

Aspergilosis palatina en pacientes con leucemia: tres casos pediátricos

Palabras clave: Aspergilosis palatina, niños.

Key words: Palate aspergillosis, children.

Recibido: 4/II/2000

Aceptado: 15/III/2000

Óscar Vázquez-Tsuji,* Teresita Campos-Rivera,* Norma López-Santiago,**
Ignacio Martínez-Barbabosa***

* Servicio de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría.
México, D. F.

** Servicio de Hematología. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.

*** Laboratorio de Parasitología. Departamento de Atención a la Salud.
Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco. México, D. F.

Correspondencia:

Oscar Vázquez-Tsuji.

Instituto Nacional de Pediatría,

Av. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco,

Deleg. Coyoacán, 04530 México, D. F.

Tel. 5606 0002, extensión 336.

110

Resumen

Se informa de tres casos de aspergilosis palatina en tres pacientes pediátricos con leucemia (LAL-M2, LAL-M3, LAL-M7). El diagnóstico se realizó mediante identificación de antígeno galactomanan para especies de *Aspergillus*, examen directo de material necrótico y granulomatoso para búsqueda de micelio y cultivo. Después del tratamiento con anfotericina B dos pacientes respondieron satisfactoriamente, mientras que en uno no hubo respuesta.

Summary

We report three cases of palate aspergillosis in three paediatric patients with leukemia (LAL-M2, LAL-M3, LAL-M7). The diagnosis was performed by mean detection of galactomanan antigen for *Aspergillus* species, direct observation of hyphal elements in necrotic and granulomatous tissues and culture. After receiving intravenous amphotericin B therapy two patients were cured and one not responded.

Introducción

La aspergilosis representa un grupo heterogéneo de cuadros clínicos producidos por hongos del género *Aspergillus*, con aproximadamente 900 especies. La ubicuidad del microorganismo hace que prácticamente se encuentre en todo el mundo; el principal mecanismo de transmisión es la inhalación de conidiosporas. El espectro de las manifestaciones

clínicas es sumamente complejo y comprende gran diversidad de cuadros clínicos: desde aspergilosis superficial, aspergiloma secundario a colonización del tracto respiratorio y reacciones de hipersensibilidad en la variante alérgica, hasta aspergilosis invasiva en pacientes inmunocomprometidos.¹ Las especies más relacionadas con enfermedad invasiva son *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*; en los cuadros alérgicos, defectus, ochraceum y flavus.²⁻⁴

Tres son los eventos más importantes en la fisiopatogenia de las formas invasivas:

- a) Formación de trombos.
- b) Formación de áreas de infarto.
- c) Presencia de zonas hemorrágicas.

Los trombos se presentan en el interior de los vasos sanguíneos, por lo que disminuye el aporte sanguíneo en las áreas involucradas con la subsecuente producción de zonas de infarto y posteriormente hemorragias con erosión de los capilares lesionados. En la zona de lesión se observa edema, escasa reacción inflamatoria, predominio de linfocitos y fibroblastos con un centro parcialmente necrótico, fibras reticulares e hifas sinuosas con ramificaciones de tipo radial características de *Aspergillus*.

La aspergilosis broncopulmonar invasiva es la forma más grave de infección pulmonar. En los niños los principales factores predisponentes son inmunosupresión, granulocitopenia, enfermedad autoinmune, linfomas, neoplasias cerebrales, hipercortisolemia endógena, como la del síndrome de Cushing y sida. También puede ser la complicación de psitacosis pulmonar, cirrosis hepática, tuberculosis miliar, entre otras. La mortalidad está en relación directa con la prontitud del diagnóstico y las medidas terapéuticas.⁴⁻⁶ Los patrones clínicos de infección pulmonar son diversos, pudiendo manifestarse en forma de bronconeumonía, consolidación segmentaria o lobar, formación de cavernas, derrame pleural, invasión vascular con trombosis y hemorragia pulmonar. El cuadro clínico más frecuente es el de neumonía en pacientes con fiebre persistente o recurrente, durante los periodos de granulocitopenia o administración de corticoides y/o quimioterapia. La tos, al principio seca, se vuelve productiva, mucopurulenta, a veces hemoptoica, siendo frecuente este rasgo. El infarto hemorrágico consecuente a invasión de los vasos sanguíneos por el hongo provoca tromboembolia pulmonar con infarto, que después puede cavitarse.⁷⁻⁹

