



# Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



## Nota

### Infiltración perineural por células fúngicas. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Emilio Mayayo<sup>a,b,\*</sup>, Julieta Landeyro<sup>a</sup>, Alberto M. Stchigel<sup>c</sup>, Alexandra Gazzoni<sup>b</sup> y Javier Capilla<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Patología, Hospital Universitario Juan XXIII, Tarragona, España

<sup>b</sup> Unidad de Anatomía Patológica, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

<sup>c</sup> Unidad de Microbiología, Facultad de Medicina, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2009

Aceptado el 23 de diciembre de 2009

On-line el 26 de marzo de 2010

##### Palabras clave:

Zigomicosis

*Rhizopus oryzae*

Infiltración perineural

Factor pronóstico

#### RESUMEN

La importancia de la infiltración perineural por células fúngicas se ha infravalorado como factor pronóstico, sobre todo en micosis que se asientan en el área rino-órbito-cerebral y pulmonar. Presentamos el caso de un varón de 73 años diabético y con leucemia mielomonocítica crónica agudizada, que debutó con tumefacción de hemicara izquierda, ocupación de los senos paranasales, extensión de la afección a las partes blandas y fistulización a cavidad bucal. La clínica también denotó afectación cerebral. En las secciones histopatológicas y en las técnicas de histoquímica realizadas, se observó una importante infiltración perineural por células fúngicas. A pesar de un diagnóstico rápido y tratamiento de choque, el paciente falleció. Alertamos que la infiltración perineural puede ser un mecanismo de propagación retrógrado de las micosis, sobre todo las rino-órbito-cerebrales, con extensión al sistema nervioso central.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Perineural spread by fungal cells. Case report and literature review

#### ABSTRACT

The perineural spread by fungal cells during the progression of the infection could be an important prognostic factor, especially in mycoses localized in the rhino-orbito-cerebral and pulmonary areas. We present a clinical case of a 73-year-old male, with diabetes and acute myelomonocytic leukaemia that began with tumefaction on the left side of his face, spreading to the sinus with invasion of the soft tissues and fistulae in the oral cavity. Clinical examination showed cerebral involvement. The histopathological sections and the histochemical techniques showed perineural involvement by fungal cells. Although the patient was diagnosed and treated in a short period of time, he died due to the infection. We would like to alert that perineural spread could be a retrograde way of mycoses dissemination, particularly in infections located in areas rich in neural cells.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

##### Keywords:

Zygomycosis

*Rhizopus oryzae*

Perineural spread

Prognostic factor

## Introducción

En patología oncológica hay factores que ayudan a establecer el pronóstico de las neoplasias. Además del tamaño del tumor, del grado de diferenciación o la afectación de los ganglios linfáticos, otros parámetros que el patólogo debe buscar son la embolización vascular y la infiltración perineural. Estos hallazgos forman parte de la clasificación TNM (protocolo de estadiaje de las neoplasias), muy importante para el tratamiento y el pronóstico de los enfermos con neoplasias. La infiltración perineural es un factor

que se observa con relativa frecuencia en los carcinomas de próstata y en los de cabeza y cuello, entre otros. Hallarla en las preparaciones histopatológicas ensombrece el pronóstico para los pacientes con estas patologías.

En patología fúngica también hay factores pronósticos. El principal factor es el grado de inmunidad o la enfermedad de base que tiene el paciente. Otro no menos importante es el género y especie de hongo patógeno, ya que no todos tienen la misma virulencia ni la misma sensibilidad antifúngica. Así, las zigomicosis cursan con un 90% de mortalidad si no se realiza un tratamiento específico, mientras que la blastomicosis o la esporotricosis tienen una mortalidad muy baja<sup>1</sup>. Además, la distribución orgánica de las lesiones y la angoinvasión por células fúngicas, junto con la producción de infartos y amplias áreas de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilio.mayayo@urv.cat (E. Mayayo).

necrosis, son determinantes si afectan a zonas vitales. Sin embargo, la neuroinvasión o infiltración perineural, que puede ser un factor pronóstico de gran valor, ha sido muy poco descrita y solamente en los últimos años comienza a dársele cierta importancia<sup>4,5,7-9,11-14</sup>.

