13 niños que habían sido tratados profilácticamente 7 a 10 años antes con globulina inmune anti-VRS, en comparación con 26 controles, tenían mejor cociente entre volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada, menos atopia y referían con menor frecuencia haber tenido alguna vez ataques de asma.¹⁶ Se esperan estudios prospectivos más amplios y aleatorizados con anticuerpos monoclonales humanizados anti-VRS.

El debate acerca de si la bronquiolitis por VRS es un factor causal de asma o simplemente identifica niños que están predispuestos a presentar afecciones bronquiales obstructivas aún continúa.¹⁷ En modelos teóricos y con animales, las infecciones respiratorias graves que se producen durante los primeros años de vida pueden comprometer el proceso normal de maduración, la respuesta inmunológica e inflamatoria del hospedero y los mecanismos de control neural. También es posible que los lactantes susceptibles con menor función pulmonar o con vulnerabilidad genética presenten una respuesta anormal a los agentes infecciosos y, así, tengan infecciones respiratorias graves que influyen en la

evolución a largo plazo.¹⁸ La calidad del sistema inmunitario sistémico o de mucosas, con menor actividad antiviral o con compromiso de la regulación de la inflamación tisular, podría aumentar aún más el efecto de las infecciones virales sobre la funcionalidad pulmonar.¹⁹ También es posible que la infección viral grave y los trastornos inmunológicos preexistentes, entre ellos atopia, influyan adicionalmente en la aparición de asma.²⁰

¿Las infecciones por virus respiratorios protegen contra la aparición de asma?

En familias grandes se detectaron indicios firmes de protección contra alergias y asma, un hecho que sugiere que las enfermedades infecciosas que se transmiten más probablemente en grandes familias podrían modular la maduración del sistema inmunitario y la aparición de alergia.²¹ También hay información que indica que la exposición repetida a infecciones virales durante la primera infancia en los centros de cuidados diurnos podría reducir el riesgo de sensibilización alérgica.²² Más aun, la exposición a niveles elevados de endotoxina, como se observa en granjas, se asocia con índices más bajos de alergia y con mayor número de células productoras de interferón gamma (IFN-gamma) en sangre periférica.^{23,24} En los casos mencionados previamente, la higiene deficiente reflejaría la exposición a una variedad de microorganismos de patogenicidad baja o sin patogenicidad en lugar de elementos microbianos no infecciosos o en combinación con éstos. Otros factores biológicos que podrían incluirse en el mismo contexto abarcan la exposición temprana a mascotas, los efectos de la flora intestinal y el mayor uso de antibióticos y probióticos.^{25,26}

Los datos específicamente relacionados con infecciones virales respiratorias y el inicio de los síntomas asmáticos, sin embargo, no son concluyentes. Unos pocos trabajos refirieron que las infecciones por patógenos específicos, como sarampión o micobacterias, se asociaban con índices menores de sensibilización a alérgenos y asma; empero, estos resultados no fueron posteriormente confirmados.²⁷⁻³⁰ La atopia, el asma y la fiebre del heno se relacionaron inversamente con infecciones orofecales, originadas en los alimentos, como infección por *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* y virus A de hepatitis (VHA) pero no con virus que se transmiten por otras vías (por ejemplo, sarampión y rubéola).³¹ Llamativamente, la sensibilización cutánea al maní fue menos frecuente en los sujetos con anticuerpos contra el VHA, un hallazgo que indicaría que los niveles bajos de higiene podrían evitar la sensibilización atópica no sólo a inhalantes sino también a alérgenos alimentarios. Los resultados de un estudio de población en adultos daneses mostraron que aunque los anticuerpos

contra *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* y VHA se asociaban con menor prevalencia de atopia, las respuestas séricas de IgG a bacterias enteropatógenas como *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica* se acompañaban de una elevada prevalencia de atopia.³² Estas observaciones motivan la posibilidad de que diferentes grupos de microorganismos ejerzan efectos distintos sobre el riesgo de atopia; otra alternativa es que el índice y no el tipo de infección sea más relevante, tal como lo propusieron Matricardi y Bonini.³³

En un estudio prospectivo de cohorte, Illi y col. sugirieron que las infecciones leves repetidas del tracto respiratorio alto y las infecciones virales de tipo herpes en los primeros años de vida se relacionaban negativamente con asma a los siete años. Inversamente, cuando las infecciones ocurrían en las vías aéreas bajas, el riesgo de asma aumentaba significativamente en relación dependiente de la dosis.³⁴ Otros estudios confirmaron el efecto deletéreo de las infecciones respiratorias bajas en los primeros años de vida en la incidencia de asma posterior; sin embargo, sin que se verificase en todos los casos el papel protector de las infecciones respiratorias altas.³⁵ Es posible que el efecto de las infecciones sobre la incidencia de asma y atopia dependa de la gravedad o del número acumulado, del estadio de maduración inmunológica y de la susceptibilidad del hospedero.

