

## Cross-reactivity in allergic fungal sinusitis. Case report

### Reactividad cruzada en sinusitis alérgica fúngica. Reporte de caso

Sandra Nora **González-Díaz**,<sup>1</sup> Alfredo **Arias-Cruz**,<sup>1</sup> Dulce María **Rivero-Arias**,<sup>2</sup> Alma Belén **Partida-Ortega**,<sup>2</sup> Bárbara **Elizondo-Villarreal**,<sup>2</sup> Jesús Arturo **Ibarra-Chávez**,<sup>1</sup> Lissette **Ramos-Valencia**,<sup>2</sup> Olga Patricia **Monge-Ortega**,<sup>2</sup> Carlos **Macouzet-Sánchez**,<sup>2</sup> María del Rocío **Salinas-Díaz**<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** The presence of allergic mucin in allergic fungal sinusitis (AFS) is a manifestation that identifies it as a hypersensitivity process. AFS has a phenomenon of cross-reactivity to IgE-bound proteins having at least two shared epitopes.

**Case report:** A 13-year-old male with nasal obstructive symptoms of three years of evolution. An obstructive mass was identified in the sinuses through physical examination and CT. In endoscopic surgery, the left nostril polyp was identified with the macroscopic appearance of allergic mucin; the polyp was resected. Final histopathological examination using periodic acid-Schiff and Grocott's methenamine silver staining indicated *Aspergillus*. Two weeks after surgery, percutaneous tests showed sensitization to *Alternaria*, *Helminthosporium sativum*, and *Deramatothogoides farianae* with negativity to *Aspergillus fumigatus*.

**Conclusions:** The absence of significant titers of specific IgE antibodies to *Aspergillus fumigatus* was the evidence that the hypersensitivity response was triggered by a pathogen other than that isolated in histopathological study, which coupled with positive tests for other fungi may be explained by the cross-reactivity phenomenon in a phenomenon of likely hypersensitivity.

**Keywords:** Allergic fungal sinusitis; Rhinosinusitis; *Aspergillus*; Corticosteroids

#### Este artículo debe citarse como:

González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Rivero-Arias DM, Partida-Ortega AB, Elizondo-Villarreal B, Ibarra-Chávez JA, Ramos-Valencia L, Monge-Ortega OP, Macouzet-Sánchez C, Salinas-Díaz MR. Reactividad cruzada en sinusitis alérgica fúngica. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2016;63(3):316-319

<sup>1</sup> Universidad Autónoma de Nuevo León. Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica. Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup> Universidad Autónoma de Nuevo León. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Monterrey, Nuevo León, México.

**Correspondencia:** Dulce María Rivero-Arias.  
dumariar@gmail.com

**Recibido:** 2016-02-19  
**Aceptado:** 2016-07-04



## Resumen

**Antecedentes:** la presencia de mucina alérgica en la rinosinusitis alérgica fúngica (RAF) es una manifestación que la identifica como un proceso de hipersensibilidad. En la RAF existe un fenómeno de reactividad cruzada entre proteínas unidas a IgE que tienen al menos dos epítopes compartidos.

**Caso clínico:** varón de 13 años de edad con síntomas obstructivos nasales de tres años de evolución. Por exploración física y tomografía se identificó masa obstructiva en los senos paranasales. En la cirugía endoscópica, en la fosa nasal izquierda se identificó pólipo con aspecto macroscópico de mucina alérgica; el pólipo fue resecaado. El examen histopatológico final mediante tinciones con ácido peryódico de Schiff y metenamina plata de Grocott indicó *Aspergillus*. Dos semanas después de la cirugía, las pruebas percutáneas mostraron sensibilización a *Alternaria alternata*, *Helminthosporium sativum* y *Deramatothogoides farianae*, con negatividad a *Aspergillus fumigatus*.

**Conclusiones:** La ausencia de títulos significativos de anticuerpos IgE específicos para *Aspergillus fumigatus* constituyó la evidencia de que la respuesta de hipersensibilidad fue desencadenada por un patógeno distinto del aislado en el estudio histopatológico, que aunada a las pruebas positivas para otros hongos puede explicarse por el fenómeno de reactividad cruzada en un probable fenómeno de hipersensibilidad.

