

endocraneal. La evaluación metabólica confirmó una hiperamonemia muy significativa, con importante aumento de citrulina y glutamina, así como arginina en los límites bajos de la normalidad. Se trató con benzoato sódico y arginina, y se le realizó una exanguinotransfusión de doble volumen; no fue posible practicarle hemodiálisis. Los hallazgos de la autopsia confirmaron un edema cerebral masivo y cambios histológicos característicos en el hígado. La medida de la actividad enzimática en el tejido hepático reveló una deficiencia parcial, con una actividad residual del 25% de la media control. Conclusión. Se trata de una observación de citrulinemia neonatal de curso fulminante que consideramos de interés, con la finalidad de alertar al clínico sobre este tipo de patología, ya que el pronóstico se va a relacionar con el diagnóstico precoz, basado en la sospecha clínica y determinación del amonio en todo recién nacido con vómitos inexplicables, letargia u otros signos de encefalopatía. [REV NEUROL 2003; 36: 629-32]

Palabras clave. Citrulinemia. Encefalopatía. Hiperamonemia. Recién nacido. Trastornos del ciclo de la urea.

são endocraniana. A avaliação metabólica confirmou uma hiperamonemia muito significativa, com importante aumento de citrulina, glutamina e arginina nos limites baixos da normalidade. Tratou-se com benzoato sódico e arginina e realizou-se uma exanguinotransfusão de volume duplo; não foi possível praticar hemodiálise. Os achados da autópsia confirmaram edema cerebral grave e alterações histológicas características no fígado. A medição da atividade enzimática no tecido hepático revelou uma deficiência parcial, com uma atividade residual de 25% da média do controle. Conclusão. Trata-se de uma observação de citrulinemia neonatal de curso fulminante que consideramos de interesse, com a finalidade de alertar o clínico sobre este tipo de patologia, uma vez que o prognóstico está relacionado com o diagnóstico precoce baseado na suspeita clínica e determinação do amônio em todo o recém-nascido com vômitos inexplicáveis, letargia ou outros sinais de encefalopatia. [REV NEUROL 2003; 36: 629-32]

Palavras chave. Citrulinemia. Encefalopatia. Hiperamonemia. Perturbações do ciclo da ureia. Recém-nascido.

Hallazgos clínicos y radiológicos de dos casos de aspergilosis del sistema nervioso central en niños

L. Blazicevich-Carrillo, L.M. Cabrales-Camacho, J. Carrizosa, W. Cornejo

CLINICAL AND RADIOLOGICAL FINDINGS IN TWO CASES OF ASPERGILLOSIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN

Summary. Introduction. Aspergillosis is the second fungemia after candidiasis that affects the central nervous system of immunodepressed and immunocompetent humans. The literature reports nearly always compromised adults. Case reports. Two pediatric cases of central nervous system aspergillosis with different clinical course are presented. The first of them, is a immunocompetent person in whom a granulomatous disease of the central nervous system was suspected. The cultivation of stereotaxic biopsy reported thin septated hyphae. After 42 days of treatment with itraconazol the patient recovered completely. The second patient, had an acute lymphoblastic leukemia and developed a widespread aspergillosis including the central nervous system. In spite of antifungic treatment for 63 days, he died of heart failure. Conclusions. Diagnosis of aspergillosis is difficult because of the poor specificity of the neuroimages, cerebrospinal fluid and complementary labs. The images are indistinguishable from acute ischemia infarcts and later those images change to abscesses. Direct KOH staining and the cultivation of biopsied samples confirmed the diagnosis of aspergillosis. An aggressive treatment with amphotericin B and itraconazol is recommended, but high mortality is suspected. Diagnosis, neuroimaging, clinical evolution and treatment are discussed. [REV NEUROL 2003; 36: 632-5]

Key words. Amphotericin. Aspergillosis. Clinical presentation. Itraconazol. Neuroimages. Prognosis.

INTRODUCCIÓN

Los hongos son organismos que viven como saprófitos en la tierra y en los vegetales, y pueden ser patógenos u oportunistas. Solamente algunas de las más de 100.000 variedades de hongos son patógenas para el ser humano inmunocompetente o inmunosuprimido. Se habla de infección oportunista cuando estos hongos aprovechan un estado de inmunosupresión del paciente para

manifestar la enfermedad, como en pacientes con leucemia, fallo hepático, trasplante o uso crónico de esteroides [1,2].