Estudios recientes en modelos con animales mostraron que ciertos virus, como el VRS y el virus de la neumonía de ratones, pueden aumentar las respuestas alérgicas de citoquinas Th2, mientras que otros (influenza) no lo harían.³⁶ Sin embargo, el pasaje a Th2 no sería el único elemento contribuyente en la aparición de enfermedades alérgicas. En un modelo murino, Dahl y col. encontraron que el IFN-gamma que surge como parte de la respuesta inmunológica primaria de adaptación a la infección por influenza aumentaba la sensibilización alérgica y la inflamación alérgica. Este efecto estaba mediado, al menos en parte, por células dendríticas (CD) polarizadas a Th1, productoras de IFN-gamma.³⁷ Se requieren más estudios para confirmar la magnitud en la cual las CD

pueden influir en las respuestas inmunitarias después de las infecciones virales respiratorias.

Exacerbaciones asmáticas inducidas por virus

Si bien aún no se comprende con precisión el papel de los virus en la inducción o protección de alergia y asma, su participación en las exacerbaciones asmáticas está bien establecida. El compromiso de los virus respiratorios en las crisis de asma es una observación clínica frecuente; sin embargo, tal asociación sólo se estableció con certeza cuando se dispuso de métodos sensibles de detección viral, como la reacción en cadena de la polimerasa inversa (RT-PCR). Varios estudios confirmaron la elevada proporción de casos de exacerbación asmática en asociación con infección viral, inicialmente propuesta por Johnston y col. en niños y Nicholson y col. en adultos.³⁸⁻⁴³

Si bien muchos virus respiratorios pueden causar síntomas asmáticos, los RV son los que se detectan con mayor frecuencia, especialmente durante el otoño y, menos frecuentemente, en primavera.⁴⁴ Es probable que los individuos con asma no necesariamente tengan más resfriados; sin embargo, es posible que presenten exageración de síntomas cuando están en contacto con virus respiratorios. Un estudio prospectivo de resfriados en parejas integradas por un sujeto atópico asmático y un individuo sano demostró que las infecciones causaban síntomas respiratorios bajos de mayor duración y más graves en los asmáticos; en cambio, los parámetros sintomáticos en las vías respiratorias altas no diferían entre los grupos.⁴⁵

Obviamente, la comprensión de los mecanismos de las exacerbaciones inducidas por virus podría brindar información importante sobre la patogenia del asma y sobre nuevos blancos terapéuticos. El epitelio bronquial ejerce un papel importante en el inicio de la respuesta a las infecciones virales respiratorias: por un lado, es el sitio de replicación viral; por otra parte, allí comienzan las respuestas antivirales.

La capacidad de los RV de infectar el epitelio bronquial ha sido tema de discusión durante mucho tiempo. Sin embargo, actualmente está

dilucidado; se vio que el virus es capaz de alcanzar, penetrar y replicarse en el epitelio bronquial luego de resfriados experimentales con RV.⁴⁶ Desde entonces, la presencia de RV en los pulmones fue confirmada en varios estudios.⁴⁷⁻⁴⁹ Varias citoquinas y quimioquinas, entre ellas eotaxina específica de eosinófilos y eotaxina-2, se producen en el epitelio infectado por virus.⁵⁰ La infección epitelial también es responsable de la producción de interleuquina (IL) 12, el principal inductor en la producción de IFN-gamma, e IL-11.^{51,52} Llamativamente, los estudios en un modelo murino de infección por paramixovirus mostraron que la infección por un único paramixovirus no sólo era causa de bronquiolitis aguda, también podía desencadenar una respuesta crónica con hiperreactividad aérea e hiperplasia de las células caliciformes, aun en ausencia de inflamación mediada por la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1). Estos hallazgos establecen la capacidad de las infecciones virales de cambiar el comportamiento del epitelio hacia un patrón similar al que se observa en el asma.⁵³

Varias investigaciones evaluaron la posibilidad de que la alergia y las infecciones respiratorias puedan actuar sinérgicamente en la expresión de los síntomas asmáticos. En un estudio de casos y controles se observó que el riesgo de internación aumentaba paralelamente con la presencia de infección viral, sensibilización alérgica y exposición a alérgenos respiratorios.⁵⁴ Por el contrario, la exposición a alérgenos no necesariamente aumenta las respuestas mediadas por virus.⁵⁵⁻⁵⁷