El haber tenido un caso reciente de zigomicosis rino-órbito-cerebral en el que se detectó una importante infiltración perineural, con un desenlace fatal del paciente, nos ha motivado a realizar una revisión de la literatura al respecto y estudiar este mecanismo poco habitual de extensión de las micosis.

Presentamos los hallazgos histopatológicos de la infiltración perineural por células fúngicas, exponemos las escasas referencias halladas y alertamos a los clínicos, micólogos, radiólogos y, sobre todo, a los patólogos para que consideren el importante valor pronóstico de este hallazgo, especialmente en el caso de los pacientes con enfermedad fúngica invasora (EFI).

### Caso clínico

Varón de 73 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II y leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria a leucemia mielomonocítica crónica, y en tratamiento quimioterápico desde hace 6 meses. Acudió a urgencias de nuestro hospital por edema y tumefacción de hemicara izquierda (fig. 1) y episodios de vértigo asociados a cambios posturales. En la analítica sanguínea destacaba una concentración de hemoglobina de 7,7 g/dl, una plaquetopenia de 45,5  $10^9/l$ , una fórmula leucocitaria con 80,1% de neutrófilos, 14,3% de linfocitos y 4,8% de monocitos, y una glucemia de 281 mg/dl. Se realizó TAC craneal, en el que se observó ocupación completa del seno maxilar izquierdo con extensión a través del ostium hacia fosa nasal homolateral, con ocupación extensa de celdas etmoidales hasta el margen anterior del seno frontal izquierdo y engrosamiento de partes blandas de la cara (fig. 2). En la exploración de la cavidad oral, se observaba una exteriorización de la lesión con ulceración y necrosis de la mucosa yugal. Se decidió ingreso hospitalario y se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro y drenaje quirúrgico del seno maxilar izquierdo, del que se solicitó estudio biopsico del material extraído. El estudio histopatológico mostró una mucosa nasal con extensa hemorragia e infiltrado inflamatorio focal, sin presencia de células fúngicas. Tres días después, presentó un empeoramiento clínico con diplopía y sufusión hemorrágica conjuntival de ojo izquierdo, mostrando un agravamiento en el estudio de imágenes con afectación de

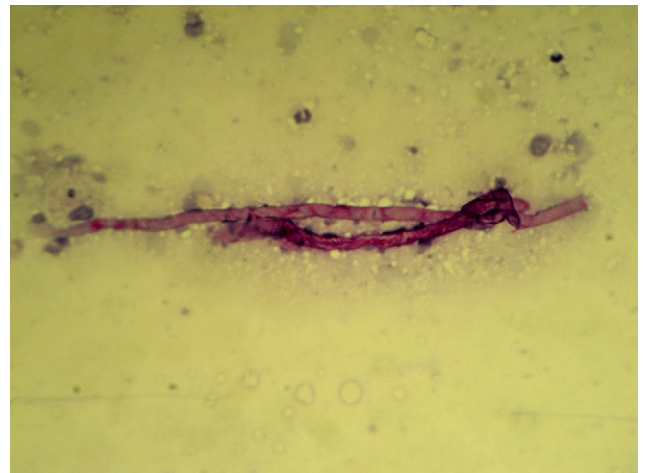


**Figura 1.** Se observa aumento de hemicara izquierda con telangiectasias cutáneas y ulceración del ala nasal izquierda.

