

ASPERGILOSIS SINUSAL NO INVASIVA POR *Aspergillus parasiticus* EN NIÑO INMUNOCOMPROMETIDO

(Non invasive sinusal aspergillosis by *Aspergillus parasiticus* in an immunocompromised child)

R. Salim¹ & R. Runco^{1,2}

1. Cátedra de Micología. Instituto de Microbiología Fac. de Bioquímica, Química y Farmacia Universidad Nacional de Tucumán Ayacucho 491. (4000) San Miguel de Tucumán. R. Argentina.
2. Lab. Micología del Hospital del Niño Jesús. Pasaje Hungría 750. (4000) San Miguel de Tucumán. R. Argentina
e-mail: rqsalim@rectorado.unt.edu.ar

Palabras claves: aspergilosis sinusal, niño, inmunocomprometido

Key words: sinusal aspergillosis, immunocompromised child.

RESUMEN

El presente trabajo tiene la finalidad de exponer un caso clínico de un niño inmunosuprimido con antecedentes de hospitalización previa, a los 6 años de edad con múltiples síntomas y signos (poliadenopatías, desnutrición, sepsis en cavidad bucal y foco pulmonar; además de pancitopenia). Permaneció en terapia intermedia durante 38 días, cumpliendo varios esquemas antibióticos sin buena respuesta a los mismos. Fue derivado al Hospital Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires) desconociéndose la terapéutica seguida en esa oportunidad. Cinco años después (2007) es ingresado nuevamente a nuestro hospital por cuadro de epistaxis cefaléa, compromiso del estado general y neutropenia febril, por lo que se inicia tratamiento antibiótico, además de estudio con mielograma confirmando el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda. Cinco días después de su ingreso expulsa espontáneamente, desde las fosas nasales material granulomatoso el cual fue enviado a estudio micológico (examen directo y cultivo), detectándose alta presencia de *Aspergillus parasiticus* en ambos exámenes, lo cual fue ratificado por histopatología como una aspergilosis sinusal no invasiva. El paciente fue remitido a la Sala de Inmunodeprimidos donde recibió tratamiento intravenoso con 350 mg/día de anfotericina B-complejo lipídico y terapia específica para LLA. Presentó una evolución tórpida y al 12º día el paciente falleció por su mal estado general y progresión terminal de su enfermedad de base.

ABSTRACT

This present paper is meant to reveal the clinical case of an immunosuppressed boy having been previously in a hospital, when he was 6, showing multiple symptoms and signs (polyadenopathies, malnutrition, buccal sepsis and pulmonary focus, in addition to pancitopenia). He stayed under intermediate therapy for 38 day being submitted to varied antibiotic schemes, though yielding no satisfactory responses to them. Later on he was derived to the Hospital Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires), yet therapeutics used at that place being unknown. Five years later (2007), he is admitted again in our hospital because of cephalic epistaxis, a compromised health condition and fevered neutropenia, so he is given an antibiotic treatment in addition to a mielographic study yet it is confirmed the diagnosis of an acute lymphocytic leukemia. Five days after his admittance, he discharges granulomatous matter from his nasal cavities which was sent for a mycological study. Direct exam and culture, detecting high presence of *Aspergillus parasiticus* on both exams which was ratified by histopathology as a non invasive sinusal aspergillosis. The patient was sent to the Immunodepressed Ward where he received intravenous treatment with 350mg/day anfotericina B-lipidic complex and a specific therapy for LLA. He had a torpid evolution and on the 12nd day the patient died as a result of his very bad health condition as well as the terminal progression of his base disease.

INTRODUCCION

La patología fúngica sinusal es poco frecuente, sin embargo, su diagnóstico ha aumentado desde hace

Recibido el 1 de Octubre 2008
Aceptado 29 Noviembre 2008

algunos años gracias al avance vertiginoso de la radiología y el desarrollo de la cirugía endoscópica nasal (1,7). Comprende una extensa variedad de entidades patológicas con diferente expresión clínica, cuyo denominador común es la presencia de hongos en los senos paranasales (10, 11).

Se define como Aspergilosis sinusal, a un grupo de afecciones relacionadas con varias especies de *Aspergillus*, hongos saprofitos comunes que crecen como una masa de hifas anchas y tabicadas. *Aspergillus* spp. son las causas más comunes de todas las formas de patología micótica sinusal (5, 12, 17, 22, 23).

