



# Sinusitis maxilar invasiva por *Rhizopus oryzae*

Sofía Perea<sup>1</sup>, Amalia del Palacio<sup>1</sup>, Ricardo Gil<sup>2</sup>, Javier de la Serna<sup>3</sup>, Ramiro Mata<sup>4</sup> y Ana Arribi<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, <sup>2</sup>Anatomía Patológica, <sup>3</sup>Hematología y <sup>4</sup>Cirugía Maxilofacial del Hospital 12 de Octubre, Madrid, <sup>5</sup>Servicio de Microbiología del Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

**Resumen** Presentamos un caso de sinusitis fúngica invasiva en una paciente diabética con linfoma no Hodgkin en tratamiento con esteroides. Presentó dolor facial que no mejoró con antibioterapia y en la exploración física se observó una lesión necrótica en el ala nasal derecha. En el examen directo de una impronta y en la biopsia de la misma se observaron hifas anchas no tabicadas, y en los cultivos se aisló *Rhizopus oryzae*. A pesar de realizar un tratamiento quirúrgico radical y de instaurar tratamiento antifúngico con Anfotericina B liposómica, el cuadro evolucionó de forma desfavorable, falleciendo en la primera semana del diagnóstico.

**Palabras clave** *Rhizopus oryzae* (*R. arrhizus*), Sinusitis fúngica invasiva, Anfotericina B liposómica

## Invasive maxilar sinusitis by *Rhizopus oryzae*

**Summary** We herein present a diabetic with non Hodgkin lymphoma patient that had been treated with steroids and developed fungal invasive sinusitis. The patient had intensive facial pain that did not respond to antibiotics and on clinical inspection had a necrotic lesion on right nasal area. A smear and biopsy tissue showed broad non septate hyphae and on cultures *Rhizopus oryzae* was isolated. There was an unfavorable outcome, and the patient died even though liposomal Amphotericin B was administered and surgical treatment was performed.

**Key words** *Rhizopus oryzae* (*R. arrhizus*), Invasive fungal sinusitis, Liposomal Amphotericin B

La infección de los senos paranasales en el huésped inmunocompetente es normalmente de etiología bacteriana y a menudo aparece tras una infección viral del tracto respiratorio superior [1]. Tanto la sinusitis adquirida en la comunidad como la que afecta a pacientes inmunodeprimidos puede estar también causada por hongos [2]. Dentro de las sinusitis fúngicas se distinguen tres cuadros: sinusitis fúngica alérgica, sinusitis crónica no invasiva y sinusitis invasiva (aguda o crónica).

La sinusitis fúngica fulminante aparece en pacientes inmunodeprimidos (diabetes, malnutrición, neoplasias, tratamiento esteroideo, neutropenia prolongada), afectando a estructuras no contiguas como son otros senos, pulmones, vísceras y cerebro, presentando la enfermedad diseminada una mortalidad muy elevada. Predominan *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus*), zigomicetos (en el caso de enfermos con diabetes descompensada y cetoacidosis) y con menor frecuencia algunos hongos miceliales (*Alternaria alternata*, *Fusarium solani* y *Scedosporium apiospermum*), siendo imprescindible la realización de un estudio micológico e histológico combinado para poder establecer la etiología fúngica y las formas clínicas [3].

**Caso clínico:** Mujer de 54 años, sin antecedentes personales de interés, diagnosticada en Septiembre de 1993 de linfoma de alto grado de célula grande difuso, tipo anaplásico ki-1 (estadio clínico WF III-A). Recibió seis ciclos de quimioterapia según esquema CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona), con remisión completa de la enfermedad.

La paciente pasó revisiones periódicas, detectándose hiperglucemia desde Septiembre de 1994, manteniéndose asintomática hasta Mayo de 1995, en que apareció una recidiva de su enfermedad, recibiendo nuevo ciclo de quimioterapia (ESHAP-MIME) (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino-metil-gag, ifosfamida, metotrexato, etopósido).