**Palabras clave:** Sinusitis fúngica alérgica; Rinosinusitis; *Aspergillus*; Corticosteroides

## Abreviaturas y siglas

ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica

IgE, inmunoglobulina E

RAF, rinosinusitis alérgica fúngica

TAC, tomografía axial computarizada

## Introducción

El impacto que los patógenos de origen fúngico tienen en las vías respiratorias y la inflamación que desencadenan por reacciones de hipersensibilidad, son campos recientes en el área de la alergología.<sup>1</sup> La rinosinusitis alérgica fúngica (RAF) se caracteriza por la generación de procesos inflamatorios secundarios a reacciones de hipersensibilidad tipos I y III, los cuales son responsables de la producción de mucina alérgica.<sup>2</sup> La presencia de la mucina alérgica se con-

sidera patognomónica de la RAF. En dicha mucina se ha identificado una IgE para alérgenos fúngicos de 18-kD que se ha postulado como un pan-alérgeno fúngico, el cual además de ser reconocido por el suero del paciente, también reacciona con múltiples preparaciones comerciales.<sup>3</sup> En la RAF existe un fenómeno de reactividad cruzada entre proteínas unidas a IgE que tienen al menos dos epítopes compartidos, lo cual complica el diagnóstico de la sensibilización de origen fúngico.<sup>4</sup>

## Caso clínico

Adolescente del sexo masculino, de 13 años de edad, que consulta en el Departamento de Alergia por tres años de evolución de síntomas de congestión nasal, rinorrea, voz nasal, respiración oral y ronquido, que llegan a interrumpir el sueño. Durante la valoración otorrinolaringológica, con la exploración física se identificó masa de color rosa pálido en fosa nasal izquierda. En la tomografía axial computarizada (TAC) de senos paranasales con medio de contraste, se observó imagen heterogénea con zonas hiperdensas intercaladas con áreas de menor densidad de predominio esfenoidal, con erosión del piso esfenoidal y la lámina cuadrilateral del esfenoides y con extensión hacia las fosas nasales, celdillas etmoidales y cisterna prepontina.

En la cirugía endoscópica se identificó la presencia de pólipo en la fosa nasal izquierda, el cual se resecó; a la observación macroscópica se apreció mucosa espesa de aspecto amarillo verdoso compatible con mucina alérgica. El reporte final de patología estableció hallazgo de *Aspergillus* mediante tinciones con ácido peryódico y Grocott. Se indicó tratamiento con furoato de fluticasona intranasal en dosis de 27.5 mcg/día. El paciente fue valorado por nuestro servicio dos semanas después del procedimiento. Se realizaron pruebas percutáneas para alérgenos de medio ambiente.

Se identificó sensibilización a *Alternaria alternata*, *Helminthosporium sativum* y *Deramatothogoides farianae*, con *Aspergillus fumigatus* negativo. Un mes posterior al evento quirúrgico se revaloró al paciente, que se encontró asintomático; se realizó nuevamente la prueba percutánea para *Aspergillus fumigatus* con resultado negativo. Se solicitó nivel sérico de IgE total reportado en 1696.3 UI/ml (referencia 1.9 a 170 UI/L), además de anticuerpos IgE anti-*Aspergillus fumigatus* mediante Inmunocap con niveles de 5.24 kU/L (referencia 3.51-17.5kU/L).

## Discusión

Con base en la descripción clásica de Bent y Kuhns,<sup>5</sup> el paciente cumple con todos los criterios de RAF:

hipersensibilidad de tipo I a hongos (distintos de *Aspergillus*), poliposis nasal, hallazgos compatibles en la TAC, reporte de patología positivo a *Aspergillus* y evidencia de mucina alérgica como hallazgo macroscópico durante el procedimiento quirúrgico.

En la RAF es evidente una respuesta de hipersensibilidad principalmente de tipo I, que explica el desarrollo de una respuesta inflamatoria en la mucosa nasal y estructuras subyacentes y sus manifestaciones clínicas.<sup>6</sup> Se sabe que los miembros de la familia de los dematiáceos, tales como *Bipolaris spicifera*, *Drechslera*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Excerohilium*, *Rhizopus*, *Fusarium* y *Crhisosporium* son agentes causales frecuentes.

