

## Aspergilosis etmoidomaxilar en una paciente con anemia aplásica. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Prado-González Teresita de Jesús,\*  
Monroy-Colín Víctor Antonio,\*\*  
Tena-Iturralde María Fernanda,\*\*\*  
Hernández-Porras Marte\*\*\*\*

\*Médico Pediatra, Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátricas.

\*\* Médico Pediatra, Residente de Infectología Pediátrica.

\*\*\*Residente de Primer Año de Pediatría.

\*\*\*\*Pediatra Infectólogo, Médico Adscrito al Departamento de Infectología,  
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

### RESUMEN

Los principales factores de riesgo para aspergilosis son estados de inmunosupresión graves tales como neutropenia prolongada y severa. La penetración de *Aspergillus* spp en el tejido conectivo y vascular produce trombosis y finalmente necrosis de los tejidos. Se presenta el caso de una preescolar con anemia aplásica quien desarrolló aspergilosis etmoidomaxilar siendo manejada con anfotericina B y voriconazol presentando un desenlace fatal. La aspergilosis de senos paranasales es una entidad poco común. La aspergilosis invasiva fulminante es un proceso muy grave que afecta generalmente a pacientes inmunodeprimidos. Para evitar el elevado índice de mortalidad y morbilidad asociado con este proceso, es fundamental realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** Aspergilosis, senos paranasales, niños, anemia aplásica, inmunocompromiso, *Aspergillus fumigatum*.

### ABSTRACT

The main risk factors for aspergillosis are severe immunosuppression states such as severe and prolonged neutropenia. The penetration of *Aspergillus* spp in the connective tissue and vascular thrombosis occurs and eventually tissue necrosis. A case of a preschool with aplastic anemia who developed aspergillosis etmoidomaxilar being managed with amphotericin B and voriconazole had a fatal outcome. Sinus aspergillosis is a rare entity. Fulminant invasive aspergillosis is a very serious process that usually affects immunocompromised patients. To avoid the high mortality and morbidity associated with this process, it is essential to diagnosis and early treatment.

**Key words:** Aspergillosis, paranasal sinuses, children, aplastic anemia, immunocompromise, *Aspergillus fumigatum*.

## Introducción

*Aspergillus* spp es un hongo saprófito ubicuo cuya forma de transmisión es principalmente por vía inhalatoria. Alternativamente, las esporas pueden ser introducidas en el seno maxilar a través de una comunicación oro-sinusal secundaria a algún procedimiento odontológico, como la perforación de un canal radicular o una extracción dental.<sup>1,2</sup> La especie patógena más común es *Aspergillus fumigatus* seguida por *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus*. *Aspergillus flavus* representa la especie más frecuentemente aislada en el seno maxilar en pacientes inmunodeprimidos. La penetración del hongo en el tejido conectivo y vascular produce trombosis y finalmente necrosis de los tejidos blandos y duros. Existe un riesgo potencial de infecciones fúngicas en ciertas enfermedades hematológicas como linfoma, leucemia y anemia aplásica. Los principales factores de riesgo para aspergilosis son estados de inmunocompromiso graves o inmunosupresión tales como: neutropenia prolongada y severa, tratamiento crónico con corticoides, trasplante de órganos sólidos y de células progenitoras hematopoyéticas, infección por VIH/SIDA, enfermedad granulomatosa crónica de la infancia, tumores sólidos y hematológicos y tratamiento quimioterápico.<sup>1-3</sup>

## Descripción del caso

Se presenta el caso de una paciente de 3 años de edad, originaria de Xochimilco, D.F. hija de madre de 23 años, sana y padre de 24 años consumidor de marihuana. Sin otros antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual. Producto de la gesta uno, obtenida por vía abdominal por sufrimiento fetal agudo, de término, hospitalizada 14 días después del nacimiento por síndrome de aspiración de meconio que requirió apoyo ventilatorio mecánico durante siete días. Cuenta con el antecedente de infecciones de vías aéreas superiores de repetición manejadas ambulatoriamente, aproximadamente seis episodios por año. Hospitalizada a los 2 años y 11 meses de edad en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) por la presencia de adenopatías submaxilares bilaterales, púrpura húmeda, neutropenia y trombocitopenia estableciéndose el diagnóstico de anemia aplásica confirmado por estudio citológico de médula ósea.