Los integrantes del género *Aspergillus*, son ubicuos, abundan en el suelo, en la materia orgánica en descomposición y en granos almacenados. Estudios ambientales han indicado que los humanos pueden inhalar, diariamente, acorde al ambiente, varios cientos de sus conidios (26). Sin embargo, su inhalación por individuos inmunocompetentes, raramente tiene efectos adversos, debido a que estos propágulos son eficientemente eliminados por la inmunidad celular (3, 34). Puede provocar complicaciones en individuos con alteración de la defensa celular, fundamentalmente en enfermos neutropénicos, especialmente en pacientes leucémicos o transplantados de médula ósea, terapia corticoesteroide, quimioterapia citotóxica y SIDA (16, 17, 19). El paciente típico es granulocitopénico, que ha recibido un sobre tratamiento con antibióticos de amplio espectro por fiebres inexplicables (9, 14, 30, 33). Por su oportunismo puede causar desde alergias hasta infecciones invasivas implicando las vías aéreas superiores, pulmones, y otros órganos (4, 15, 23, 25, 29).

Los cambios de la mucosa y la obstrucción del orificio nasal, disminuyen la ventilación del seno, reducen el pH, y en consecuencia favorecen la colonización y la proliferación micótica (1, 31, 32).

Además de los factores del huésped, se han citado diversos factores ambientales como causa del desarrollo de sinusitis micótica (1,10). El tamaño del inóculo necesario para desarrollar manifestaciones de aspergilosis es desconocido, pero parece que tiene que ser bajo en los pacientes inmunocomprometidos. Respecto al tiempo de incubación entre la exposición a *Aspergillus* spp. y el desarrollo de aspergilosis invasiva Chacón *et al.* (5), establecen que varía entre 36 horas y 3 meses. En los pacientes neutropénicos no se presentan sino hasta después de 12 días de neutropenia severa, aun cuando los pacientes pueden estar colonizados en pulmón o cavidad sinusal a su llegada al hospital (5,18).

Al parecer, el clima también es un factor que puede favorecer la incidencia de esta patología, pues existen zonas donde la sinusitis micótica es endémica; entre ellas se encuentra Sudán, Norte de India y Arabia Saudita, todas con clima caliente y seco (3).

En los últimos años se han asociado otros factores al aumento de las aspergilosis, entre ellos, las nuevas pautas de quimioterapia antineoplásica, el incremento exponencial de los trasplantes de órganos y la utilización de fármacos inmunosupresores cada vez más potentes frente a enfermedades auto-inmunes (9, 14, 25).

Si bien existe consenso que la incidencia de las diferentes formas de presentación de micosis nasosinusal es variable y la diversidad de hongos involucrados está aumentando, desafortunadamente, la verdadera incidencia de estas infecciones es desconocida (29). Según una revisión efectuada en la Clínica Mayo su frecuencia, basada en las muestras quirúrgicas codificadas como «sinusitis inflamatoria» fue 6,9%; de sinusitis fúngica alérgica, 3,7%; de bola fungosa 3,7%; y 0,003% de invasora (12).

De las más de 200 especies que comprende el género *Aspergillus*, unas 20 han sido reconocidas, hasta la fecha, como patógenas en el hombre. De éstas, la especie más frecuentemente aislada es *Aspergillus fumigatus* complex. le siguen : *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*, que también juegan un papel importante en patología humana (4,18).

Los brotes de aspergilosis que implican la piel, la mucosa oral o los tejidos subcutáneos, se asocian más a menudo a *A. flavus* que a las otras especies (3, 4, 18, 27). Se cree que el tamaño mayor de las esporas de *A. flavus* con respecto a las de *A. fumigatus* favorece su deposición en la zona respiratoria superior lo que podría explicar su incidencia como un agente etiológico común de la sinusitis fúngica y de las infecciones cutáneas. Posiblemente, las características de la superficie de las esporas también son determinantes importantes de la localización (24).

A. flavus es la segunda causa de aspergilosis invasiva y es el agente más común de la infección superficial no invasiva (4, 10, 18, 19). Los síndromes clínicos comunes asociados a esta especie incluyen, particularmente, sinusitis granulomatosa crónica, queratitis, aspergilosis cutánea, infecciones de heridas y osteomielitis postraumáticas y/o de inoculación (18).

El presente trabajo tiene la finalidad de exponer el hallazgo casual de *Aspergillus parasiticus* en material granulomatoso sangrante de descarga nasal espontánea en un paciente inmunocomprometido de 11 años de edad, con desenlace fatal, comentar aspectos clínicos y de diagnósticos de la aspergilosis sinusal.