La paciente se mantuvo asintomática hasta Enero de 1996 en que presentó una fiebre vespertina. En la biopsia de médula ósea se observaron abundantes granulomas epitelioides (Ziehl negativos), siendo positivo un rastreo con galio en región inguinal derecha. Se inició un tratamiento con antibioterapia oral y prednisona quedando afebril en 24h. El 1 de Febrero de 1996 se pautó ciclofosfamida oral y se inició el descenso de la dosis de prednisona.

En Julio de 1996 ingresó por fiebre (hasta 39°C), observándose hepatomegalia, alteración del perfil hepático y pancitopenia, detectándose en el estudio de médula ósea una infiltración por células atípicas (infiltrado por linfoma no Hodgkin anaplásico). Se pautó prednisona como tratamiento sintomático, siendo el juicio clínico de linfoma no Hodgkin anaplásico ki-1 refractario. En consulta se inició tratamiento con Interferón  $\gamma$ .

El 29 de Noviembre de 1996 presentó dolor facial, con clínica sugestiva de sinusitis maxilar, no mejorando con antibioterapia (amoxicilina-clavulánico, cloxacilina).

### Dirección para correspondencia:

Dra Amalia del Palacio  
Hospital Universitario 12 de Octubre,  
Crta. de Andalucía km. 5,4, 28041 Madrid, España.  
Tel.: +34 1 390 8239

Aceptado para publicación el 23 de mayo de 1997

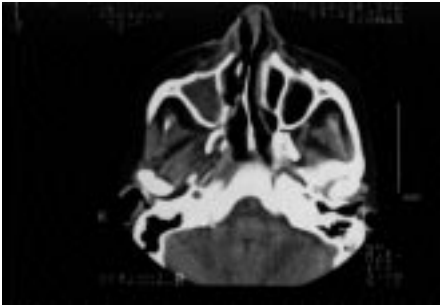


Figura 1. Tomografía axial computerizada. Se observa afectación del seno maxilar derecho con destrucción de la pared ósea.

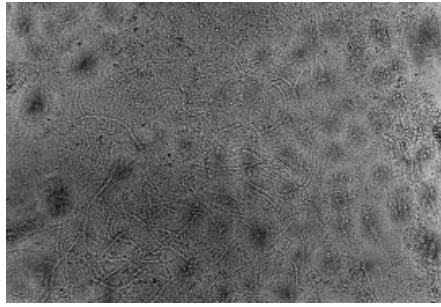


Figura 2. Impronta de la lesión. Se observan hifas anchas no septadas. Preparación con hidróxido potásico al 30% (x 40)

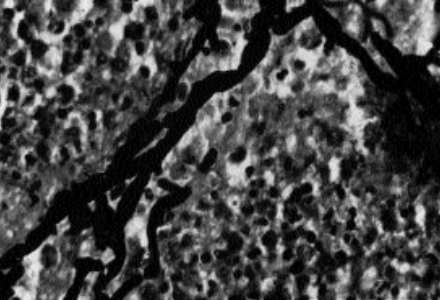


Figura 3. Corte histológico (Tinción plata-metenamina). Se observan hifas anchas no septadas (x 300)

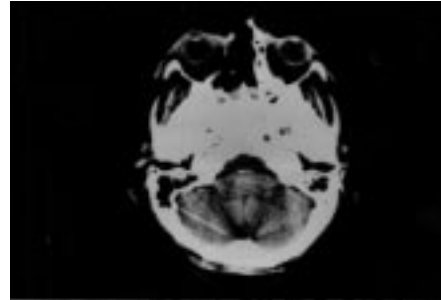


Figura 4. Tomografía axial computerizada tras cirugía. Se observa exéresis del maxilar superior, de todo el paladar y etmoides derecho, con afectación de la órbita derecha.