Un trastorno inmunológico esencial en asma es el desequilibrio entre las respuestas Th1-Th2 a favor de la producción de citoquinas Th2. El ciclo de reparación epitelial defectuoso, característico del asma y fuertemente correlacionado con HVA, se amplifica en presencia de citoquinas Th2.⁵⁸ Wark y col. demostraron que las células epiteliales bronquiales primarias derivadas de individuos atópicos tienen una respuesta innata anormal a la infección por RV con niveles reducidos de IFN-beta, efecto que se acompaña de mayor replicación viral y lisis celular, en comparación con células de controles normales sanos.⁵⁹ Diversos estudios indican que las respuestas inmunológicas a los RV son defectuosas en individuos atópicos asmáticos, con una desviación a un fenotipo Th2 y menor producción de IFN-gamma, fenómeno que podría estar asociado con depuración viral incompleta y aumento persistente de la inflamación que caracteriza al asma.⁶⁰ Más aun, se vio que este desequilibrio de citoquinas se correlaciona con mediciones de gravedad en el asma, como HVA a metacolina, un hecho que avala el concepto de que las respuestas antivirales anormales podrían estar asociadas con la gravedad del asma.⁶¹ La HVA es un hallazgo crucial en el asma y las observaciones a partir de estudios clínicos y en animales con infecciones virales experimentalmente inducidas sugieren que los virus son capaces de inducir HVA en personas sanas y, particularmente, en individuos asmáticos.⁶² Varias investigaciones mostraron

que la infección viral induce cambios más importantes en la HVA inespecífica en pacientes con alergia respiratoria, en comparación con controles normales. Se observó que la duración de la HVA inespecífica posviral es considerablemente más prolongada que lo estimado con anterioridad: oscila entre 5 y 11 semanas (7 semanas en promedio). La duración de la HVA después de un resfriado aislado fue la misma en niños atópicos y no atópicos; sin embargo, un número mayor de episodios sintomáticos acumulados se asocia, en pacientes con asma y atopia, con HVA de mayor duración.⁶⁴ Si se tiene en cuenta que la magnitud de la respuesta de la vía aérea es indicadora de la gravedad del asma y un marcador indirecto de inflamación aérea, la prolongación de la HVA inducida por virus bien puede reflejar inflamación persistente de la vía aérea después de múltiples infecciones. La perpetuación de inflamación aérea subclínica podría tener un efecto sustancial sobre el riesgo de asma persistente y brindaría una explicación posible para el papel bien establecido de atopia como principal factor de riesgo de persistencia de asma y de HVA desde la niñez hacia la edad adulta.

Conclusión

El papel de la infección viral respiratoria en la aparición de asma aún no se comprende con exactitud. Otros diversos factores, como tipo de agente, gravedad de la enfermedad, momento de la infección y, más aún, predisposición del hospedero, tienen una participación crucial.

Por otro lado, existen pocas dudas de que hay una fuerte asociación entre las infecciones virales y la inducción de la enfermedad sibilante y las exacerbaciones asmáticas. Además, las infecciones repetidas juegan un papel importante en la perpetuación de la inflamación y de la HVA, especialmente en presencia de atopia, fenómeno que ocasiona el pasaje de asma de la niñez hacia un fenotipo de asma más persistente.

► *Los autores no manifiestan conflictos de interés*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com



AUTOEVALUACIÓN DEL ARTÍCULO

Existen fuertes indicios de que los virus respiratorios tienen un papel importante como inductores y desencadenantes en enfermedades con sibilancias durante los primeros años de vida, así como en las exacerbaciones asmáticas que tienen lugar posteriormente. En asma, su participación es más controvertida.

¿Cuál es el virus que ocasiona alrededor del 70% de las bronquiolitis infantiles?

A, Virus respiratorio sincitial; B, Rinovirus; C, Metaneumovirus; D, Virus influenza.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluacioneshtm.php/75594



ENVIAR CORRESPONDENCIA A:

Nikolaos G. Papadopoulos, UPC Research Laboratories, 13, Levadias, 11527, Goudi, Grecia
ngp@allergy.gr



Consulte en: www.siicsalud.com
Especialidades médicas relacionadas, bibliografía completa y referencias profesionales de los autores.



LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

VRS, virus respiratorio sincitial; HVA, hiperreactividad de la vía aérea; RV, rinovirus; IFN-gamma, interferón gamma; VHA, virus A de hepatitis; CD, células dendríticas; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa inversa; IL, interleuquina; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1.



CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Papadopoulos NG, Xepapadaki P. Papel de las infecciones virales en el asma. Artículos Originales Alergia y Vías Respiratorias 3:1-5, Jul 2017.

HOW TO CITE THIS ARTICLE

Papadopoulos NG, Xepapadaki P. The role of viral infections in asthma. Artículos Originales Alergia y Vías Respiratorias 3:1-5, Jul 2017.