CASO CLINICO

Paciente masculino de 11 años de edad, residente en San Miguel de Tucumán (R. Argentina) ingresado por 1ª vez en nuestro hospital a los 6 años de edad (Marzo de 2002) por un síndrome febril prolongado (>30 días de

evolución), pérdida de peso (aproximadamente 7 kilos en un mes) y diarrea. Fue internado, en estado crítico. El examen físico reveló adenopatías en cadena latero-cervical, preauricular y submaxilar de 1 a 1,5 cm, duras, móviles, indoloras, además en región inguinal. Desnutrido de primer grado con déficit del 15% (85% peso para edad). Se diagnosticó sepsis a foco en cavidad bucal y a foco pulmonar, síndrome anémico, leucopenia severa sin diagnóstico etiológico confirmado, síndrome de colestasis con hepatomegalia, insuficiencia hepática y enteroparasitosis (huevos de *Ascaris*). Registraba, además, lesiones pustulosas en región lateral de cuello y perianal. La punción-aspiración de médula ósea informó ausencia casi total de la serie granulocítica (agranulocitosis). Al mismo tiempo, se diagnosticó neumonía derecha, con clínica y radiología positiva. Permaneció en terapia intermedia durante 38 días, cumpliendo varios esquemas antibióticos sin buena respuesta a los mismos, continuando febril, sin bacteriemia. Fue derivado al Hospital Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires) desconociéndose la terapéutica seguida en esa oportunidad.

El 10 de Diciembre de 2007, consulta por epistaxis de 3 h. de evolución, de difícil manejo a pesar de la colocación de un tapón nasal anterior y administración de concentrado plaquetario. Refiere padecer sensación de taponamiento nasal, sangrado nasal, cefalea, fatiga y malestar general de más de 2 semanas de evolución. Se decide su hospitalización. Al momento del ingreso presenta fiebre, neutropenia y plaquetopenia, por lo que se administra concentrado plaquetario y se inicia tratamiento con cefalotina y ceftazidima. Con diagnóstico presuntivo de leucemia linfocítica aguda (LLA) se efectúa punción-aspiración de médula ósea.

A los 5 días de su admisión, por una descarga nasal espontánea (estornudo), elimina material granulomatoso y sangrante que es transportado rápidamente al laboratorio. El tejido es procesado para diagnóstico bacteriológico y micológico arrojando examen directo positivo, con abundantes hifas hialinas tabicadas compatibles con elementos fúngicos. Este resultado es inmediatamente comunicado al médico tratante, lo cual llevó a una orientación diagnóstica preliminar de sinusitis fúngica. Se decidió practicar biopsia por curetaje, obteniéndose un tejido granulomatoso, friable y sangrante, que fue enviado para estudios histopatológicos y microbiológicos (examen directo y cultivo micológico).

El resultado de la biopsia fue compatible con aspergilosis sinusal sin invasión tisular. Los resultados de los cultivos y examen histopatológico fueron positivos para hongos compatibles con *Aspergillus parasiticus*. Con el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda el paciente fue remitido a la Sala de Inmunodeprimidos donde recibió tratamiento intravenoso con 350 mg/día de anfotericina B-

complejo lipídico y terapia específica para LLA. Presentó una evolución tórpida y al 12º día el paciente falleció por su mal estado general y progresión terminal de su enfermedad de base.

Estudios Microbiológicos

Se efectuaron exámenes microscópicos directos y cultivos del material de descarga nasal espontánea, previamente macerado en mortero estéril con SF estéril. Al examen directo se observaron abundantes hifas hialinas, septadas, de 2 µm de diámetro con ramificaciones en ángulos de 45°. Coincidentemente con este hallazgo, el diagnóstico histológico de los materiales de biopsia nasal reveló abundantes hifas septadas, ramificadas, no invasivas de la mucosa sinusal.

Los cultivos se realizaron en Sabouraud glucosado agar (SGA) e incubados a 37°C. A partir de las 72 h se observó en todos los tubos abundante desarrollo, en cultivos puros, de numerosas colonias de aspecto fúngico que fueron identificadas como *Aspergillus parasiticus* Link, de acuerdo a la descripción para la identificación de especies de *Aspergillus* provista por el Departamento Micología INEI ANLIS (R. Argentina) (28). La identificación se basó en el estudio de los caracteres macro y micromorfológicos de las colonias aisladas. Su identidad fue corroborada por comparación con la descripción de esta especie en la literatura especializada (8,20) (Fig. 1 y 2).