En la tomografía axial computerizada (TAC) facial del 12 de Diciembre de 1996 se observó afectación del seno maxilar derecho con destrucción de la pared ósea (Figura 1), presentando una lesión costrosa, necrótica sobre el ala nasal, realizándose el 16 de Diciembre de 1996 una biopsia del tejido subyacente a las escaras necróticas. Se procedió al estudio anatomopatológico y microbiológico. En el examen directo con KOH de la impronta de la muestra se observaron hifas anchas no tabicadas (Figura 2), aislándose en el cultivo *Rhizopus oryzae*. La anatomía patológica mostró una afectación masiva por micelios no tabicados con infiltración perineural, endovascular y ósea (Figura 3). El 16 de Diciembre de 1996 se inicia tratamiento con 250 mg/día de anfotericina B liposómica intravenosa, recibiendo una dosis total de 1 g, y tratamiento antibiótico profiláctico (amoxicilina-clavulánico). El 17 de Diciembre de 1996 fue intervenida quirúrgicamente realizándose exéresis del maxilar superior, paladar y del etmoides derecho, considerándose que era irreseccable por afectación masiva de estructuras óseas de la base del cráneo y órbita (Figura 4). El 20 de Diciembre de 1996 se realiza una nueva TAC craneal en la que se objetivó ocupación de las celdillas etmoidales del seno maxilar izquierdo y del frontal. El 21 de Diciembre de 1996 sufrió deterioro hemodinámico, falleciendo a las pocas horas. No se realizó necropsia.

La sinusitis fúngica puede presentar tres formas clínicas: Sinusitis fúngica alérgica [4], sinusitis crónica no invasiva y sinusitis invasiva (aguda o crónica) [5,6].

La sinusitis fúngica alérgica aparece principalmente en sujetos sanos con historia de asma y pólipos nasales, siendo similar a la aspergilosis pulmonar alérgica. La fisiopatología se debe a una reacción de hipersensibilidad del huésped frente a los hongos que habitan en la cavidad de los senos [7]. Los agentes etiológicos más frecuentes son hongos dematiáceos [8] como *Bipolaris* [9,4,10], *Exserohilum*, *Curvularia* [11], *Alternaria*

[11,12] y en mucha menor proporción *Aspergillus* [12-15].

La sinusitis crónica no invasiva se define por la presencia durante meses o años de una masa miceliar, denominada *fungus ball* o pelota fúngica, que permanece confinada en la luz de la cavidad sinusal, sin que exista invasión ni desestructuración de los tejidos vecinos a los senos. Los agentes etiológicos son los mismos que colonizan la nariz y los senos de los sujetos normales, predominando el género *Aspergillus*, siendo *A. fumigatus* el más frecuente seguido por *Aspergillus niger* [16,17]; también se han descrito casos por *Alternaria* spp. [18,19], *Curvularia* y zigomicetos [17]. En algunos enfermos no inmunodeprimidos la masa fúngica puede extenderse e invadir tejidos vecinos [3,5].

La sinusitis fúngica invasiva aparece en pacientes inmunodeprimidos, y rara vez se observa en pacientes aparentemente normales; en estos últimos intervienen una serie de factores predisponentes como son, infecciones bacterianas crónicas, obstrucción del meato nasal, y en el caso de la zigomicosis una diabetes descompensada con cetoacidosis. Dentro de las inmunodeficiencias, los factores más importantes son la neutropenia severa (leucemia, linfomas y otros tumores, trasplante, tratamiento quimioterápico) y el déficit de células T (HIV) [6,20]. Las especies predominantes son *A. fumigatus* y *A. flavus* [5] y en el caso de pacientes diabéticos los zigomicetos [21].

En el caso que exponemos se trataba de una sinusitis fúngica fulminante por *R. oryzae*, presentando como factores de riesgo su enfermedad de base, linfoma no Hodgkin, en tratamiento con esteroides y una diabetes esteroidea mal controlada.

