

# EL CASO DE INFECCIOSAS ASPERGILOSIS RINOCEREBRAL INVASIVA\*\*

\*Carlos Alejandro Botero G.

\*Beatriz Liliana Cárdenas M.

## RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 44 años de edad, con cuadros de sinusitis a repetición, quien desarrolló exoftalmos izquierdo y rinorrea purulenta fétida. Los hallazgos iniciales de laboratorio del material obtenido de fosas y senos paranasales revelaron la presencia de mohos del género *Aspergillus*; posteriormente una biopsia reveló un carcinoma anaplásico del seno maxilar izquierdo.

Para la micosis el paciente recibió tratamiento con Amfotericin B, Itraconazole y Rifampicina oral presentando deterioro de su estado general y murió 40 días después de instaurado el tratamiento.

Este caso señala que la Aspergilosis de los senos paranasales es una entidad oportunista, rara en nuestro medio y usualmente fatal si invade la órbita y el cerebro.

Palabras claves: Aspergilosis rinocerebral invasiva. Aspergilosis naso-orbitaria. *Aspergillus flavus*. *Aspergillus fumigatus*. Amfotericin B. Itraconazole.

## SUMMARY

We present the case of a 44 year-old patient with chronic sinusitis who developed left exophthalmus and purulent nasal discharge. Mycological studies from the nasal sinuses revealed dichotomous hyphae characteristic of *Aspergillus*. Later on, a histopathologic study revealed and anaplastic neoplasm of left maxilar sinus. Treatment for the mycosis was started promptly with Amphotericin B, Itraconazole and Rifampin but no cure was obtained and the patient died 40 days later. Aspergillosis of paranasal sinuses is a rare, opportunistic mycosis, usually fatal if it invades the orbit and the cranial cavity.

Key words: Rhinocerebral invasive aspergillosis. *Aspergillus flavus*. *Aspergillus fumigatus*. Amphotericin B, Itraconazole. Sino-orbital Aspergillosis.

\*\* Con la colaboración de la Dra. Angela Restrepo M.; Laboratorio de Micología de la Corporación de Investigaciones Biológicas (CIB). Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.  
Separatas: Carlos A. Botero. A.A. 883. Medellín, Colombia. S.A.

\* Médicos egresados de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. 1987.

## HISTORIA CLINICA

Paciente de 44 años, sexo masculino, natural de Angelópolis (Ant.) y residente en Itagüí, casado, mecánico.

El motivo de consulta fue exoftalmos izquierdo y secreción nasal purulenta. Durante los 3 últimos años, el paciente había presentado repetidos episodios de rinorrea purulenta bilateral y sinusitis crónica que habían sido manejados ambulatoriamente con antibióticos de amplio espectro y antihistamínicos, sin mejoría aparente.

La primera consulta se hizo el 7 de julio de 1986 en el Servicio de Otorrinolaringología del Instituto de los Seguros Sociales de Medellín. El paciente presentaba protrusión del ojo izquierdo con marcado dolor ocular y edema bipalpebral acompañado de rinorrea fétida. El examen radiológico reveló opacidad de los senos maxilar, frontal y etmoidal izquierdos, por lo que se practica drenaje el 11 de julio de 1986 obteniéndose abundante material purulento de dichos senos. Los cultivos permitieron aislar, *Estafilococo aureus* y *Escherichia coli* por lo que se inició Dicloxacilina 500 mg V.O. c/6 horas y Garamicina 80 mg I.M. c/8

horas. El 21 de julio, ante un antibiograma que reveló sensibilidad de los anteriores gérmenes a las cefalosporinas de tercera generación, se decidió suspender la terapia anterior e iniciar Cefotaxime 1 gm. I.V. c/6 horas que fue administrado hasta el 19 de agosto de 1986. El paciente evolucionó desfavorablemente, acentuándose el exoftalmos izquierdo y presentando celulitis orbitaria con disminución de los movimientos oculares izquierdos y de la agudeza visual homolateral (Fig. 1).

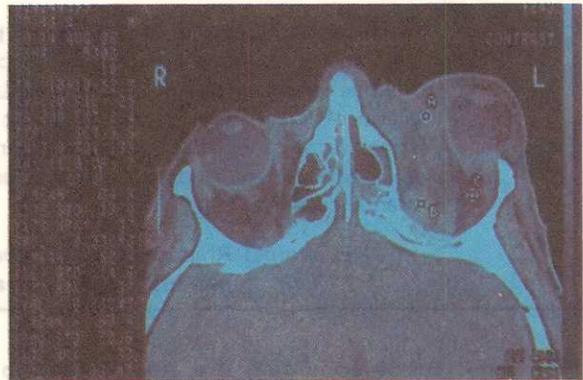
Persistió la secreción nasal purulenta y bilateral por lo que se decidió efectuar el 14 de agosto una escanografía de la órbita y el sistema nervioso central. Esta reveló que los senos etmoidales y maxilares izquierdos se encontraban sin continuidad en su parte interna y ocupados por un material denso que incluía las fosas nasales y el piso de la órbita y desplazaba el globo ocular hacia adelante y afuera con invasión del músculo recto interno y de la grasa retroocular. Se hizo el diagnóstico de pansinusitis con extensión a la órbita izquierda (Fig. 2). Ante estos hallazgos se decidió realizar al día siguiente una nueva limpieza de los senos paranasales, así como un drenaje orbitario izquierdo. El material obtenido se envió para estudios anatomopatológico y micológico.