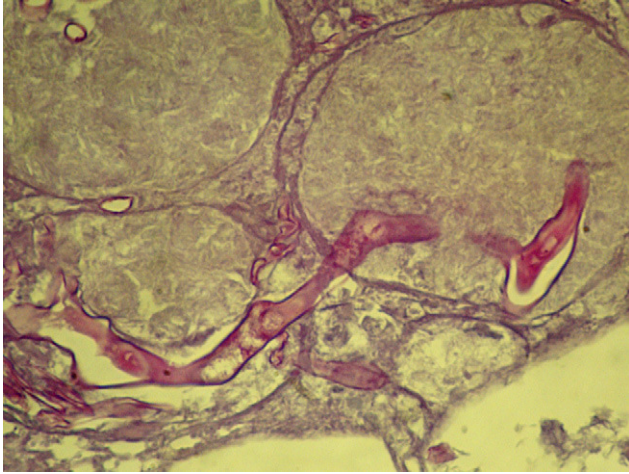
órbita izquierda. Ante la sospecha de infección fúngica se inició un tratamiento con anfotericina B. En el área de fistulización y ulceración bucal de la lesión, se realizó desbridamiento quirúrgico y se envió material en fresco de partes blandas de región malar y seno maxilar izquierdo al Servicio de Patología. Se realizaron extensiones con tinciones rápidas que pusieron en evidencia hifas anchas, alargadas y sin tabicaciones que confirmaron la sospecha clínica (fig. 3). El posterior estudio histopatológico mostró extensa necrosis de tejido muscular y tejido graso con focos de calcificación y presencia de estructuras fúngicas de pared fina, de forma acintada, de entre 8-20  $\mu m$  de grosor con ramificaciones anárquicas en más de 60° (fig. 4). Destacaba la presencia de embolizaciones fúngicas e infiltración perineural (figs. 5 y 6). También se observó una coinfección por microbiota mixta cocobacilar. El diagnóstico emitido fue de fascitis necrotizante y sinusitis por hongos mucorales (zigomicosis) con marcada angioinvasión e infiltración perineural. Asimismo se remitió material en fresco para cultivo a la Unidad de Microbiología (Facultad de Medicina de Reus, Universitat Rovira i Virgili), en el que se aisló e identificó el hongo como *Rhizopus oryzae*. Ante este diagnóstico, al tratamiento con anfotericina B se añadió posaconazol, manteniendo un tratamiento antibiótico de amplio espectro, y se programó para limpieza y nuevo drenaje quirúrgico



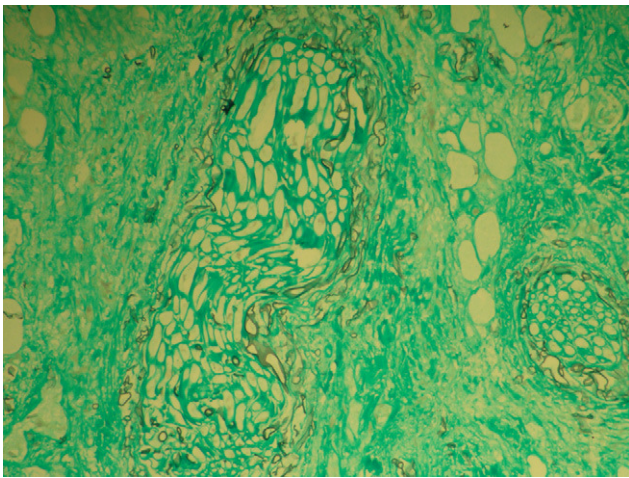
**Figura 2.** TAC craneal donde destaca la ocupación de senos, la extensión a partes blandas y el agrandamiento de la hemicara izquierda.



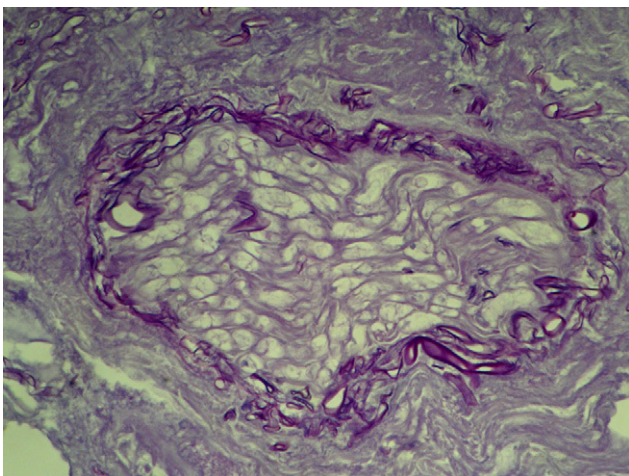
**Figura 3.** Citología de frotis donde destaca la presencia de una hifa de gran tamaño con ramificación de más de 60° (PAS  $\times 400$ ).



**Figura 4.** Sección histológica de partes blandas de zona facial donde se observa necrosis de tejido graso y presencia de hifas con la típica morfología de los zigomicetos (PAS  $\times$  400).