Datos sugestivos de la presencia de sinusitis fúngica pueden encontrarse en la radiografía de los senos, TAC craneal o con el escaner, permitiendo distinguir enfermedad no invasiva de invasiva; en esta última se observa engrosamiento de la mucosa sinusoidal con o sin niveles

aéreos. Conforme la enfermedad invasiva progresa se observa la erosión del hueso de las paredes de los senos y en la órbita [2,5]. El diagnóstico definitivo de la zigomicosis se realiza con el análisis histopatológico de biopsias y/o escaras necróticas combinado con el estudio microbiológico. A diferencia de lo habitual, en la zigomicosis es muy útil el cultivo del exudado nasal, palatal y de esputo, debiendo ser su cultivo interpretado con cautela al ser contaminantes comunes, pero nunca siendo ignorado en el caso de pacientes diabéticos o inmunodeprimidos, siendo la demostración microscópica del hongo más significativa que su aislamiento en cultivo.

La demostración histológica de los Mucorales en el material obtenido de las lesiones necróticas es diagnóstico de la enfermedad, no así el cultivo, siendo éste necesario para distinguir las distintas especies, siendo las más frecuentes *R. oryzae* y *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*, seguido de *Absidia corymbifera*, *Apophysomyces elegans*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Mucor* spp., *Rhizomucor pusillus* y *Saksenaea vasiformis* [5,21].

El manejo terapéutico de la sinusitis fúngica invasiva debe incluir en la medida de lo posible la eliminación de los factores predisponentes: hiperglucemia y acidosis, reducción de las dosis del inmunosupresor e incluso su suspensión.

La medida terapéutica más recomendable es la que combina el tratamiento quirúrgico con el médico [3]. El único antifúngico con actividad probada en el tratamiento de la zigomicosis es la anfotericina B, que presenta como limitación su toxicidad, siendo ésta reducida empleando las nuevas formulaciones de la misma: Anfotericina B incorporada en liposomas [22-25], Anfotericina B en dispersión coloidal con sulfato de colesterol [26,27] y Anfotericina B incorporada en complejo lipídico [28]. Varios estudios demuestran la eficacia de dichas formulaciones en el tratamiento de las sinusitis fúngicas [29-33]. Los inconvenientes son su elevado coste, la no existencia de relación clara entre sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas con la actividad terapéutica y la falta de estudios comparativos para determinar cual de las presentaciones es más efectiva [34].