A los 2 meses del diagnóstico reingresa al INP por cuadro clínico caracterizado por fiebre de 38.5 °C, pancitopenia

y datos de respuesta inflamatoria sistémica sin lograrse identificar un foco infeccioso clínicamente. De manera empírica se inicia tratamiento con vancomicina y meropenem ante la gravedad del cuadro, presencia de neutropenia por más de dos meses y por el antecedente de hospitalización previa, dos meses antes. Durante dicha hospitalización, la paciente requirió manejo en terapia intensiva. La biometría hemática al ingreso con hemoglobina de 9.4 g/dL, hematócrito de 28%, leucocitos 2,800/mm<sup>3</sup>, neutrófilos torales de cero, linfocitos 95% y 65,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. La paciente persistió con fiebre hasta 38.5 °C a pesar del manejo establecido y además de continuar neutropénica durante toda su estancia intrahospitalaria (neutrófilos totales de cero) a pesar de manejo con factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). Al décimo día de estancia intrahospitalaria, la paciente presentó edema en hemicara derecha, con aumento de volumen importante en el maxilar izquierdo, sin eritema ni dolor a la palpación. Dos días después, se encuentra en la paciente una placa blanquecina de 1.5 cm de diámetro en la superficie del paladar duro, además de fiebre persistente de hasta 39.5 °C y mayor edema en la hemicara derecha. El septum nasal se encontraba íntegro y el resto de la exploración física sin alteraciones. Se reporta en el examen directo de la lesión, estructura micótica con filamentos hialinos y septados por lo que se decide iniciar manejo con anfotericina B desoxicolato a dosis de 1 mg/kg/día y voriconazol a 7 mg/kg/día. El 25 de mayo de 2011 se realizó tomografía axial computada (TAC) de senos paranasales (SPN) y se encontró hiperdensidad de tejidos blandos a nivel de senos maxilares, el derecho plenamente ocupado, sin erosión ni destrucción ósea; las celdillas etmoidales del lado derecho estaban ocupadas en 50% y las del lado izquierdo ocupadas al 100% (Figuras 1 y 2). Con lo anterior se estableció el diagnóstico de aspergilosis etmoidomaxilar derecha y celulitis preseptal que requirió debridación quirúrgica con toma de biopsia y cultivo para hongos por parte del servicio de otorrinolaringología realizada el día 25 de mayo de 2011. El día 31 de mayo de 2011 se reportó crecimiento en cultivo de *Aspergillus fumigatum*; el estudio histopatológico reportó nasopalatitis aguda necrosante ulcerada y membranosa asociada con bacterias (cocos Gram positivos) y hongos filamentosos (*Aspergillus* sp), que invaden y permean la luz vascular. Se suspende meropenem después de 21 días de manejo y se continua con vancomicina y amikacina

por aislamiento de *Enterococcus faecium* en hemocultivo además de continuarse manejo con anfotericina B desoxicolato y voriconazol. Ante la tórpida evolución de la paciente y lo invasivo de la infección se decide realizar por el servicio de otorrinolaringología una nueva debridación quirúrgica de paladar, nariz y senos paranasales con apoyo endoscópico, encontrando necrosis de mucosa de paladar duro y encía superior, así como de alveolos dentales de incisivos superiores, canino y primer premolar derechos; se encontró además necrosis de mucosa de piso nasal derecho, septum anterior y posterior bilateral, cornete inferior y medio derecho, seno maxilar y celdillas etmoidales derechas. Se traslada a Terapia Intensiva con apoyo ventilatorio mecánico, el cual se logra suspender dos días después. Posterior a la extubación, se ingresa al servicio de Infectología donde se continúa manejo con vancomicina, voriconazol y anfotericina B.