Rinosinusitis micótica

Mycotic rhinosinusitis

Carlos D. Crisci

Médico, Departamento de Alergia e Inmunología,
Clínica del Tórax, Rosario, Santa Fe, Argentina

Gustavo Hadad

Médico, Departamento de Otorrinolaringología, Clínica
del Tórax, Rosario, Santa Fe, Argentina

Las sinusitis micóticas integran el grupo de las sinusitis hipertróficas crónicas. Su rasgo identificador es el aislamiento de hifas de hongos en las cavidades sinusales. Estas sinusopatías suelen ser resistentes al tratamiento convencional y plantean un verdadero desafío clínico.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Introducción

Las sinusitis micóticas integran el grupo de las sinusitis hipertróficas crónicas caracterizadas por mucosa sinusal edematosa con infiltrado inflamatorio de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos.¹ Su rasgo identificador es el aislamiento de hifas de hongos en las cavidades sinusales. Se reconocen cinco categorías básicas de rinosinusitis micóticas² que pueden ser diferenciadas entre sí a partir de los hallazgos histológicos y su presentación clínica. Tres de ellas son verdaderas infecciones invasivas: sinusitis necrotizante aguda, invasiva crónica y granulomatosa invasiva; las dos formas restantes de rinosinusitis micóticas no invasivas son las denominadas bola fúngica y sinusitis alérgica micótica (SAM). Estas sinusopatías suelen ser resistentes al tratamiento convencional y plantean un verdadero desafío clínico.

Caso clínico

Se presenta el caso de un sujeto adulto joven, de 32 años, que consultó por rinosinusitis hipertrófica de larga evolución, refractaria a la terapéutica habitual, asociada con

asma persistente leve/moderada que no se controlaba adecuadamente con corticoides inhalatorios.

Los estudios revelaron: IgE total: 2230 kU/l.

Testificación de alergia: *prick test* positivo para alérgenos de *Alternaria* (+), *Cladosporium* (+++) y *Curvularia* (++++).

Tomografía axial computarizada (TAC) de senos paranasales: proceso sólido expansivo frontoetmoideo-esfenomaxilar derecho con desplazamiento del tabique nasal.

Rinofibroscoopia: poliposis masiva de fosa nasal derecha con notoria supuración mucopurulenta.

Biopsia sinusal con tinciones argénticas de Gomori y Grocott para la identificación de las hifas en la mucina alérgica: aislamiento de *Curvularia* sp.

En la figuras se muestran los hallazgos de la rinofibroscoopia y las imágenes de la TAC.

El paciente fue sometido a cirugía endoscópica, con lo que recibió corticosteroides sistémicos prequirúrgicos y, luego, esteroides tópicos nasales. Se administró profilaxis antibiótica después de la cirugía, sin que se registrara sobreinfección bacteriana. Si bien la evolución a corto plazo fue favorable, el sujeto presentó recidiva de su enfermedad sinusal micótica, debió someterse a una nueva intervención quirúrgica durante el período de observación de dos años e iniciar inmunoterapia específica con alérgenos del hongo aislado.

Discusión

El caso presentado permite revisar los diagnósticos diferenciales de las sinusitis micóticas.

Rinosinusitis micótica necrotizante aguda

Es la clásica infección micótica tisular invasiva en pacientes inmunocomprometidos por presentar diabetes, inmunodeficiencias, neoplasias, quimioterapia o estadía prolongada en cuidados intensivos. Frecuentemente comienza con una escara nasal que se extiende a la mucosa y el tejido óseo adyacente. La anatomía patológica muestra necrosis generalizada con infiltrado de células gigantes, linfocitos y neutrófilos. Las tinciones específicas muestran hifas micóticas que invaden la mucosa comprometida, los vasos sanguíneos o el hueso. Si bien cualquier hongo puede causarla, los organismos más comunes son *Aspergillus*, *Rhizopus* y *Mucor* spp. El tratamiento incluye desbridamiento quirúrgico urgente, antifúngicos intravenosos (anfotericina B) y corrección de la situación inmunosupresora predisponente, aunque el pronóstico es malo.

Rinosinusitis micótica invasiva crónica

Es una variedad de infección micótica invasiva recurrente de menor capacidad necrotizante y de presentación menos fulminante. Los pacientes suelen ser inmunocomprometidos o diabéticos. La anatomía patológica, el tratamiento y el pronóstico son similares a los de la anterior.

Rinosinusitis micótica granulomatosa crónica

Esta rinosinusitis indolente afecta habitualmente a sujetos inmunocompetentes que presentan las características de una sinusitis crónica hipertrófica. Los hongos que invaden la mucosa están encapsulados y rodeados por granulomas, sin necrosis tisular ni infiltrado neutrofilico. El tratamiento consiste en resección de la mucosa y antifúngicos orales posoperatorios. El pronóstico es bueno.

Bola fúngica o micetoma sinusal

Es una acumulación extramucosa de numerosas hifas micóticas en degeneración que se presenta como una pelota en la cavidad de alguno de los senos. Habitualmente se asocia con cierto grado de inflamación crónica sinusal y fibrosis. La cirugía sinusal previa, una fístula orosinusal o la quimioterapia pueden constituirse en factores de riesgo para esta afección. La remoción quirúrgica de la bola fúngica y el tratamiento de la obstrucción sinusal asociada parecen ser curativas. Las drogas antifúngicas no están formalmente indicadas.