## Bibliografía

- Libovics R, Sullivan A. Infectious diseases of the upper respiratory tract. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD (Eds.) Principles of internal medicine (13 Ed.). New York, Mc Graw-Hill, 1994:515-520.
- Gwaltney JM. Sinusitis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases (4 Ed.). New York, Churchill Livingstone, 1995: 585-590.
- del Palacio A, Romanyk J. Sinusitis fúngica. En: Torres-Rodríguez JM, del Palacio Hemanz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (Eds.) Micología Médica. Barcelona, Masson, 1994:83-93.
- Corey JP. Allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Clin North Am 1992;25:225-230.
- Washburn RG, Kennedy DN, Begley MG. Chronic fungal sinusitis, in apparently normal host. Medicine 1988;67:231-247.
- Corey JP, Romberger CF, Shaw GY. Fungal diseases of the sinuses. Otolaryngol Head Neck Surg 1990;103:1012-1015.
- Spector SL. The role of allergy in sinusitis in adults. J Allergy Clin Immunol 1992;90:518-520.
- Friedman GC, Hartwick RWJ, Saleh JJ. Allergic fungal sinusitis. Report of three cases associated with dematiaceous fungi. Am J Clin Pathol 1991; 9:368-372.
- Gourley DS, Whisman BA, Jorgensen NL. Allergic *Bipolaris* sinusitis: Clinical and immunopathologic characteristics. J Allergy Clin Immunol 1990;85:583-59.
- Sabouille MA, Sutton J. The dematiaceous fungal genus *Bipolaris* and its role in human disease. Clin Microbiol Newsletter 1996;18:1-6.
- Bartynsky JM, McCaffrey TV, Frigas E. Allergic fungal sinusitis secondary to dematiaceous fungi: *Curvularia lunata* and *Alternaria*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1990;103:32-39.
- Manning SC, Schaefer SD, Clase LG. Culture positive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:174-178.
- Katzenstein ALA, Sale SR, Greenberger PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis: A newly recognized form of sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1983;72:89-93.
- Katzenstein ALA, Sale SR, Greenberg PA. Pathologic findings in allergic *Aspergillus* sinusitis. Am J Surg Pathol 1983;7:439-443.
- Lawson W, Blitzer A. Fungal infections of the nose and the paranasal sinuses. Otolaryngol Clin North Am 1993;26:1037-68.
- Grigoriu D, Bambule J, Delacretaz J. Pseudotumoral form of fungal frontal sinusitis. J Dermatol 1980;7:285-287.
- Severo LC, Guindani C, Geyer GR. Chronic sinusitis caused by zygomycosis and aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:317-318.
- Goodpasture HC, Carlson T, Ellis B. *Alternaria* osteomyelitis. Evidence of specific immunologic tolerance. Arch Pathol Lab Med 1983;107:528-530.
- Arduino S, Villar H, Veron T. Sinusitis maxilar por *Alternaria* sp. en un paciente con trasplante de médula ósea. Enferm Infec Microbiol Clin 1992; 10:69.
- Teh W, Matti BS, Marisiddaiah H. *Aspergillus* sinusitis in patients with AIDS: Report of three cases and review. Clin Infect Dis 1995;21:529-535.
- Richardson M, Shankland G. *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, and other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses. In: Murray P, Baron J, Pfaller M, Tenover F, Tenover F (Eds.). Manual of Clinical Microbiology (6 Ed.). Washington DC, ASM Press, 1995:809-824.
- Fortún J, Cobo J, Pozuelo MJ. Anfotericina B liposomal. Características generales, indicaciones terapéuticas y experiencia clínica. Rev Iberoam Micol 1994;11:111-115.
- Fischer EW, Toma A, Fisher PH. Rhinocerebral mucormycosis: Use of liposomal Amphotericin B. J Laryngol Otol 1991;105:575-577.
- Hay RJ. Liposomal Amphotericin B, Ambisome. J Infect 1994;28:35-43.
- Berenger J, Muñoz P, Parras F. Treatment of deep mycoses with liposomal Amphotericin B. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:504-507.
- Mackenzie DW. Amphotericin B colloidal dispersion (ABCD) in the treatment of disseminated fungal infections. Londres, Royal Society of Medicine, Round Table series No.32, 1993.
- Oppenheim BA, Herbrecht R, Kusne S. The safety and efficacy of Amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of invasive mycoses. Clin Infect Dis 1995;21:1145-1153.
- Madrenys N, Torres-Rodríguez JM. Anfotericina B complejo lipídico (ABLC): Nueva formulación de un antifúngico clásico. Rev Iberoam Micol 1996;13 (Supl 2): S95-S100.
- Drakos PE, Nagler A, Naparstek E. Invasive fungal sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. Bone marrow transplant 1993;12:203-208.
- Tkatch LS, Kusne S, Eibling, D. Successful treatment of zygomycosis of the paranasal sinuses with surgical debridement and Amphotericin B colloidal dispersion. Am J Otolaring 1993;14:249-253.
- Rousselot P, Jablon L, Chaibi P. Clinical efficacy of Amphotericin B lipid complex (ABCD) in malignant *Aspergillus* sinusitis. Paris, Second meeting of the European Haematology Association, 1996.
- Castagnola E, Micalizzi C, Giacchino R. Survival of a patient with aplastic anaemia complicated with pulmonary zygomycosis treated by high dose Amphotericin B lipid complex. J Develop Clin Pract 1996;4:5-6.
- Quinonos R, Dinndorf P. Amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive aspergillosis following bone marrow transplantation. J Develop Clin Pract 1996;4:7-8.
- Brajtburg J, Bolard J. Carrier effects on biological activity of Amphotericin B. Clin Microbiol Rev 1996; 9:512-531.