El diagnóstico micológico se basó en la observación macro y micromorfológica de la colonia aislada en SGA y en Agar Czapeck extracto de levadura. En SGA se aísla un hongo de crecimiento rápido, color amarillo verdoso a marrón claro uniforme que se oscurece con el tiempo, borde difuso, dentado y superficie densamente tapizada de conidióforos, anverso color dorado a rojo-marrón. Al esporular, la colonia toma un color verde oliva claro uniforme, que se oscurece con la edad. En Agar Czapeck extracto de levadura a 28°C la colonia, al principio de color amarillo, rápidamente pasa a color verde oscuro y el reverso amarillo-crema, al envejecer se torna amarillo-naranja. Márgenes microlobulados, textura algodonosa. La observación microscópica muestra conidióforos de longitud variable, pared hialina, gruesa, con ornamentación equinulada, vesículas esféricas, uni o biseriadas (24-25 µm), las fíalides cubren completamente la vesícula. Conidios globosos o subglobosos verrugosos (2,5-3 µm) con paredes delgadas (20, 21).

DISCUSION

El aumento de las enfermedades infecciosas en el mundo, a expensas del creciente número de individuos



Fig. 1. Colonia de *A. parasiticus*. En SGA a 10 días de incubación a 28 °C

que tienen afectada su competencia inmunológica, significa un enorme reto para el equipo de salud en términos de diagnóstico y tratamiento. Las infecciones oportunistas se producen cuando fallan los mecanismos defensivos del huésped para enfrentar los procesos infecciosos, en el que las micosis alcanzan un lugar cada vez más importante, por su frecuencia, difícil diagnóstico y elevada mortalidad (35, 36, 37, 38, 39).

Por su baja frecuencia, alta complejidad diagnóstica y terapéutica, estas enfermedades caen generalmente en el campo del especialista, pero el clínico general debe conocer su existencia y características generales, para pedir ayuda o derivarlas oportunamente. Por ello, es necesario insistir en que la eficiencia con la que es evaluado un paciente y la eficacia de su tratamiento depende de un equipo de salud multidisciplinario (35, 38, 39). El laboratorio y la tecnología, no deben estar fuera, sino dentro del método clínico, jugando un papel muy importante y muchas veces decisivo en el diagnóstico, porque son capaces de poner en evidencia situaciones, allí donde no llega la sensibilidad de la clínica (40, 41). Para ello se debe disponer de materiales específicos y técnicas adecuadas, rápidas y confiables para proporcionar la información, acertada y precoz, sea ésta bacteriana, viral, fúngica o parasitaria (25,30). En nuestro país, los resultados de una encuesta nacional sobre micosis diagnosticadas entre enero y diciembre de 2004, con datos provistos por 72 laboratorios, mostraron que tan sólo un 8% de las muestras microbiológicas fueron sometidas a estudios micológicos (6).

El caso que exponemos, es una muestra de lo importante que resulta 'no olvidar' la posibilidad de una patología fúngica, que puede quedar 'oculta' por los síntomas y signos propios de la enfermedad de base en pacientes inmunodeprimidos. De hecho, el estudio micológico del material granulomatoso y sangrante de la descarga nasal espontánea, fue un episodio fortuito, ya

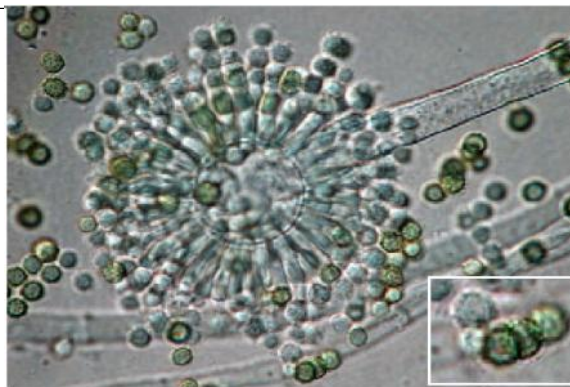


Fig. 2. Micromorfología de *A. parasiticus* en agar Malta, en el recuadro se aprecia la rugosidad de los conidios.

DIC (1000X)

que la muestra fue llevada directamente al laboratorio sin un pedido médico formal para su análisis micológico. La evaluación de un paciente con fiebre y neutropenia es un hecho frecuente en la práctica clínica y puede obedecer a una gran cantidad de situaciones patológicas, entre ellas infecciones invasivas por hongos filamentosos o levaduriformes (2, 9, 30).

Los pacientes cuya neutropenia es prolongada y profunda, sobre todo si es secundaria a las quimioterapias más agresivas, habitualmente las de rescate, son los que con más frecuencia se infectan con integrantes del género *Aspergillus*. Es sabido que la terapia esteroideal en altas dosis, aumenta la susceptibilidad a la infección por este agente (19, 30).