Sinusitis alérgica micótica

Desde el punto de vista clínico, la sinusitis micótica alérgica (SAM) se distingue por la coexistencia de poliposis nasal y micosis no invasiva.³ La observación histológica del

contenido de los senos revela la presencia de hifas micóticas en una matriz de eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden, que son los principales componentes de la mucina alérgica. Esta mucina, material mucoide que rellena las cavidades sinusales, es espesa, compacta y de alta viscosidad, variando su tonalidad desde un color bronce hasta marrón o verde.^{4,5} Se estima que la prevalencia de la SAM varía del 4% al 8% con respecto al total de las sinusitis crónicas. Se presenta con mayor frecuencia en adolescentes o adultos jóvenes inmunocompetentes con antecedentes de atopia, y no existen diferencias significativas en la relación hombre:mujer. El 41% de los pacientes tiene antecedente de asma, mientras que el 84% presenta rinitis alérgica y sólo el 13% es sensible a la aspirina. La poliposis nasal está presente en casi el 100% de los casos, oscilando desde sutil hasta extensa; frecuentemente es unilateral debido a la afección generalmente focal de esta enfermedad. La acumulación prolongada de la mucina alérgica y el crecimiento de los pólipos conduce a la formación de cavidades (mucocele) que pueden generar deformación, remodelamiento y erosión ósea. Los valores totales de IgE se encuentran elevados, a menudo superiores a 1000 kU/l, y los niveles de IgE específicos para hongos se hallan prácticamente en todos los pacientes, lo que coincide con los resultados de los cultivos micóticos.⁶⁻⁸

La fisiopatología de la sinusitis alérgica micótica es aún incierta, aunque se postula que es similar a la de la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Cuando un paciente alérgico inhala cierto tipo de hongos (hialohifomicosis y faeohifomicosis) se induce un cambio antigénico inicial en las superficies mucosas de la nariz.

La persistencia del antígeno micótico y las subsiguientes reacciones alérgicas de tipo I (mediada por IgE) y de tipo III (mediada por complejos inmunes) producen una respuesta inflamatoria que lleva al edema tisular. Múltiples líneas de evidencia sostienen la hipótesis de que la producción de superantígenos microbianos, su persistencia y la respuesta del hospedero son los

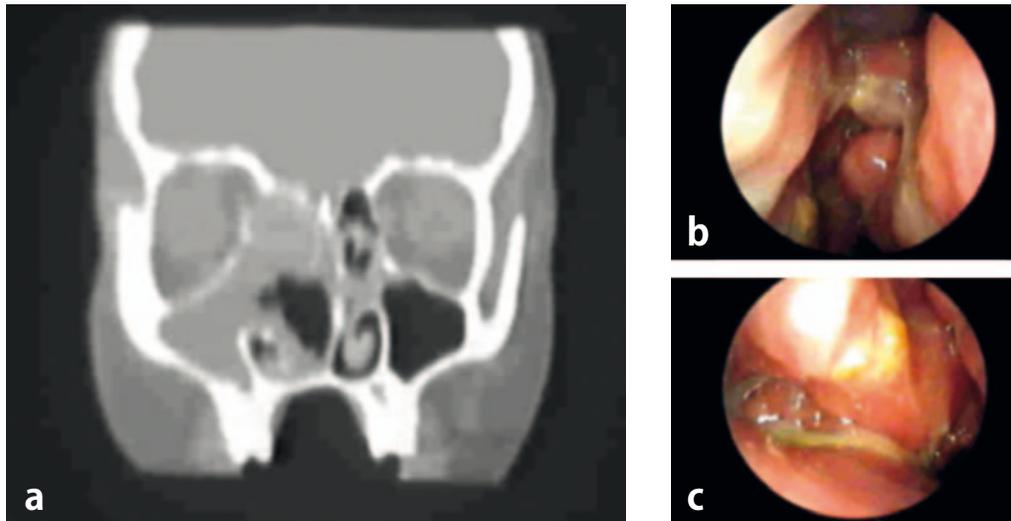


Figura 1. (a) TAC: proceso sólido expansivo frontoetmoideo-esfenomaxilar derecho con desplazamiento del tabique nasal. No se observa destrucción ósea. Rinofibroscopia: (b) poliposis masiva de fosa nasal derecha y (c) notoria supuración mucopurulenta.

componentes fundamentales que unifican la patogenia de varios trastornos inflamatorios crónicos de la mucosa respiratoria caracterizados por infiltración eosinofílica y linfocítica, entre los que se encuentran la enfermedad hipertrófica sinusal, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la SAM.⁹ El tratamiento exitoso de la SAM debe tener en cuenta cada uno de los factores causales, incluida la condición atópica, la exposición antigénica continua, la obstrucción del ostium sinusal y la inflamación crónica.¹⁰ El pilar del abordaje es la cirugía funcional endoscópica. Su objetivo fundamental es extirpar por completo toda la mucina alérgica y el material micótico residual, con el fin de eliminar o reducir el estímulo antigénico. Asimismo, debe mejorar el drenaje y la ventilación de los senos paranasales afectados preservando la integridad de la mucosa y permitir el acceso posoperatorio a las áreas afectadas para realizar revisiones periódicas, limpieza, retiro de costras y remoción de detritos celulares, tratando de evitar la recurrencia.