La aspergilosis es la segunda causa de infección fúngica del sistema nervioso central (SNC), después de la cándida, y afecta fundamentalmente a personas inmunosuprimidas. Sin embargo, también se presenta en pacientes inmunocompetentes, generalmente como infecciones inocuas y locales de la vía respiratoria [3]. El *Aspergillus fumigatus* es la especie que se ha identificado con mayor frecuencia en las infecciones humanas, pero también se han descrito como causa de infección diseminada el *A. flavus*, *A. carneus*, *A. candidus*, *A. niger*, etc. [4,5].

La afectación del SNC puede manifestarse como abscesos o granulomas del parénquima cerebral, aracnoiditis difusa, infartos cerebrales o medulares, aneurismas micóticos o abscesos epidurales espinales [6].

Aunque la mayoría de las descripciones de los casos se refieren a adultos, en el servicio de urgencias del Hospital Univer-

Recibido: 04.09.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 25.09.02.

Departamento de Pediatría y Puericultura. Hospital Universitario San Vicente de Paul. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Jaime Carrizosa. Departamento de Pediatría y Puericultura. Hospital Universitario San Vicente de Paul. Universidad de Antioquia. Apartado Aéreo 1.226. Medellín, Colombia. E-mail: anabor@epm.net.co

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

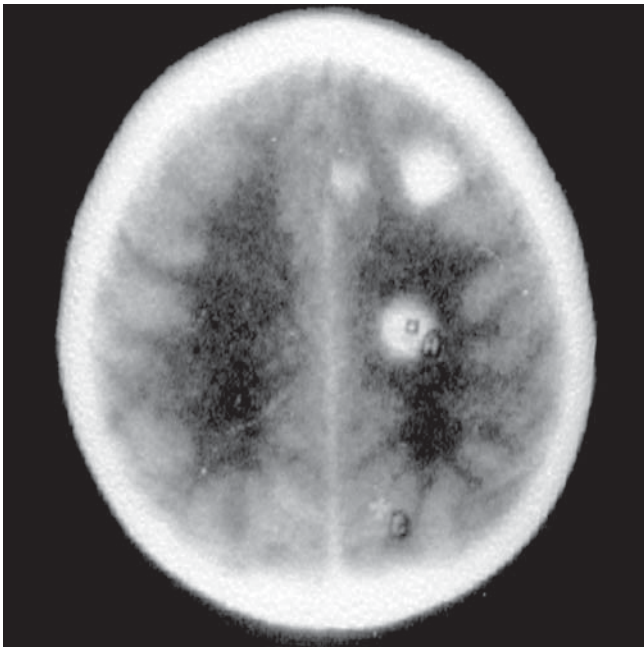


Figura 1. TAC contrastada del cráneo que muestra lesiones hipodensas redondeadas ubicadas en la protuberancia, centro semioval, surcos frontales, basales izquierdos y de la cabeza del núcleo caudado y temporal contralateral, así como tendencia a la formación de niveles en la lesión central, con un edema cerebral.

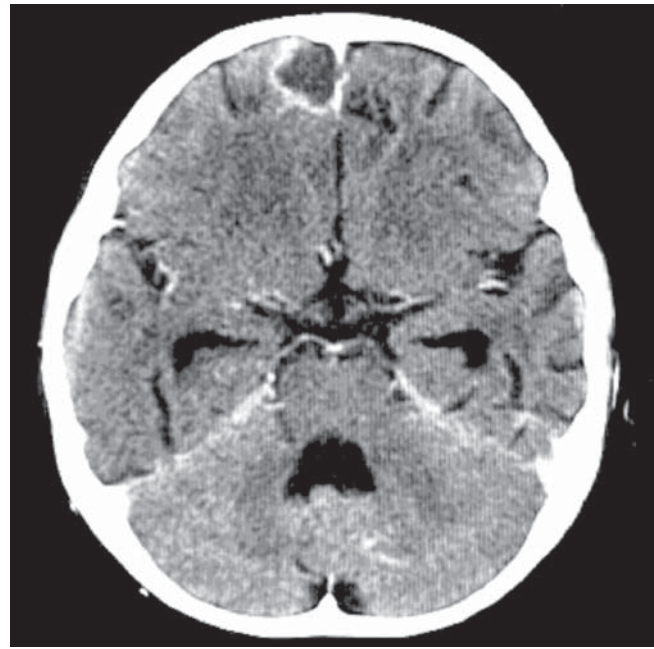


Figura 2. TAC contrastada del cráneo: imagen hiperdensa en la región frontal izquierda, con un halo hipercaptante, además de numerosas áreas sugestivas de isquemia en la región frontoparietal contralateral y occipital.

sitario San Vicente de Paul de Medellín (Colombia) establecimos el diagnóstico de neuroaspergilosis en dos niños con diferentes características.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente varón de 5 años de edad, previamente sano y procedente de la zona rural, que consulta por historia de cinco días de evolución consistente en vómito, varias veces precedido de náuseas. Un día antes de la consulta presenta vértigo, cefalea occipital moderada, disartria y dificultad para la marcha.