Fig. 1



*Marcada Celulitis Orbitaria y Proptosis Izquierda. Nótese además eversión del párpado inferior (Ectropión).*

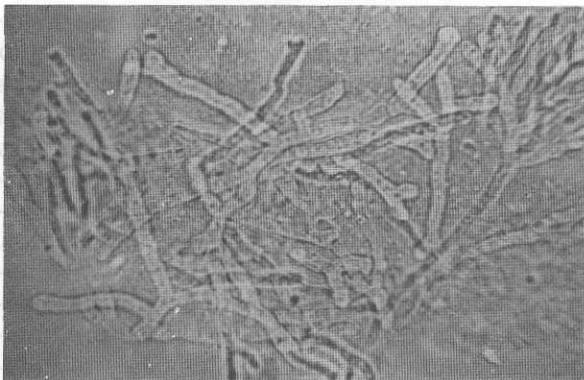
Fig. 2



*TAC de órbita y S.N.C.: Pansinusitis con Invasión a Órbita Izquierda que desplaza el globo adelante y afuera.*

El examen directo con KOH del material obtenido del nuevo drenaje de los senos paranasales reveló la presencia de hifas septadas y con ramificación dicótoma compatibles con mohos del género *Aspergillus* (Fig. 3). Con este dato, suministrado en breve plazo, se inició el 20 de agosto tratamiento con Amfotericin B I.V. 25 mgs. al día e Itraconazole 4 cápsulas diarias, vía oral. Se confirmó al día siguiente mediante cultivo, la presencia de mohos del género *Aspergillus*, tanto *A flavus* como *A fumigatus*.

Fig. 3



Directo con KOH del material de los senos paranasales: hifas septadas con ramificación dicótoma características del género *Aspergillus*.

Veinte días después, ante la poca mejoría del paciente, se elevó la dosis de Amfotericin B a 50 mgs. diarios I.V. y se adicionó Rifampicina oral a razón de 600 mgs. al día.

Para esta fecha, el estudio anatómo-patológico del material obtenido por drenaje de los senos paranasales, reveló la presencia de extensos focos de necrosis tumoral en medio de los cuales se observaron células epiteliales mal diferenciadas que se disponían formando pequeñas masas y cordones compatibles con un carcinoma anaplásico del seno maxilar izquierdo.

A partir del 19 de septiembre del mismo año, el paciente presentó deterioro de su estado general con picos febriles diarios, trastorno de la agudeza visual con marcado dolor y proptosis izquierda y un moderado exoftalmos derecho

con edema bpalpebral del mismo lado. Presentaba episodios esporádicos de confusión y somnolencia durante el día sin evidencia de francos signos meníngeos o de hipertensión endocraneana y finalmente falleció el 30 de septiembre. No fue posible realizar necropsia.

Además de los mencionados se efectuaron los siguientes exámenes: Rx. de tórax normal, hemocultivos seriados negativos, glicemia en ayunas 108 mgs/dl., subpoblación de linfocitos T: Totales(CD3) - 63<sup>o</sup>/o (v.n. 75<sup>o</sup>/o), ayudadores (CD4) - 50<sup>o</sup>/o (v.n. 65<sup>o</sup>/o), supresores (CD8) - 27<sup>o</sup>/o (v.n. 35<sup>o</sup>/o).

7 - VII - 86: Hbina 14.4 gms./dl., Hcto. 45<sup>o</sup>/o, G.B: 6817, N; 79<sup>o</sup>/o, L: 17<sup>o</sup>/o, E: 4<sup>o</sup>/o, Sed: 40 mm (1 hr.).

21 - VIII - 86: Hbina 11 mgs./dl., Hcto. 38<sup>o</sup>/o, Urea 20, Creat. 0.6, B.T. 0.8 mg<sup>o</sup>/o, B.D.0.2 mg<sup>o</sup>/o, SGOT 36U, SGPT 14U, F.A. 188.

25 - IX - 86: Urea 78, Creat. 3.4, B.T. 2.3 mg<sup>o</sup>/o, B.D. 1.4 mg<sup>o</sup>/o, SGOT 47U, SGPT 16U, F.A. 228.