Los esteroides sistémicos preoperatorios facilitan el procedimiento quirúrgico al disminuir el edema de la mucosa. La terapia estándar para la SAM son los esteroides tópicos. La ventaja de administrar esteroides intranasales en el período posoperatorio es la producción de un efecto antiinflamatorio importante, además de evitar en forma efectiva la recurrencia local. Los antibióticos pueden utilizarse como profilaxis, ya que habitualmente suelen coexistir infecciones bacterianas agregadas. En la actualidad los antimicóticos sistémicos no son recomendados en forma habitual para la SAM debido a que el hongo se encuentra confinado en la mucina alérgica dentro de los senos paranasales y la proporción del agente antifúngico que penetra a la mucina es mínima, mientras que el papel que desempeñan los antimicóticos tópicos es aún incierto y continúa en investigación. La inmunoterapia con antígenos micóticos específicos, administrada luego de la remoción quirúrgica de la masa micótica de los senos paranasales, puede resultar beneficiosa. Se postula que la implementación de la inmunoterapia fúngica disminuye el requerimiento de corticoides sistémicos, permite discontinuar tempranamente el uso de esteroides tópicos y minimiza las recurrencias en pacientes que cumplieron con el régimen durante tres o más años.^{11,12}

► **Los autores no manifiestan conflictos de interés**

Bibliografía

1. Lamblin C, Gosset P, Salez F, et al. Eosinophilic airway inflammation in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 14:85-92, 1999.
2. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 37(2):301-326, 2004.
3. Bent JP III, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 111:580-588, 1994.
4. Marple BF, Mabry RL. Lo que sabemos ahora acerca de la sinusitis fúngica alérgica. *J Resp Dis* 8:41-48, 2001.
5. Aguirre Mariscal H, Segovia Forero E, Torres Macedo N. Sinusitis alérgica micótica. Revisión bibliográfica. *Alergia México* 48:28-32, 2001.
6. Mabry RL, Manning SC, Mabry CS. Fungal Disease of the Upper Respiratory Tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 116:31-35, 1997.
7. Schubert MS. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85:90-97 2000.
8. Kurhn FA, Javer A. Utilizing fungal-specific IgE levels as serological marker for allergic fungal sinus activity. American Rhinologic Society Meeting. 1999; Palm Desert, California, USA.
9. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 87:181-188, 2001.
10. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathogenesis and management strategies. *Drugs* 64(4):363-374, 2004.
11. Mabry RL, Marple BF, Mabry CS. Outcomes after discontinuing immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head-Neck Surg* 122(1):104-106, 2000.
12. 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* 125:487-490, 2001.



LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

SAM, sinusitis alérgica micótica; TAC, tomografía axial computarizada.



AUTOEVALUACIÓN DEL ARTÍCULO

Las sinusitis micóticas integran el grupo de las sinusitis hipertróficas crónicas.

¿Cómo se establece el diagnóstico de las sinusitis micóticas?

A, Mediante la endoscopia nasal; B, Mediante la tomografía computarizada de los senos paranasales; C, Mediante el estudio histopatológico de las muestras obtenidas durante la cirugía; D, Por la presencia de IgE sérica total alta; E, Por la presencia de IgE específica para hongos elevada.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/86830



CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Crisci CD, Hadad G. Rinosisinusitis micótica. *Artículos Originales Alergia y Vías Respiratorias* 3:6-9 Jul 2017.

HOW TO CITE THIS ARTICLE

Crisci CD, Hadad G. Mycotic rhinosinusitis. *Artículos Originales Alergia y Vías Respiratorias* 3:6-9, Jul 2017.



ENVIAR CORRESPONDENCIA A:

Carlos D. Crisci, Departamento de Alergia e Inmunología, Clínica del Tórax, España 931, 2000, Rosario, Santa Fe, Argentina
cdcrisci@arnet.com.ar



.....
Consulte en: www.siicsalud.com
Especialidades médicas relacionadas, bibliografía completa y referencias profesionales de los autores.