**Figura 5.** Infiltración perineural por abundantes hifas que tienden a disponerse por debajo del perineuro (Grocott  $\times$  250).



**Figura 6.** Detalle de la infiltración perineural (PAS  $\times$  400).

con afectación neurológica (zigomicosis con compromiso rino-órbito-cerebral), que sumado a la diabetes no controlada y progresión de su enfermedad hematológica, fue exitus a los 9 días de su ingreso. No se pudo realizar estudio necrópsico por negativa de la familia.

## Discusión

Las vías de diseminación de las células tumorales básicamente son la vascular, linfática y la neural, además de la diseminación por contigüidad. En este aspecto las células fúngicas presentan unas características muy similares a las células tumorales, con un factor pronóstico determinante en relación a la infiltración retrógrada y la diseminación a otros órganos, produciendo EFI o enfermedad sistémica con un pronóstico muy grave para el paciente si no se actúa rápidamente con tratamiento antifúngico o quirúrgico.

Es bien conocido que la presencia de angioinvasión por células fúngicas produce isquemia y necrosis de los tejidos, pero también diseminación a otros órganos<sup>2,5</sup>. Se ha descrito, sobre todo en EFI producida por especies de *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Scedosporium* y, fundamentalmente, por zigomicetos, que casi siempre suelen presentar este fenómeno en los estudios histopatológicos. Por ser un factor pronóstico a tener en cuenta, la angioinvasión es un hallazgo a relatar en todo estudio histopatológico<sup>1,2,5,10</sup>.

Menor valor se ha dado a la diseminación linfática, aunque esta diseminación se conoce desde hace mucho tiempo. Su exponente más significativo es la esporotricosis, cuya afectación linfática ya la puso de manifiesto Schenck en 1898, quien describió la enfermedad<sup>15</sup>. También *Cryptococcus* spp. y *Paracoccidioides brasiliensis* se diseminan por esta vía, ya que no es infrecuente hallar afectación de ganglios linfáticos cuando presentan EFI<sup>1</sup>.

Sin embargo, la neuroinvasión o diseminación perineural ha sido muy poco referida. En nuestra búsqueda, tan solo hemos hallado un total de diez artículos<sup>3-5,7,11-14,17,18</sup>. El primer trabajo fue publicado en 1976 por Stefani y Mehraein<sup>17</sup>, y en él describen el caso de un paciente de 68 años que, sin antecedentes de diabetes, debutó con un coma diabético, teniendo un desenlace fatal; en el estudio autopsico se observó una zigomicosis rino-órbito-cerebral con diseminación de las células fúngicas por vía perineural. En 2001, Frater et al<sup>5</sup>, realizaron una excelente revisión de 20 casos de zigomicosis de la Clínica Universitaria de Cleveland; encontraron este fenómeno de diseminación en 9 de los casos revisados. Además, los autores relataron que la «afectación perineural se produce en el 90% de los casos en los que las secciones histopatológicas presentaban nervios». Estos mismos autores, en la revisión de casos previos descritos en la literatura, solo citaron el mencionado de Stefani y Mehraein<sup>17</sup>, y los de Ellis et al<sup>4</sup> y McLean et al<sup>12</sup>, todos centrados en zigomicosis rino-cerebral en pacientes diabéticos y de desenlace fatal. Con posterioridad a esa fecha solo hemos encontrado seis publicaciones más<sup>3,7,11,13,14,18</sup>. Estos trabajos presentan una amplia variación en cuanto a metodología diagnóstica, aspectos clínicos, especies fúngicas patógenas involucradas y evolución clínica (tabla 1). Es de destacar que, cuando se ha realizado cultivo, la mayor parte de los casos corresponden a zigomicosis: *Rhizopus* spp. y *Mucor* spp<sup>5</sup> son las especies más habituales. En nuestro caso, se aisló *R. oryzae* en las biopsias de partes blandas faciales y de senos. No solo se ha descrito infiltración perineural en la zigomicosis, sino también en tres casos producidos por *Aspergillus* spp.<sup>7,14,18</sup>, con extensión, o bien por nervio espinal para las formas pulmonares<sup>3,5</sup>, o por extensión vía trigémino para la afectación rino-orbitaria<sup>4,5,7,8,11-14</sup>. La infiltración perineural podría explicar la habitual presentación clínica de afectación de los pares craneales por la zigomicosis rino-cerebral. Como cabe esperar, la mayoría de los casos de infiltración perineural acontece en

de senos. Nuevamente, se remitió biopsia de contenido del seno maxilar izquierdo y zonas adyacentes, siendo el diagnóstico histopatológico de sinusitis por hongos mucorales (zigomicosis). El paciente presentó una mala evolución clínica