#### DISCUSION

Los mohos del género *Aspergillus* son hongos oportunistas dotados de virulencia para el hombre y cuyas manifestaciones más frecuentes ocurren a nivel pulmonar, donde se presentan como forma colonizante, invasiva, crónica necrotizante y alérgica. Existen, además, infecciones aspergilósicas extrapulmonares que pueden localizarse en sitios tan diversos como el endocardio, el sistema nervioso central, la córnea, el conducto auditivo externo, los senos paranasales y el tejido celular subcutáneo<sup>1-2</sup>.

Las dos especies más regularmente implicadas en la enfermedad humana son el *Aspergillus flavus* y *A fumigatus*; se trata de mohos septados que esporulan libremente por medio de microconidias. Son hongos de distribución mundial, ubicuos en la naturaleza, cuyo modo usual de transmisión es por la inhalación de las conidias producidas por el hongo al crecer en la materia orgánica en descomposición<sup>3</sup>.

Las aspergilosis de los senos paranasales fue descrita desde el siglo pasado pero sólo has-

ta ahora viene siendo diagnosticada regularmente<sup>4</sup>.

Lowe y Bradley<sup>5</sup>, en la revisión que hacen de un caso de aspergilosis de senos etmoidales con invasión a la órbita ocular y al cerebro, describen tres formas de aspergilosis de los senos paranasales similares a las descritas para la afección pulmonar. Son ellas, las formas de colonización saprofítica o aspergiloma, la aspergilosis alérgica sinusal y la forma rinocerebral invasiva. En la primera, hay formación de un granuloma de crecimiento lento en los senos paranasales con células gigantes multinucleares rodeadas de tejido fibroconectivo que origina síntomas tales como cefalea y rinorrea purulenta. Es ésta, la forma más común de la enfermedad y en ciertos países, como el Sudán, se considera endémica según los trabajos de Milosev et al<sup>6</sup>. Los senos paranasales más frecuentemente comprometidos son los etmoidales, maxilares y esfenoidales siendo el principal agresor el *Aspergillus fumigatus*<sup>7</sup>.

La segunda forma de aspergilosis de los senos paranasales corresponde a la aspergilosis alérgica sinusal, una entidad recientemente identificada y caracterizada por la presencia a nivel de los senos paranasales de material mucoso rico en eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden, pero pobre en hifas del hongo<sup>5</sup>.

La tercera forma corresponde a la aspergilosis invasiva de los senos paranasales. Esta se presenta cuando hay diseminación del moho a través de la pared sinusal, alcanzado estructuras vecinas tales como la órbita ocular y el tejido retrobitario siendo las manifestaciones principales el exoftalmos y la proptosis unilateral. Bajo esta forma, la enfermedad se comporta como una lesión pseudotumoral progresiva que, al situarse en la órbita, puede producir compresión y atrofia del nervio óptico y de los vasos sanguíneos extraoculares<sup>8</sup>.

Lederman<sup>9</sup> ha reportado la diseminación de aspergilosis orbitaria al cerebro a partir de la infección del nervio óptico generando arteritis micóticas en los vasos cerebrales. A su vez la arteritis produce microinfartos que predisponen a la formación de múltiples abscesos cere-

brales por el *Aspergillus*. La característica histológica de dichos abscesos es una reacción granulomatosa con presencia de células histiocíticas gigantes e hifas en proceso de degeneración. En la aspergilosis cerebral el compromiso meníngeo ocurre raramente y por ello el estudio de L.C.R. es de poca ayuda diagnóstica mostrando sólo moderada pleocitosis y elevación de las proteínas con glucosa normal<sup>10</sup>.

Green et al<sup>11</sup>, en su revisión de 30 casos de aspergilosis orbitaria reportados a la fecha, refiere la presencia de proptosis en 21 de ellos, en 24 la infección de los senos paranasales y tan sólo en 6 casos el compromiso cerebral. Es de anotar que la mayoría de los casos de aspergilosis rinocerebral primaria que han sido publicados no han revelado alteración inmune de base en el paciente, aunque sí alteraciones de la mucosa nasal como pólipos, desviaciones de tabique e inflamación crónica de senos paranasales que crean un ambiente adecuado para la proliferación de las conidias inhaladas<sup>12</sup>. Sin embargo, debe recordarse, que la aspergilosis es ante todo una micosis oportunista, siendo su terreno favorito aquel donde predominan las condiciones alteradas de base, inmunosupresión, enfermedades debilitantes y neoplásicas, así como defectos anatómicos y pérdidas de las barreras naturales<sup>13</sup>.