El diagnóstico de micosis sinusal requiere un alto grado de sospecha. Como los síntomas de sinusitis bacteriana y micótica son generalmente similares y su distinción clínica resulta prácticamente imposible es necesario sospecharla para así efectuar un diagnóstico correcto y plantearlo cuando existe recurrencia o persistencia de enfermedad en un mismo sitio (1, 4, 11, 29).

En nuestro laboratorio, nos encontramos abocados a un programa rutinario de rastreo diario de muestras clínicas, no derivadas al laboratorio micológico, al menos en algunos casos seleccionados de pacientes cuyas historias clínicas nos llevan a la sospecha de una posible micosis. Esto podría justificar, en parte, el incremento en la incidencia de infecciones fúngicas en la edad pediátrica que se registró en nuestro medio, en los últimos años (35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

Asimismo, el diagnóstico casual de micosis superficiales y profundas en nuestro hospital ha sido cada vez más frecuente en el transcurso de estudios complementarios por otras patologías o patologías no relacionadas. Esto explicaría el aumento progresivo en las solicitudes médicas de diagnóstico micológico en los últimos tiempos lo que pone en evidencia el reconocimiento médico de la importancia y frecuencia de las micosis en el

Hospital de Niños de Tucumán, así como de la necesidad de la utilización racional de los recursos de laboratorio (37, 38, 39).

Los hongos del género *Aspergillus* se distinguen por su capacidad de causar afecciones muy diferentes según el terreno del paciente. Resulta significativo que a la luz del conocimiento actual, la aspergilosis siga teniendo una alta morbilidad y mortalidad en grupos de individuos inmunodeprimidos (con enfermedades malignas, trasplantados, con SIDA, etc.) lo cual determina su condición actual de enfermedad reemergente. Se expresa con nuevas formas graves en el curso de neutropenias severas en trasplantados, enfermedades malignas bajo tratamiento, trasplante de médula ósea, enfermos de SIDA, etc. (2, 15, 16, 21, 33).

En la actualidad, la aspergilosis es la micosis más común de senos paranasales. En infecciones de vías respiratorias altas se encuentran síntomas nasales, retronasales, sinusales y orbitarios. Los síntomas nasales se relacionan con secreción mucoide o mucopurulenta, inflamación de la mucosa nasal, aumento de tamaño de los cornetes y en ocasiones pólipos o dolor facial. La inflamación granulomatosa es el sello histológico distintivo de esta condición. Se presenta más comúnmente en pacientes con leucemia aguda y que han recibido trasplantes de médula ósea, los cuales son sometidos a terapias con corticosteroides que interfieren de manera importante con la función de los macrófagos (33).

Los hospederos más frecuentes son los pacientes neutropénicos con enfermedades hematológicas malignas, los trasplantados y los que padecen de enfermedades granulomatosas. La evolución casi siempre es de curso fatal con series que reportan mortalidades entre 80-100 %. De ahí la importancia del diagnóstico precoz, la profilaxis y el tratamiento específico temprano. Hay que sospechar cuando el curso febril permanezca por más de 72 h en este tipo de paciente, pese a tratamiento antibacteriano de amplio espectro (14, 19, 33).

Aun cuando las características clínicas de las aspergilosis son generalmente idénticas para todas las especies del *Aspergillus*, a menudo se describen algunas particularidades referidas a las infecciones causadas por *A. flavus*. Esta especie es más probable de ser recuperada de la zona respiratoria superior que cualquier otra especie de *Aspergillus* (1, 2, 4, 10, 18). Las presentaciones clínicas del rinosinusitis aspergilar incluyen síndromes granulomatosos agudos y crónicos invasivos y síndromes granulomatosos no invasivos (4, 11). Para un diagnóstico correcto, se debe obtener muestras de tejido para estudios histopatológicos, que son esenciales, con cultivos de los especímenes quirúrgicos. Los cultivos de moco nasal no son confiables para el diagnóstico porque pueden reflejar

sólo la presencia del hongo en el aire, más que la enfermedad.

Es importante enfatizar que debido a su naturaleza cosmopolita, un cultivo positivo de un sitio no estéril, necesita del respaldo del estudio de microscopia directa de la muestra y el aislamiento del hongo en muestras repetidas para considerarlo significativo. *Aspergillus* es capaz de crecer fácilmente en los medios de cultivo de un laboratorio, de tal forma que en ocasiones es difícil diferenciar si se trata de un contaminante de la muestra, de un colonizador o de un invasor del huésped (13). Por ello, si bien el cultivo de la muestra obtenida permite la identificación del hongo, el diagnóstico se establece definitivamente mediante el estudio histopatológico (1).