**Tabla 1**  
Resumen de los hallazgos clínico-patológicos en los pacientes con infiltración perineural

Autor	Año	Edad	Sexo	Pat. base	Micosis	Localización	Tratamiento	Evolución
Stefani <sup>17</sup>	1976	68	V	Diab	Zigo	ROC	NR	Muerte
Ellis <sup>4</sup>	1985	63	V	Diab	Zigo	ROC	AB+Q	Muerte
McLean <sup>12</sup>	1996	65	V	Diab	Zigo	ROC	AB+Q	Muerte
Frater <sup>5</sup>	2001	Varios	NR	NR	Zigo x 9	ROC-8/PM-1	NR	NR
Safdar <sup>14</sup>	2002	68	H	S.P.	Asp	ROC	AB+Itra	Vive
Orguc <sup>13</sup>	2005	35	V	Diab	Zigo	ROC	AB+Q	Vive
Margo <sup>11</sup>	2007	54	V	Diab	Zigo	ROC	AB+Po+Q	NR
Subramanian <sup>18</sup>	2007	40	V	S.P.	Asp	ROC	AB+Q	Vive
De Pasqual <sup>3</sup>	2008	67	V	SMD	Zigo	PM	AB+Q	Muerte
Kandpal <sup>7</sup>	2008	21	V	S.P.	Asp	ROC	Itra	Vive
Mayayo	2009	73	V	LMA+Diab	Zigo	ROC	AB+Po+Q	Muerte

AB: anfotericina B; Asp: aspergilosis; Diab: diabético; H: hembra; Itra: itraconazol; LMA: leucemia mielomonocítica aguda; NR: no referido; PM: pulmonar; Po: posaconazol; Q: tratamiento quirúrgico; ROC: rino-orbito-cerebral; SMD: síndrome mielodisplásico; S.P.: sin patología; V: varón; Zigo: zigomicosis.

pacientes diabéticos o inmunocomprometidos. Sin embargo, hay tres casos descritos en pacientes inmunocompetentes con buena evolución de su proceso infeccioso<sup>7,13,14</sup>.

En nuestro caso, el paciente presentaba doble patología como factores de riesgo: la diabetes y la LMA. Las imágenes de la TAC fueron muy sugestivas de esta micosis, sobre todo cuando se observó que destruía hueso y se extendía a partes blandas produciendo tumefacción y edema. Ante una clínica de estas características hay que actuar de forma rápida, y realizar un diagnóstico rápido es de vital importancia. Los estudios histopatológicos son más lentos pero determinantes, ya que además de dar el diagnóstico, ayudan a conocer el grado de respuesta inmunológica, sobre todo al observar la angioinvasión y la neuroinfiltración, que son imposibles de determinar en las citologías y en los cultivos<sup>2,5</sup>. Estamos de acuerdo con Frater et al<sup>5</sup> cuando dicen que «la infiltración nerviosa es muy frecuente cuando hay nervios, sobre todo cuando afecta zonas ricas en terminaciones nerviosas», como es la zona rino-facial, y pensamos que es más frecuente de lo que se refleja en la literatura médica. Asimismo, compartimos la opinión de Safdar et al<sup>14</sup> que mencionan que «la extensión perineural en la aspergilosis intracraneal parece ser otro mecanismo de propagación de la infección en pacientes con micosis invasoras». Así, el comportamiento de las células fúngicas es similar al de las células tumorales, extendiendo el proceso por las vías naturales del organismo: los vasos sanguíneos, los linfáticos y los nervios.