Antracosis: causa de parches de pigmentación color negro en la tráquea y el árbol bronquial

Anthracois: cause of black patch in trachea and bronchial tree

Virendra Singh

MD, SMS Medical College, Jaipur, India

Sheetu Singh

MD, SMS Medical College, Jaipur, India

La antracosis es la pigmentación negra del árbol traqueobronquial observada mediante broncoscopia. Estudiamos 30 casos con antracosis y 53 controles sin antracosis. Hallamos que los pacientes con antracosis tienen una probabilidad elevada de ser mujeres de mediana edad o edad avanzada, con antecedentes de tuberculosis pulmonar activa o antigua y observación de fibrosis en la tomografía computarizada de tórax.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

La coloración negra de la tráquea se observa en una cantidad de enfermedades como la argiria (depósito de plata), la melanosis, la inhalación de carbón, la alcaptonuria y la antracosis. El cuadro más frecuente entre dichas enfermedades es la antracosis. El depósito de partículas de carbón y sílice en la mucosa de la vía aérea genera un área de pigmentación negra anormal observada durante la broncoscopia denominada antracosis. La asociación entre dicha pigmentación y el estrechamiento de la vía aérea se denomina antracofibrosis. La enfermedad fue identificada por primera vez en 1951 y el término fue acuñado tiempo después, en 1998, por Chung y col. Recientemente se generó una discusión sobre el término antracofibrosis. Muchos autores difundieron el término antracoestenosis porque describe mejor el cuadro clínico visualizado mediante la broncoscopia. Por otro lado, la antracofibrosis es un diagnóstico patológico. Nosotros estudiamos 30 casos de pacientes con antracosis observada mediante broncoscopia y 53 controles sin antracosis

ante la evaluación broncoscópica, de características similares en términos de edad, sexo y hábito tabáquico. El estudio fue realizado en el hospital SMS de Jaipur, India. El objetivo de la investigación fue evaluar la asociación entre la antracosis y otras exposiciones y las enfermedades pulmonares.

Esta entidad clínica generalmente afecta a la población de mediana edad o anciana, con una media de edad de presentación a los 59.4 ± 12.7 años. Además, afecta a las mujeres (16%) en mayor medida que a los hombres (7%), como también pudo observarse en nuestro estudio.

Los síntomas clínicos habituales en pacientes con antracosis son la tos, la dificultad para respirar, la hemoptisis y el cansancio. Hallamos que el 20% de nuestros pacientes con antracosis tenían antecedentes de trabajo en explotación minera en piedra, frecuencia significativamente superior en comparación con el grupo control. Se propusieron dos teorías para explicar esta asociación. En primer lugar, la sílice genera disfunción macrofágica, la cual a su vez afecta la depuración de las partículas inhaladas y provoca su depósito en la mucosa de la vía aérea.

La segunda teoría enuncia que la silicosis predispone la aparición de tuberculosis, la cual a su vez se asocia con la antracosis. La exposición al humo de combustibles de biomasa se relacionó con la aparición de esta enfermedad, también llamada *hut lung*. No obstante, en nuestro estudio

no hallamos una diferencia significativa en término de horas de exposición al humo de combustibles de biomasa entre los casos y los controles ($p > 0.05$).

La tuberculosis activa o antigua y ya curada fue siete veces más frecuente en los pacientes con antracosis, en comparación con los controles. Las partículas inhaladas, como el carbón y la sílice, se depositan en las vías aéreas y, con posterioridad, son eliminadas por el sistema linfático hacia los ganglios correspondientes. La infección tuberculosa de dichos ganglios puede causar su rotura hacia la mucosa bronquial adyacente, con la consiguiente pigmentación negra. Otra teoría es que la pigmentación generada por la sílice afecta la respuesta inmunológica y predispone la aparición de infecciones como la tuberculosis. El cáncer y la neumonía fueron observados con menor frecuencia en pacientes con antracosis. Los estudios anteriores sobre la asociación arrojaron resultados contradictorios. Se propuso que el estrechamiento de la vía aérea asociado con la antracosis generará una afectación de la clarificación de secreciones y puede provocar bronconeumonía. No obstante, en nuestro estudio no se pudo corroborar esta teoría.

La tomografía computarizada (TC) de tórax reveló que la fibrosis fue más frecuente en los casos, en comparación con los controles. La tuberculosis genera fibrosis y linfadenopatía y ambos cuadros fueron comunes en los pacientes analizados.

La enfermedad habitualmente afecta los lóbulos pulmonares superiores. En estudios anteriores se demostró un patrón de afectación preponderante en los lóbulos superiores y medios. El predominio de alteración superior también puede correlacionarse con el compromiso predominante de los lóbulos superiores que provoca la tuberculosis pulmonar (TBP) y con la frecuencia elevada de TBP en casos de antracosis. Nosotros realizamos bronoscopias tanto a los pacientes como a los controles, pero con el advenimiento de nuevas tecnologías como la citología por aspiración con aguja fina guiada por ecografía endobronquial (EBUS-FNAC), es posible acceder a los ganglios linfáticos en forma directa.