En el paciente motivo de estudio se presentó una historia de sinusitis crónica y rinorrea purulenta que evolucionó hacia una proptosis izquierda con alteración de la agudeza visual homolateral. Ante la no mejoría con múltiples antibióticos y punción-drenaje de los senos paranasales, se decidió realizar estudios micológicos y anatomopatológicos que revelaron la presencia de mohos del género *Aspergillus* y de un Carcinoma anaplásico del seno maxilar izquierdo. Es probable que en este paciente la inflamación crónica de los senos paranasales, asociada a una neoplasia del seno maxilar y a múltiples drenajes, crearan un ambiente favorable a la colonización de los senos paranasales por el moho y desde allí la invasión a la órbita ocular izquierda y al cerebro que terminarían a la postre con la vida del paciente.

La aspergilosis rinocerebral invasiva es una entidad de mal pronóstico y usualmente fatal<sup>14</sup>. La terapia antimicótica con drogas tales como el Amfotericin B y la Fluocitosina son generalmente ineficaces debido a su poca penetración a nivel cerebral, así como a la presencia de microtrombos y abscesos cerebrales concomitantes<sup>15</sup>. La extirpación quirúrgica y el drenaje de las cavidades han sido advocates como el tratamiento de elección, aunque sus resultados son poco halagadores<sup>16</sup>. A pesar de ser ésta una entidad actualmente rara en nuestro medio, la terapia inmunosupresora y el auge

de enfermedades debilitantes y neoplásicas harán que se deba sospechar en todo paciente con sinusitis crónica y proptosis unilateral, que no respondan a las terapias usuales.

## AGRADECIMIENTOS

*Al Dr. Rafael Rodríguez Santamaría, Jefe del Servicio de Medicina Interna del décimo piso de la Clínica León XIII del Instituto de los Seguros Sociales de Medellín.*

## REFERENCIAS

- Restrepo, A. Aspergilosis. En: Vélez, H., Borrero, J., Restrepo, J., Rojas, W. eds. Fundamentos de Medicina. Enfermedades Infecciosas. 3a. ed. Medellín. Servigráficas, 34-36. 1984.
- Guzmán, M. Micosis Sistémicas. En: Micología Médica. Instituto Nacional de Salud. 247-371. 1977.
- Rippon, J. W. Nasal-Orbital Aspergillosis. En: Medical Mycology. 2nda. ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company. 579-580. 1982.
- Veress, B., Malik, O.A., Tayeb, A. Further observations on the Primary Paranasal Aspergillus Granuloma in the Sudan. Am. J. Trop. Med. Hyg. 22. 765-772. 1973.
- Lowe, J., Bradley, J. Cerebral and Orbital Aspergillus infection due to Invasive Aspergillosis of Ethmoid Sinus. J. Clin. Pathol. 39. 774-778. 1986.
- Milosev, B., Mahgoub, E., Abdel, O. and Hassan, A.M. Primary Aspergilloma of Paranasal Sinuses in the Sudan. Brith. J. Surg. 56. 132-137. 1969.
- Miglets, A., Saunders, W., Ayers, L. Aspergillosis of the Sphenoid Sinus. Arch. Otolaringol. 47-50. 1978.
- Chandra, P., Ahluwalia, B. K. and Chugh, T. D. Primary Orbital Aspergilloma. Brith. J. Ophthal. 54. 693-695. 1970.
- Lederman, I.R. Aspergillus Fumigatus Infection of the Optic Nerve with Mycotic Arteritis of Cerebral Vessels. Histopathology. 6. 227-230. 1982.
- Mukoyama, M., Gimple, K. and Poser, Ch. Aspergillosis of the Central Nervous System. Neurology. 19. 967-973. 1969.
- Green, W., Font, R. and Zimmeran, L. Aspergillosis of the Orbit. Arch. Ophthal. 82. 302-310. 1969.
- Warder, F., Chikes, P., Hudson, W. Aspergillosis of the Paranasal Sinuses. Arch. Otolaringol. 101. 683-685. 1975.
- Meyer, R. Young, L., Armstrong, D. Aspergillosis Complicating Neoplastic Disease. Am J. of Med. 54. 6-15. 1973.
- Yu, V., Wagner, G., Shadomy, S. Sino-Orbital Aspergillosis Treated with Combination Antifungal Therapy. Jama. 244. 814-815. 1980.
- Kitahara, M., Seth, V., Medoff, G. and Kobayashi, S. Activity of Amphotericin B, 5-Fluorocytocine and Rifampin against Six Clinical Isolates of Aspergillus. Antimicrob. Ag. and Chemother. 9. 915-918. 1976.
- Aisner, J., Schimpff, S. and Wiernik, P. Treatment of Invasive Aspergillosis: Relation of Early Diagnosis to Treatment and Response. Ann of Internal Med. 86. 539-543. 1977.