Si el diagnóstico se realiza con prontitud y se efectúa un tratamiento de choque por medio de antifúngicos, como anfotericina B (sola o combinada con posaconazol<sup>8</sup>), más la exéresis quirúrgica, puede mejorarse el pronóstico, o inclusive curarse tal como se señaló en cuatro pacientes supervivientes<sup>7,13,14,18</sup>. En la actualidad se está estudiando si el tratamiento con quelantes del hierro diferentes a la deferoxamina pueden ser efectivos en el control de este tipo de micosis, ya que se postula que el aumento del ión hierro sea una de las causas de propagación de estos organismos<sup>6,16</sup>.

Para finalizar, queremos enfatizar que la infiltración perineural es un factor pronóstico que el patólogo debe evaluar en sus estudios histopatológicos sin necesidad de realizar tinciones diferentes a las habitualmente empleadas tal como la de hematoxilina-eosina PAS y Grocott. Con ello se puede aportar una gran información para facilitar un mejor pronóstico de los pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. *Clinical Mycology*. New York: Churchill Livingstone-Elsevier; 2009.
- Ben-Ami R, Luna M, Lewis RE, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. A clinicopathological study of pulmonary mucormycosis in cancer patients: extensive angioinvasion but delimited inflammatory response. *J Infect*. 2009;59:134-8.
- De Pasqual A, Deprez M, Ghaye B, Frère P, Kaschten B, Hayette MP, et al. Invasive pulmonary mucormycosis with invasión of the thoracic spine in a patient with myelodysplastic syndrome. *Rev Med Liege*. 2008;63:702-6.
- Ellis CJ, Daniel SE, Kennedy PG, Oppenheimer SM, Scaravilli F. Rhino-orbital zygomycosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:455-8.
- Frater JL, Hall GS, Procop GW. Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:375-8.
- Ibrahim AS, Spellberg B, Edwards Jr J. Iron acquisition: a novel perspective on mucormycosis pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:620-5.
- Kandpal H, Aneesh MK, Seith A, Sharma S. Symptomatic perineural extension of fungal sinusitis in an immunocompetent person: imaging features. *Singapore Med J*. 2008;49:171-4.
- Kok J, Gilroy N, Halliday C, Lee OC, Novakovic D, Kevin P, et al. Early use of posaconazole in the successful treatment of rhino-orbital mucormycosis caused by *Rhizopus oryzae*. *J Infect*. 2007;55:33-6.
- Lewerjohann J, Muhl E, Birth M, Kujath P, Bruch HP. Pulmonary zygomycosis a rare angioinvasive fungal infection. *Mycoses*. 2005;48(Suppl 1):99-107.
- Liang KP, Tleyjeh IA, Wilson WR, Roberts GD, Temesgen Z. Rhino-orbitocerebral mucormycosis caused by *Apophysomyces elegans*. *J Clin Microbiol*. 2006;44:892-8.
- Margo CE, Linden C, Strickland-Marmol LB, Denietolis AL, McCaffrey JC, Kirk N. Rhinocerebral mucormycosis with perineural spread. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2007;23:326-7.
- McLean FM, Ginsberg LE, Stanton CA. Perineural spread of rhinocerebral mucormycosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:114-6.
- Orguc S, Yücertürk AV, Demir MA, Goktan C. Rhinocerebral mucormycosis: perineural spread via the trigeminal nerve. *J Clin Neurosci*. 2005;12:484-6.
- Safdar A, Dommers Jr MP, Talwani R, Thompson CR. Intracranial perineural extension of invasive mycosis: a novel mechanism of disease propagation by *Aspergillus fumigatus*. *Clin Infect Dis*. 2002;35:50-3.
- Schenck BR. Refractory subcutaneous abscesses caused by fungus possibly related to the Sporotrichia. *John Hopkins Bull*. 1898;9:286-90.
- Spellberg B, Edwards Jr J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:556-69.
- Stefani FH, Mehraein P. Acute rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Ophthalmologica*. 1976;172:38-44.
- Subramanian S, Kandpal H, Sharma R, Pushkar N, Sen S, Gamanagatti S, et al. Invasive sinus aspergillosis with perineural spread in an immunocompetent patient. *Australas Radiol*. 2007;51(Suppl B):189-92.