La aspergilosis pulmonar alérgica se caracteriza por broncoespasmo secundario a reacción de hipersensibilidad tipo 1 mediada por IgE. A menudo se presenta acompañado de sibilancias, disnea y tos productiva en pacientes asmáticos con infiltrados pulmonares evanescentes inexplicables, bronquiectasias y eosinofilia periférica. Hasta en 85 % de los casos se observa hiporexia, malestar general y cefalea en conjunción con hemoptisis. La expectoración es café con presencia de tapones de moco, cristales de Charcot-Leyden y eosinófilos; además, en ella es posible encontrar el micelio dicotomizado septado propio de *Aspergillus*.

El hongo puede alterar la calidad del moco bronquial formando tapones de moco capaces de impactar porciones de la vía respiratoria, con distensión mecánica secundaria. El hallazgo de estos tapones mucosos puede ser el único signo de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas mencionadas, aunadas a eosinofilia y pruebas positivas de hipersensibilidad cutánea a antígenos de *Aspergillus* y elevación total de IgE e IgG ante el microorganismo, constituyen los criterios diagnósticos.¹⁰⁻¹³

La sinusitis aspergilar invasiva se caracteriza por cuadro sinusal —diferente al producido por bacterias— en el que por lo general no se distinguen niveles hidroaéreos, de presentación unilateral, con “escaca centinela”, eritema palatino ipsolateral al seno afectado y ausencia de descarga retronasal.¹⁴ Además, existen formas diseminadas a otros órganos, como aspergilosis del sistema nervioso central, del tracto urinario, la cardíaca y la cutánea.

Por otra parte, se ha informado de casos en sitios poco frecuentes: tejido muscular (en pacientes VIH positivos), orofaringe, esófago, estómago, intestino delgado, colon, tiroides, laringe, paladar; así como abscesos esplénicos, hepáticos y endoftalmitis endógena.¹⁵⁻¹⁷

El diagnóstico puede realizarse mediante biopsia de las lesiones, examen directo de secreciones y tejido necrótico aclarados con hidróxido de potasio para la búsqueda de micelio dicotomizado septado, cultivo en Sabouraud y detección de an-

tígeno galactomanan específico para *Aspergillus* mediante anticuerpos monoclonales, apoyados en estudios imagenológicos.

El tratamiento electivo consiste en 1 mg/kg/día de anfotericina B, vía intravenosa; sin embargo, el éxito dependerá de la prontitud con que se realice el diagnóstico y la reversión de la inmunosupresión.

El objetivo del presente trabajo es presentar las características clínicas y de laboratorio de tres pacientes pediátricos con aspergilosis palatina.

Informe de los casos

Caso 1

Paciente masculino de 12 años de edad con diagnóstico de LAM-M3 desde diciembre de 1998. Recibió tratamiento antileucémico con buena evolución, el cual abandonó a los dos meses de remisión. Catorce meses después reingresó por recaída de médula ósea. Se reinició tratamiento de inducción y transcurridos 10 días presentó fiebre no cuantificada, absceso peridontal y neutropenia severa (900 leucocitos). En la exploración física se encontraron caries múltiples, absceso peridontal que aumentó el volumen de la región malar derecha, hiperemia y dolor a la palpación. Se inició tratamiento antibiótico con clindamicina y amikacina, pero la afección progresó diseminándose con lesiones purpúricas granulomatosas en arcada dentaria y paladar duro; también se observó lesión con aspecto granulomatoso, ocre, con zonas de necrosis central, y lesión blanquecina en amígdala derecha (figuras 1 y 2).