En un estudio realizado en la India, de 119 personas con molestias sinusales (de los cuales sólo dos, diabéticos, tenían afección inmunitaria), el 42% tuvo cultivos positivos para hongos. En 80% de los casos, *Aspergillus flavus* fue el agente causal. Los demás hongos cultivados fueron *A. fumigatus* (6%), *Aspergillus* spp. (4%), *Alternaria* spp. (4%), *Rhizopus arrhizus* (4%) y *Candida albicans* (2%) (22).

Actualmente se carece de datos confiables sobre la frecuencia de las micosis en la República Argentina. La información disponible sobre frecuencia de micosis en nuestro país ha sido fragmentaria y geográficamente limitada. Por esta razón existe muy poca bibliografía nacional sobre la incidencia de esta patología (61).

El tratamiento depende si la sinusitis micótica, es invasiva o no, requiriendo la primera tratamiento quirúrgico y antifúngicos sistémicos (9, 33). Actualmente la droga de elección es el Voriconazol, siendo la anfotericina una alternativa principalmente por su menor costo. Debe considerarse la resistencia a Anfotericina B de *Aspergillus terreus*.

A. fumigatus es el mayor causante de la colonización e invasión de senos paranasales como ruta aérea de infección al tracto respiratorio (21, 22, 23), mientras *A. parasiticus*, se consiera una especie cosmopolita, común en suelos cultivados, granos, alimentos granulados, compost, vegetales, insectos, productos almacenados y otros ambientes diversos, en muchas localizaciones geográficas, incluyendo Argentina (42, 43, 44, 46, 49). Sin embargo, a pesar de ser considerada una especie alergénica no se han documentado en la literatura casos de micosis invasivas por esta especie (8), lo que demuestra su aparente escaso poder patógeno en los mamíferos, una situación que se corrobora en este caso clínico al colonizar saprofiticamente una descarga sinusal del enfermo sin la invasión de la mucosa nasal a pesar de la neutropenia grave y terminal.

Su falta de poder patógeno no se compara con su

actividad toxicogénica donde *A.flavus* y *A.parasiticus* son los más comunes e importantes productores de aflatoxinas en alimentos y piensos, sin dejar de mencionar que actualmente ambos taxa pueden contener más de una especie (47, 50). Esta especie no se considera un habitante común de ambientes internos como *A.flavus* y *A.fumigatus* (47), pero se ha descrito en muy baja cantidad en ambientes hospitalarios (45). En nuestro caso no podemos precisar su origen ambiental, sin embargo, es probable su entrada desde una fuente exógena por la particular biogeografía de la zona.

Debe destacarse el raro y casual hallazgo de *A.parasiticus* colonizando saprofiticamente los senos nasales