**Figuras 1 y 2.** Tomografía axial de senos paranasales que muestran ocupación de senos maxilares y celdillas etmoidales



Se continuó, además, con la administración de GM-CSF. Durante toda su evolución la paciente persistió febril. Al día 21 de tratamiento con vancomicina y 10 días con amikacina y hemocultivos negativos se suspendieron los antibióticos. El día 11 de junio la paciente presentó elevación de bilirrubinas y enzimas hepáticas, atribuida a uso prolongado de antimicóticos (18 días) además de tiempos de coagulación prolongados y trastornos del ritmo cardíaco asociados con hipokalemia por el uso de anfotericina B refractaria a tratamiento. El 15 de junio mostró deterioro del estado de alerta, inestabilidad hemodinámica con datos de respuesta inflamatoria sistémica, cumpliendo criterios de falla multiorgánica que requirió ser valorada por el servicio de cuidados paliativos e iniciándose manejo con opioide para el manejo del dolor. El 20 de junio de 2011, la paciente presenta paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras de reanimación, determinándose como causa del fallecimiento falla orgánica múltiple secundaria a aspergilosis invasiva (AI).

### Discusión

En el caso de la paciente que aquí se presenta, el antecedente fundamental a considerar es el diagnóstico de anemia aplásica con el que cursaba la paciente. Dicha entidad predispone a los afectados a sufrir infecciones graves, tanto de etiología vírica, bacteriana o micótica. Las lesiones de paladar son puntos clave a evaluar en este tipo de pacientes y que deben hacer pensar en micosis invasivas.<sup>3</sup>

Dentro de las micosis invasivas que afectan los senos paranasales en niños inmunocomprometidos, con enfermedades hemato-oncológicas o con aplasia medular se encuentran dos principales: la mucormicosis y la aspergilosis. La mucormicosis invasiva se caracteriza por el desarrollo rápido de necrosis tisular como resultado de invasión vascular y trombosis subsecuente, datos que no se encontraban presentes en esta paciente. La mucormicosis puede manifestarse en forma rino-orbito-cerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal o formas diseminadas. En muchos casos la diabetes o los estados severos de inmunosupresión con neutropenia son los factores principalmente asociados, como fue el caso de nuestra paciente.<sup>2</sup>

La aspergilosis de senos paranasales es una entidad poco común. La AI fulminante es un proceso muy grave que

afecta generalmente a pacientes inmunodeprimidos. Para evitar el elevado índice de mortalidad y morbilidad asociado con este proceso, es fundamental realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Histológicamente, la sinusitis fúngica se divide en: invasiva y no invasiva. La AI puede ser fulminante (aguda) o indolente (crónica). Las formas no invasivas se pueden manifestar de forma localizada (aspergiloma) o como una sinusitis alérgica. Las formas invasivas a nivel sinusal consisten en una masa, cuyo comportamiento puede ser el de una neoplasia maligna, erosionando el hueso e invadiendo los tejidos blandos, provocando invasión vascular y posteriormente trombosis y necrosis de los tejidos afectados. La sinusitis fúngica invasiva se observa con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, diabéticos, quemados, con enfermedades malignas, en tratamiento crónico con corticoides y trasplantados. En la forma aguda fulminante existen una serie de signos y síntomas clínicos que pueden orientar hacia su diagnóstico. El aumento de temperatura está presente en 100% de estos pacientes, acompañado por tos en 64%, costras nasales en 57%, epistaxis en 50%, dolor de cabeza en 50% y menos frecuentemente, rinorrea, dolor sinusal y faringitis.<sup>3-5</sup>

Se pueden observar cambios en la mucosa nasal secundarios a isquemia. En un principio, la mucosa aparece roja o eritematosa, progresando hacia necrosis y posterior ulceración. El proceso infeccioso se extiende por contigüidad y en su evolución se encuentra una afectación facial y orbitaria. Posteriormente, se produce una diseminación sistémica con afectación de pulmones, hígado y bazo. En el diagnóstico diferencial de la aspergilosis invasiva fulminante se deben tener en cuenta otros procesos infecciosos fúngicos como mucormicosis, procesos bacterianos como los producidos por *Pseudomonas* spp y algunas enfermedades granulomatosas con afectación orofacial como la granulomatosis de Wegener. Las diferentes formas clínico-histológicas de la aspergilosis de SPN tienen características radiológicas específicas. La presencia de focos radiolúcidos en asociación con una opacificación homogénea del seno, es altamente sugestiva del aspergiloma. La opacificación del seno con o sin destrucción ósea puede observarse en las formas invasivas. La TAC es más sensible que la radiografía simple y es el mejor método diagnóstico para valorar destrucción ósea, ade-

más de ser de utilidad para valorar si existe diseminación intracerebral u orbitaria.<sup>1,4-6</sup>