Las muestras para cultivos indicaron *Pseudomonas aeruginosa* por hemocultivo; hifas dicotomizadas septadas + + +, por examen directo de las lesiones, aclarado con hidróxido de potasio; antígeno galactomanan positivo para especies de *Aspergillus*, por anticuerpos monoclonales en el macerado del material necrótico; y antígeno galactomanan sérico negativo para *Aspergillus*. La tomografía axial computarizada de senos paranasales sólo evi-



Figura 1. Lesiones granulomatosas, ocre, localizadas en arcada dentaria, asociadas a infección peridontal y secundarias a infección por *Aspergillus* sp.

denció engrosamiento de la mucosa de cornetes medio e inferior, de predominio izquierdo.

Se modificó esquema antimicrobiano, iniciando cefepime y anfotericina B, a dosis de 1 mg/kg/día. La evolución fue desfavorable, complicándose con perimiocarditis e insuficiencia cardíaca, por lo que se cambió a meropenem, con mejoría de la infección bacteriana pero persistencia de la micótica en región palatina y gingival. Sin respuesta después de 30 mg de dosis acumulada, persistía gran cantidad de micelio dicotomizado septado en el examen directo de la lesión. El padre del paciente solicitó alta voluntaria.

Caso 2

Paciente femenina de 14 años de edad procedente de Quintana Roo, con padecimiento de un mes de evolución caracterizado por infección de vías aéreas superiores. Una semana posterior al inicio de esquema terapéutico con antitusivos, se agregó astenia, adinamia y artralgia en rodillas, por lo que se administró ciprofloxacina, sin mejoría; más aún, apareció dolor en hipocondrio izquierdo. Durante el transcurso de ese mes sufrió pérdida no cuantificada de peso. En los exámenes de laboratorio se encontró 4.5 g/dL de hemoglobina, 61 800 leucocitos, 94 % de linfocitos y 2472 neutrófilos totales.



Figura 2. Lesiones úlcero-necróticas de aspecto granulomatoso localizadas en paladar duro, secundarias a infección por *Aspergillus* sp.

La paciente fue transfundida en su lugar de origen y enviada al Instituto Nacional de Pediatría. Al ingreso se encontraba febril, pálida, con ictericia en conjuntivas, adenopatías cervical e inguinal de 0.5 a 1 cm, bordes hepático de 3-2-2 cm y esplénico de 4 cm de líneas convencionales. Los exámenes de laboratorio corroboraron anemia, neutropenia y trombocitopenia severas; el aspirado de médula ósea señaló 97 % de blastos de aspecto mieloide, clasificados por inmunofenotipo como leucemia mieloblástica M7. En los exámenes complementarios se documentó hepatitis (probablemente infecciosa), por lo que el inicio de la quimioterapia fue aplazado.

Durante la estancia en el Instituto Nacional de Pediatría se agregó bronconeumonía, que fue trata-

da con clindamicina y ceftazidima. La evolución inicial fue desfavorable, con persistencia de fiebre, mal estado general y disminución espontánea de leucocitos. Dos semanas posteriores al ingreso, la fiebre remitió y mejoraron las condiciones generales, por lo que se administró quimioterapia con dosis única de 2 mg/m²sc de vincristina, dos de 30 mg/m²sc de adriamicina, cinco de 120 mg/m²sc de ara C, y 60 mg/m²sc de prednisona. A los cuatro días reapareció fiebre de 40 °C y la paciente refirió dolor en hemicara izquierda y cefalea persistente, que no cedió con analgésicos. También apareció lesión de 3 cm de diámetro en paladar duro, localizada, dolorosa, de aspecto hemorrágico y que limitaba la ingesta de alimentos; la lesión se tornó necrótica, granulomatosa, con bordes bien delimitados.



Figura 3. Aspergilosis palatina. Se observa lesión úlcero-necrótica, ocre, que afectó paladares blando y duro.