REFERENCIAS

1. Alobid, I.; Bernal, M.; Menéndez, L. M.; Alós, L.; Benítez, P. y Mullol, J. (2002). Cirugía Endoscópica Nasosinusal en la Sinusitis Fúngica. Nuestra Experiencia. Acta Otorrinolaringol Esp; 53:393-397
2. Arza Fernández, S.; Coria Lorenzo, J.; Rosales Uribe R. y Gómez Barreto, D. (2006). Aspergilosis invasiva en el paciente pediátrico oncológico: Revisión del tema a propósito de un caso. Rev. Enf. Infec. en Pediatría. 75:80-92
3. Celis, G.; Parte, G.; Gil, C.; Aponte, C.; Gómez, T.; Alfaro, G.; y Solbas, A. (2001). Aspergiloma asintomático del seno frontal. Presentación de un caso. Acta Otorrinolaringológica. 13 :1-6
4. Cruz, R.; Barthel, M.; Piontelli, E. y Fernandez, G. (2005). Reportes Clínicos: Infección Rinosinusal probada por *Aspergillus flavus* y probable Infección pulmonar por *Emericella nidulans* en pacientes inmunodeprimidos. Boletín Micológico 20:109-115
5. Chacón, M.; Chacón, C.; Aguilar, U.; Pérez, M. T.; Facha, I.; Gutiérrez de Velasco, R.; Pichardo, M.; Martínez, L. & Alessio, P. (2002). Aspergilloma sinusal. Rev. Médica Sur N° 3 Vol. July-September: 126-128
6. Davel, G. y Canteros, C. E. (2007). Situación de las micosis en la República Argentina. Revista Argentina de Microbiología 39: 28-33
7. De Carpentier, J.P. (1994). An algorithmic approach to *Aspergillus* sinusitis. The Journal of Laryngology Otol; 108: 314-18
8. De Hoog, G.S.; Guarro, J.; Gené, J. & Figueras, M. J. (2000). Atlas of Clinical Fungi 2nd ed. Utrecht, Centraalbureau voor Schimmelcultures.
9. de la Cámara, R. (2003). Características de la infección fúngica en hematología. Enf. Infec. Microbiol Clin; 2:3-12
10. Denning, D.W. (1998). Invasive aspergillosis. Clin. Infect. Dis; 26:781-805
11. Ferguson, B. J. (2000). Definitions of fungal rhinosinusitis. Otolaryng Clin. North Am. 33:227-235
12. Ferguson, B. J. (2000). Fungus balls of the paranasal sinuses. Otolaryng Clin. North Am. 33:389-98
13. Franquet, T.; Müller, N.L.; Jiménez, A.; Guembe, P. & De la Fuente, J. (2000). Formas clínicas de Aspergilosis: correlación anátomo-radiológica en el paciente inmunocompetente e inmunodeprimido. XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica. URL disponible en: www.justeradiologia.com/webs/poster/to-1.html - 34k/
14. García-Ruiz, J.C. (2002). Micosis en los pacientes hematológicos. Rev Iberoam Micol; 19:13-16
15. Gassiot Nuño, C.; Pino, P.; Rodríguez Vázquez, A.; Ramos Gómez, M. & Páez Prats, I. (2000). Aspergilosis pulmonar: un nuevo enfoque en la reemergencia. Acta Médica 9:67-72
16. Gillespie, M.; O'Malley, B. W. (2000). An algorithmic approach to the diagnosis and management of invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised patient. Otolaryngol Clin North Am; 33:323-34
17. Gómez Llorens, T.; Palomar, V.; Ruiz Giner, A.; Latorre, J. & Romeu, C. (1998). Sinusitis fúngica. A propósito de cuatro casos. Acta Otorrinolaringol. Esp. 4:241-4
18. Hedayati, M. T.; Pasqualotto, A. C.; Warn, P. A.; Bowyerand, P. & Denning, D. W. (2007). *Aspergillus flavus*: human pathogen, allergen and mycotoxin producer, Microbiology 153:1677-1692
19. Hunt, S.; Miyamoto, R.; Cornelius, R. & Tami, T. (2000). Invasive fungal sinusitis in the acquired immunodeficiency syndrome. Otolaryngol. Clin. North Am. 33:335-47
20. Klich, M. A. (2002). Identification of common *Aspergillus* species. Utrecht, Centraalbureau voor Schimmelcultures.
21. Klich, M. A. (2006). Identification of clinically relevant aspergilli. Medical Mycology 44. S127-S131
22. Kwon-Chung, K.J.; Bennett, J.E. (1992). Aspergillosis. Medical Mycology, Philadelphia, Lea & Febiger, pp 201-247
23. Latge, J.P. (1999). *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. Clin .Microbiol. Rev. 12:310-350
24. Morrow, P. E. (1980). Physics of airborne particles and their deposition in the lung. Ann N Y Acad Sci 353:71-80
25. Patterson, T.F.; Kirkpatrick, W.R.; White, M. (2000). Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices and outcomes. Medicine; 79:250-60
26. Pérez, F.; Opazo, H.; Cruz, R. y Piontelli, E. (2006). Reporte Clínico: Diagnóstico Endoscópico e Histológico de Aspergilosis Sinusal no invasiva en paciente inmunocompetente. Boletín Micológico 21:85-89
27. Pila Pérez, R.; Zequeira Peña, J. & Pila Peláez, M. (1998). Aspergilosis que coincide con tumor del seno maxilar. Revista Archivo Médico de Camagüey Vol 2 N° 2. URL disponible en [http://www.amc.sld.cu/amc/1998/v2n2/amc2\(2\)11.htm/](http://www.amc.sld.cu/amc/1998/v2n2/amc2(2)11.htm/)
28. Programa Nacional de Control de Calidad en Micología.