Recientemente Schubert identificó una proteína de 18 kD que propone como un “pan-alérgeno fúngico” en esta familia.<sup>3</sup> En un estudio de Shankar y colaboradores, se identificó que la glutatión-S-transferasa es un alérgeno con reactividad cruzada entre las especies *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum* y *Curvularia lunata*.<sup>7</sup> La falta de evidencia de sensibilización a *Aspergillus*, aunado al hallazgo de pruebas positivas para *Alternaria alternata* y *Helminthosporium sativum* en nuestro paciente podría explicarse por este fenómeno de reactividad cruzada.

La ausencia de títulos significativos de anticuerpos IgE específicos para *Aspergillus fumigatus* mediante Inmunocap constituye evidencia de que, en este caso, la respuesta de hipersensibilidad fue desencadenada por un patógeno distinto del aislado en el estudio histopatológico. Los autores consideramos que la mucina alérgica identificada como hallazgo macroscópico durante el procedimiento quirúrgico en nuestro paciente, apunta hacia la participación de un probable fenómeno de hipersensibilidad por reactividad cruzada.

El estudio de patología de las muestras transquirúrgicas reporta “pólipo inflamatorio de probable origen alérgico y exudado fibrinoleucocitario”. En una segunda revisión de la biopsia se reportan “escasas estructuras micóticas inequívocas, morfológicamente compatibles con *Aspergillus*”.

Los niveles de IgE sérica total se encuentran elevados en la RAF, con títulos mayores a 1000 UI/ml, aunque tradicionalmente se ha utilizado para supervisar a la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), también se propone como indicador de actividad clínica en RAF.<sup>6</sup>

El paciente fue valorado tras un período postoperatorio breve, reportándose una evolución favorable con el uso de esteroide intranasal, considerado parte del estándar de tratamiento de la RAF.<sup>2</sup> Los pacientes con diagnóstico de RAF tienden a tener recaídas frecuentes, aun con tratamiento médico; dichas recaídas se reportan entre 10 y 100% de pacientes.<sup>2</sup> Por este motivo, actualmente se favorece el uso de esteroide sistémico en el postoperatorio, con duración variable, favoreciéndose los períodos cortos debido a sus efectos adversos. Está compro-

bado que el uso de esteroides sistémicos disminuye la tasa de recurrencia.<sup>8</sup>

Se desarrolló interés creciente por el manejo de estos pacientes con antifúngico sistémico como itraconazol, con base en el beneficio que reportaba para pacientes con ABPA;<sup>9</sup> sin embargo, su eficacia en RAF no ha sido establecida y actualmente no se recomienda su uso.<sup>10</sup> Por otro lado, la inmunoterapia se ha convertido de forma reciente en una herramienta terapéutica valiosa en estos pacientes, segura y efectiva, con la capacidad de disminuir las dosis de esteroide tópico sistémico y las tasas de re-intervención.<sup>11</sup> El paciente reportado inició tratamiento con inmunoterapia específica subcutánea y continúa hasta la fecha de elaboración de este reporte con fluticasona. Será de gran utilidad disponer de un biomarcador sérico para seguimiento a largo plazo de esta compleja patología.

## Referencias

1. Altmann F. The role of protein glycosylation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;142(2):99-115. DOI: 10.1159/000096114
2. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope.* 2001;111(6):1006-1019. doi: 10.1097/00005537-200106000-00015
3. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30(3):205-216. doi: 10.1385/CRIAI:30:3:205
4. Aalberse RC. Structural features of allergenic molecules. *Chem Immunol Allergy.* 2006;91:134-46. doi: 10.1159/000090277
5. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;111(5):580-588.
6. Hutcherson PS, Schubert MS, Slavin RG. Distinctions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24(6):405-408. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3533
7. Shankar J, Gupta PD, Sridhara S, Singh BP, Gaur SN, Arora N. Immunobiochemical analysis of cross-reactive glutathione-S-transferase allergen from different fungal sources. *Immunol Invest.* 2005;34(1):37-51.
8. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(2):233-238. doi: 10.1007/s00405-009-1075-8
9. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(5):952-957.
10. Sacks P-L, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26 (2):141-147. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3710
11. Mabry RL, Marple BF, Mabry CS. Outcomes after discontinuing immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(1):104-106.