En la tomografía axial computarizada de cráneo y senos paranasales se observó imagen hipodensa compatible con pansinusitis, que ocupaba narina y cornete izquierdos, obstruía la vía aérea, involucraba seno maxilar, celdillas etmoidales anteriores, posteriores bilaterales y seno esfenoidal izquierdo.

El material de la lesión del paladar —examinado en fresco aclarado con hidróxido de potasio— mostró abundantes hifas septadas, dicotomizadas, compatibles con infección micótica por hongos filamentosos. En dos cultivos del material necrótico se identificó *Aspergillus flavus*, por lo que se administró 5 mg/kg/día de anfotericina coloidal, vía intravenosa. La paciente evolucionó hacia la mejoría pero con pérdida del tejido necrótico de paladar, la cual originó orificio que comunica cavidad oral con nariz (figura 3).

A los 18 días del tratamiento antimicótico los exámenes para búsqueda de micelio y detección de antígeno galactomanan en las áreas lesionadas fueron negativos. El reinicio de la quimioterapia derivó en remisión completa de la leucemia.

Caso 3

Paciente femenina de 10 años, cuyo diagnóstico de LAM-M2 fue establecido el 18 de mayo de 1999. Por recaída de médula ósea, a los ocho meses de evolución se recomendó quimioterapia. A la exploración física mostró afta en borde izquierdo de labio superior. La paciente evolucionó en forma tórpidamente con neutropenia progresiva y proliferación leucémica; 16 días después de la recaída presentó fiebre de 39 °C, neutropenia severa y ataque importante al estado general; el único dato de infección fue la lesión pustulosa hiperémica en el labio, no dolorosa, con bordes eritematosos y aumento de la temperatura local. En el examen general de orina se encontraron 10 a 15 leucocitos por campo, resultado que dio pie a tratamiento con cefalotina y amikacina parenteral. No hubo respuesta favorable y persistió fiebre de hasta 40 °C.

Posteriormente en paladar duro apareció una úlcera localizada, con borde necrótico, sin exudado ni descarga retranasal. La disminución en el murmullo vesicular bilateral determinó cambio a antibióticos de cobertura más amplia: ceftazidime y clindamicina.

El examen directo en fresco aclarado con hidróxido de potasio realizado a material necrótico de la lesión, mostró abundantes micelios septados; la biopsia del material necrótico y granulomatoso obtenido de la lesión identificó antígeno galactomanan con anticuerpos monoclonales para *Aspergillus*; los cultivos fueron positivos para *Aspergillus flavus*. La tomografía axial computarizada de senos paranasales evidenció engrosamiento de la mucosa y nivel hidroaéreo con declive a nivel superior en seno maxilar derecho, y septum nasal con engrosamiento de la mucosa, sobre todo en cornetes medio y superior con obstrucción de la vía aérea. El tratamiento con 15 mg de anfotericina B produjo evolución satisfactoria del proceso infeccioso y negativización de los exámenes directos en busca de micelio. La paciente fue egresada para continuar tratamiento paliativo para leucemia refractaria.

Discusión

Los hongos del género *Aspergillus* son agentes patógenos de naturaleza oportunista ampliamente distribuidos en la naturaleza.

La aspergilosis invasiva frecuentemente se presenta en individuos inmunosuprimidos. En el presente trabajo los tres pacientes estudiados presentaron leucemia con neutropenia severa, factor de riesgo para el desarrollo de dicha patología, adquirida en un brote de naturaleza nosocomial que se presentó durante la remodelación del hospital y que involucró a otros 18 casos de aspergilosis pulmonar, sinusal y diseminada.

El mecanismo patogénico de la perforación palatina es el mismo que se observa en otras áreas corporales: trombosis con producción de infarto y necrosis.