Departamento de Micología INEI. ANLIS «Carlos G. Malbrán». URL disponible en http://www.anlis.gov.ar/INEI/depto_micol/ccalidad.htm/

29. Pruzzo, E.; Labarca, J.; Guzman, A.; León, P.; Emmerich, L.; Rico, B. (2000). Rinosinusitis por *Pseudallescheria boydii*: caso clínico. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. 60:109-116
30. Santamaría, M.; Lara Aguayo, P.; Guerrero Pavón, R. & Molina, J. J. (2007). Principios de Urgencias, emergencias y cuidados críticos: Infecciones en el paciente neutropénico. UNINET. URL disponible en <http://tratado.uninet.edu/c0801i.html>
31. Schubert, M.S. & Goetz, D. W. (1998). Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographic and diagnosis. J. Allergy Clin. Immunol. 102:387-94
32. Stringer, S.; Ryan, M. (2000). Chronic invasive fungal rhinosinusitis. Otolaryngol. Clin. North Am. 33:375-87
33. Vázquez Tsuji, O.; Campos Rivera, T.; García Camacho, G. & Martínez Barbabosa, E. I. (2001). Abordaje diagnóstico y terapéutico de la Aspergilosis en el paciente pediátrico. Acta Pediatr Méx; 22:368-375
34. Vergara, J. & Hernández, S. (2007). Senos maxilares colonizados por *Mucor* en paciente inmunocompetente. Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello. 35: 20-25
35. Runco, R. y Salim, R. (1995). Detección de especies de *Nocardia* aisladas de pacientes con compromiso pulmonar crónico en Tucumán (Argentina). Boletín Micológico 10: 33-36
36. Runco, R. ; Salim, R. y Boente, M. (1998). Zigomicosis rino-sinuso-orbital post-traumática. Boletín Micológico 13:11-15
37. Runco, R. y Salim, R. (2005). Funguemias por *Pichia anomala* en pacientes pediátricos inmunocomprometidos hospitalizados. Boletín Micológico 20: 95-103
38. Runco, R. y Salim, R. (2005). *Candida lusitanae* en un paciente pediátrico inmunocomprometido. Éxito terapéutico del Voriconazol. Boletín Micológico 20:104-110
39. Salim, R.; Villagra, C. y Runco, R. (1997). *Nocardia asteroides* en absceso pulmonar interpretado como de origen tuberculoso: Caso fatal. Boletín Micológico 12: 95-98
40. Salim, R. (2004). Enseñar y evaluar la micología: reflexiones y propuesta de innovación educativa. Boletín Micológico 19:23-30.
41. Silva, J.; Runco, R. ; Almendro, G. & R. Salim. (1990). Detection of opportunistic yeast pathogens in hospitalized immunocompromised patients. Rev. Lat Am Microb 32: 261-264
42. Bresler, G.; Brizzio, S.B. & Vaamonde, G. (1995). Mycotoxin producing potential of fungi isolated from amaranth seeds in Argentina. Intern. J. Food Microbiol. 25:101-108
43. Chourasia, H.K. (1995). Mycobiota and Mycotoxins in herbal drugs of Indian pharmaceutical industries. Mycol. Res. 697-703
44. Dalcero, A.; Magnoli, C.; Chiacchiera, S.; Palacios, G.; reynoso, M. (1997) Mycoflora and incidente of aflatoxin B1 zearalenone and deoxynivalenol in poultry feeds in Argentina. Mycopathologia 137:179-184
45. Diba, K.; Korbachen, P.; Mirhendi, S.H.; Rezaie, S.; mahmoudi, M. (2007). Identification of *Aspergillus* species using morphological characteristics. Pak. J. Med. Sci. 23:867.872
46. Domagala, JU.; Blüthgen, A. & Heeschen, W. (1997). Synthesis of aflatoxins and their precursors in feeds contaminated with toxinogenic mould cultures. Milchwissenschaft 52:543-546
47. Frisvald J.C & Gravesen, s. (1994). *Penicillium* and *Aspergillus* from Danish homes and workin places with indoor air problems: identification and mycotoxin determination. In: Health implications of fungi in indoor environments. Samson *et al.*, eds, Elsevier Science, Amsterdam. pp.281-290
48. Frisvald J.C. & Thrane, U. (2004). Mycotoxin production by common filamentous fungi. In: Samson *et al.*, Introduction to food and airborne fungi Seventh Edition CBS, Utrecht. pp. 321-330
49. Klich, M.A. (2002). Biogeography of *Aspergillus* species in soil and litter. Mycologia 94:21-27
50. Pildain, M. B.; Frisvad, J.C.; Vaamonde, G.; Cabral D.; Vargas, J.; Samson, R.A. (2008). Two novel aflatoxin-producing *Aspergillus* species from Argentinean peanuts. Int J Syst Evol Microbiol 58 :725-735