Las consecuencias clínicas de la antracosis pueden ser significativas, por lo cual esta enfermedad no debería ser ignorada. Huh y col. informaron con anterioridad el caso de un paciente con antracofibrosis no diagnosticada que fue sometido a un tratamiento quirúrgico, y cuya evolución posquirúrgica se complicó debido a una hemorragia. El sangrado se originó en un traumatismo inducido por un catéter de succión que fue insertado para remover el exceso de secreciones. La exploración del sitio del sangrado mediante broncoscopia reveló una pigmentación negra con estrechamiento grave del bronquio principal derecho. El anestesiista debería tener conocimiento de dichas complicaciones, ya que pueden ser evitadas al estar alerta. El uso de ventilación con máscara laríngea, la evitación del uso del catéter de succión y el uso de fármacos anticolinérgicos para evitar el exceso de secreciones son algunas de las maniobras para evitar las hemorragias en dichos casos. Otra consecuencia clínica importante es que la antracofibrosis se asocia con hipermetabolismo en la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), que puede generar confusión con el cáncer. Para concluir, hallamos que la antracosis es frecuente en mujeres con antecedente de tuberculosis activa o antigua y fibrosis observable mediante TC de tórax. Sin embargo, necesitamos estudios prospectivos de mayor magnitud que incluyan el seguimiento mediante broncoscopia para confirmar nuestros hallazgos. Además, deben investigarse diferentes estrategias terapéuticas, ya que hasta el momento no existen recomendaciones consensuadas para estos casos.

► *Los autores no manifiestan conflictos de interés*

Bibliografía recomendada

Cabodevila EM, Karnak D, Shah SS, et al. Anthracostenosis. *J Bronchol* 13:153-155, 2006.
 Choi HY, Kim YK, Lee JJ, et al. Bronchial anthracofibrosis: a potential false-positive finding on F-18 FDG PET. *Ann Nucl Med* 26:681-683, 2012.
 Chung MP, Lee KS, Han J, Kim H, Rhee CH, Han YC, et al. Bronchial stenosis due to anthracofibrosis. *Chest* 113:344-350, 1998.
 Cohen AG. Atelectasis of the right middle lobe resulting from perforation of tuberculous lymph nodes into bronchi in adults. *Ann Intern Med* 35:820-835, 1951.
 Grobbelaar JP, Beteman ED. Hut lung: A domestically acquired pneumoconiosis of mixed aetiology in rural women.

Thorax 46:334-340, 1991.
 Hou M, Morishita Y, Iijima T, Inadome Y, Mase K, Dai Y, et al. DNA methylation and expression of p16(INK4A) gene in pulmonary adenocarcinoma and anthracosis in background lung. *Int J Cancer* 84:609-613, 1999.
 Huh J, Kang SS. Bronchial bleeding induced by suction in a patient with bronchial anthracofibrosis. *Korean J Anesthesiol* 46:624-627, 2004.
 Kirchner J, Mueller P, Broll M, Kirchner EM, Pomjanski N, Liermann D, et al. Chest CT findings in EBUS-TBNA-proven anthracosis in enlarged mediastinal lymph nodes. *Rofo* 186:1122-1126, 2014.
 Mirsadraee M, Saffari A, Sarafraz Yazdi M, Meshkat M.

Frequency of tuberculosis in anthracosis of the lung: A systematic review. *Arch Iran Med* 16:661-664, 2013.
 No TM, Kim IS, Kim SW, Park DH, Joeng JK, Ju DW, et al. The clinical investigation for determining the etiology of bronchial anthracofibrosis. *Korean J Med* 65:665-674, 2003.
 Singh V, Meena H, Bairwa R, Singh S, Sharma BB, Singh A. Clinico-radiological profile and risk factors in patients with anthracosis. *Lung India* 32:102-106, 2015.
 Wynn GJ, Turkington PM, O'Driscoll BR. Anthracofibrosis, bronchial stenosis with overlying anthracotic mucosa: Possibly a new occupational lung disorder: A series of seven cases from one UK hospital. *Chest* 134:1069-1073, 2008.



AUTOEVALUACIÓN DEL ARTÍCULO

La coloración negra de la tráquea se observa en una cantidad de enfermedades como la argiria (depósito de plata), la melanosis, la inhalación de carbón, la alcaptonuria y la antracosis. El cuadro más frecuente entre dichas enfermedades es la antracosis.

¿En qué población es más frecuente la antracosis?

A, En mujeres, excepto en aquellas con tuberculosis activa; B, En mujeres con antecedente tuberculosis; C, En hombres sin antecedente de tuberculosis; D, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/152137



CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Singh V, Singh S. Antracosis: causa de parches de pigmentación color negro en la tráquea y el árbol bronquial. *Artículos Originales Alergias y Vías Respiratorias* 3:10-2, Jul 2017.

HOW TO CITE THIS ARTICLE

Singh V, Singh S. Anthracosis: cause of black patch in trachea and bronchial tree. *Artículos Originales Alergias y Vías Respiratorias* 3:10-2, Jul 2017.



ENVIAR CORRESPONDENCIA A:

Virendra Singh, SMS Medical College, Jaipur, India
 rvirendrasingh@yahoo.com



Consulte en: www.siicsalud.com
 Especialidades médicas relacionadas, bibliografía completa y referencias profesionales de los autores.