Cabe señalar que el diagnóstico confirmatorio no puede efectuarse únicamente a través de la identificación de micelio dicotomizado septado, con infiltrado inflamatorio, ya que otros hongos filamentosos de los géneros *Pseudoallescheria* y *Fusarium* poseen características similares. En dos casos el diagnóstico de certeza se logró mediante identificación de antígeno galactomanan específico para *Aspergillus* spp. por anticuerpos monoclonales en el material granulomatoso y necrótico de las lesiones; en uno el cultivo fue positivo para *Aspergillus flavus*, mientras que en otro el diagnóstico se confirmó sólo mediante examen directo y desarrollo de *Aspergillus flavus* en cultivo. En ninguno de los tres pacientes se encontró diseminación sistémica, por lo que probablemente la infección se produjo in situ. La ruta de infección pudo haber sido la inoculación directa con alimentos colonizados, ya que se ha demostrado la facilidad con la que el hongo saprofita alimentos en pocas horas, especialmente el pan. Un dato que apoyaría esta posibilidad es el corto periodo (dos meses) en el que se presentó la entidad.

La respuesta al tratamiento antimicótico fue buena en dos pacientes, mientras que en otro no, debido al grave deterioro inmunológico.

Es conveniente tener en cuenta esta entidad, especialmente en pacientes neutropénicos, ya que el tratamiento oportuno disminuye las posibilidades de diseminación sistémica.

Bibliografía

1. Lombardo GT, Anandarao N, Lin CS, Abbate A, Becker WH. Fatal hemoptysis in a patient with AIDS-related complex and pulmonary aspergilloma. *NY State J Med* 1987;87:306-305.
2. Franquet T, Müller NI, Gimenez A, Domingo P, Plaza V, Bordes R. Semiinvasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: Radiologic and pathologic findings in nine patients. *AJR* 2000;174:51-56.
3. Greene R. The pulmonary aspergillosis: three distinct entities or a spectrum of disease. *Radiology* 1981;140:527-530.
4. Gefter WB. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorax Imaging* 1992;7:56-74.
5. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukaemia: Characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985; 157:611-614.
6. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Swartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach and management. *Chest* 1997;112:541-548.
7. Demming DW, Follansbee SE, Scolaro M, Norris S, Edeistein H, Stevens DA. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:654-662.
8. Brown MJ, Liller RR, Müller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host: CT and pathologic findings. *Radiology* 1994; 190:247-254.
9. Yu VL, Muder RR, Porsattar A. Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: results from three-year prospective study. *Am J Med* 1986;81:249-254.
10. Hopwood V, Johnson ME, Foot MBA, Evans VGE, Warnock WD. Use of the Pastorex aspergillus antigen latex agglutination test for the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Pathol* 1995;48: 210-213.
11. Rohlich P, Sarfati J, Mariani P, Duval M, Carol A, Saint-Martin E, Bringen E, Latge JP, Vilmer E. Prospective sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for serum galactomanan: early predictive value and clinical use in invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis* 1996;15:232-237.
12. Patterson JF, Zidooh A, Miniter P, Andriole VT, Patterson TF. Hospital epidemiologic surveillance for invasive aspergillosis: patient demographic and the utility of antigen detection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:104-108.
13. Dupont B, Huber M, Kin SJ, Bennet JE. Galactomanan antigenemia and antigenuria on aspergillosis: Studies in patients and experimentally infected rabbits. *J Infect Dis* 1987; 155:1-11.
14. Teh W, Matti SB, Marisiddaiah H, Minamoto GY. *Aspergillus* sinusitis in patients with AIDS: Report of three cases and review. *Clin Infect Dis* 1995;121:529-535.
15. Martínez-Ocaña JC, Romeu J, Llatjos M, Sirera G, Ciotet B. Goiter as a manifestation of disseminated aspergillosis in a patient with AIDS (letter). *Clin Infect Dis* 1993;17:953-954.
16. Manfredi R, Mazzoni A, Cavicchi O, Santini D, Chiodo F. Invasive mycotic and actinomycotic oropharyngeal and craniofacial infection in two patients with AIDS. *Mycoses* 1994;37:209-215.
17. Petersen M, Althaus C, Santen R, Gerhaz CD. Endogenous *Aspergillus* endophthalmitis in AIDS. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1997;211:400-402.