En el examen histológico es fundamental especificar si existe invasión de la mucosa sinusal (aspergilosis invasiva) o está intacta (aspergilosis no invasiva).<sup>7</sup> En el estudio histológico es necesario emplear tinciones especiales como la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) y la tinción de Grocott para identificar la presencia de hifas. La histología permite una identificación presuntiva de las hifas de *Aspergillus* spp (las cuales son hialinas y septadas), pero es necesario el cultivo en medio Sabouraud para confirmar el diagnóstico y confirmar la especie. El tratamiento de la AI sinusal consiste en cirugía radical y tratamiento intravenoso con anfotericina B desoxicolato, anfotericina B complejo lipídico o voriconazol. La dosis de anfotericina B desoxicolato es de 1 a 1.5 mg/kg/día y de 5 mg/kg/día para la anfotericina B complejo lipídico. Las dosis de voriconazol que pueden emplearse van de 6 a 10 mg/kg/día.<sup>4,5,8</sup> En pacientes neutropénicos, como en este caso, el resultado de la cirugía es impredecible y puede asociarse con un aumento de la mortalidad. La cirugía en pacientes severamente comprometidos (neutropénicos y trombocitopénicos) puede resultar muy difícil y verse complicada con hemorragias considerables (incluso letales) o con neumonías posoperatorias o con infecciones intrahospitalarias concomitantes.<sup>2,4</sup> El control del proceso infeccioso y por tanto la supervivencia de estos pacientes es totalmente dependiente de la recuperación de la función de la médula ósea y por tanto de la producción de neutrófilos en sangre periférica. Desafortunadamente, no hubo respuesta en la médula ósea de nuestra paciente a pesar del empleo de factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) lo cual contribuyó a un desenlace fatal.

### Conclusión

La aspergilosis sinusal representa una importante causa de mortalidad en pacientes con neutropenia profunda y prolongada. El pronóstico es sombrío cuando se documenta invasión vascular y necrosis del tejido afectado. El diagnóstico debe sospecharse de manera temprana ante un cuadro de celulitis periorbitaria y/o sinusitis con lesiones en paladar y en septum nasal en el contexto de un paciente con inmunodeficiencia de tipo celular principalmente. Con el incremento en el número de niños in-

munocomprometidos, es esencial para el clínico tener un alto índice de sospecha de esta forma poco frecuente de aspergilosis.<sup>7</sup> El manejo debe establecerse de forma temprana mediante cirugía radical y esquema antifúngico con anfotericina y/o voriconazol. La respuesta al tratamiento se ve favorecida si el estado de inmunosupresión logra remitirse.

#### Referencias

1. Girmennia C, Pizzarelli G, Pozzi E et al. Improving outcomes of acute invasive *Aspergillus* rhinosinusitis in patients with hematologic malignancies or aplastic anemia: the role of voriconazole. *Haematologica* 2008;93(1):159-60.
2. Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, Ener B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143(5):614-20.
3. Katragkou A, Roilides E. Best practice in treating infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(3):225-9.
4. Klepser M. The value of amphotericin B in the treatment of invasive fungal infections. *J Crit Care* 2011;26:225.e1-225.e10.
5. Kontoyiannis DP, Body GP. Invasive aspergilosis in 2002: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:161-72.
6. Kaczmarek I, Biliska J, Osmola K, Nowaczyk MT. Radiologic picture of maxillary sinus aspergilloma. *Otolaryngol Pol* 2010;64(7):36-9.
7. Naeem F, Rubnitz JE, Hakim H. Isolated nasal septum necrosis caused by *Aspergillus flavus* in a immunocompromised child. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(7):627-9.
8. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergilosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327-60.