En el examen físico del ingreso se encuentra orientado, no logra sostener la cabeza ni el tronco en sedestación; se observa nistagmo horizontal y signo de Babinski izquierdo. El examen físico general y neurológico no revela otras alteraciones.

Se le practica una tomografía computarizada (TAC) simple y contrastada del cráneo (Fig. 1).

En una reevaluación posterior, apreciamos en el examen neurológico un síndrome cerebeloso con nistagmo, marcha atáxica y dismetría izquierda, acompañado de una respuesta extensora plantar bilateral y asimetría del reflejo cutaneoabdominal. Se postula la posibilidad diagnóstica de una enfermedad granulomatosa, como tuberculosis (TBC), neurocisticercosis o sarcoidosis.

Al tercer día de hospitalización presenta un estado de somnolencia e hipotonía persistentes. Se inicia tratamiento empírico para TBC, previa punción lumbar. En el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) se detectan hifas septadas.

Se practica una biopsia estereotáxica en la región frontoparietal izquierda, que también informa de hifas septadas delgadas. Con estos hallazgos se inicia el tratamiento con anfotericina, y se obtiene una pronta mejoría del cuadro clínico.

Tras 42 días de tratamiento recupera el estado de salud previo.

Caso 2. Paciente de 4 años, residente en una zona rural, que consulta por un cuadro de 20 días de evolución consistente en fiebre subjetiva, astenia, adinamia y anorexia, sin ninguna mejoría con tratamiento sintomático ambulatorio. Posteriormente presenta disuria, coluria, edema bpalpebral y palidez

generalizada que es tratada hospitalariamente como un cuadro nefrítico. Ante la ausencia de mejoría se remite a Medellín.

En el examen físico del ingreso se encuentra, además de lo descrito, hepato y esplenomegalia. Al estudiar el síndrome anémico y de organomegalia, hallamos las pruebas de función renal alteradas, con creatinina de 2,3 mg/dL, pancitopenia, ecografía abdominal con numerosas lesiones hipocólicas en riñones e hígado, nódulo peripancreático y retroperitoneal consecuente con el proceso infiltrativo, biopsia y aspirado de médula ósea anómalas. Se establece el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L₃ con afectación del SNC.

Al mes de hospitalización presenta convulsiones parciales simples del miembro superior izquierdo. Se postula que esta sintomatología sea poco probable por una infiltración leucémica, dada la ausencia de blastos en posteriores punciones lumbares.

El paciente se encuentra en malas condiciones generales, taquicárdico, febril, con rigidez de nuca, lenguaje coherente y adecuado; presenta ptosis palpebral y endotropía izquierdas, pupilas simétricas, fondo de ojo normal, sin afectación motora ni sensitiva, soplo cardíaco mesosistólico grado II/IV en C2-2, segundo ruido cardíaco normal, hipoventilación pulmonar derecha, y hepato y esplenomegalia de 6 y 4 cm. Presenta asimismo una úlcera pálida con borde eritematoso y descamación sobre el antebrazo derecho; se realiza la biopsia y se obtiene un cultivo con crecimiento de *Aspergillus*. Se le practica una TAC craneal (Fig. 2).

Se postula la posibilidad de neuroaspergilosis por el aislamiento del hongo y por las características angioinvasivas de las imágenes, que provoca sitios claros de isquemia y motiva la realización de una resonancia magnética (RM) encefálica y de una biopsia estereotáxica (Fig. 3).

Con estos hallazgos imaginológicos se inicia tratamiento con anfotericina e itraconazol. La biopsia del tejido cerebral, a cielo abierto, de la región frontoparietal derecha permite drenar gran cantidad de material purulento, y al cultivarlo se identifican hifas septadas, hialinas, dicótomas y compatibles con *Aspergillus* spp.

Se realizan imágenes tomográficas del abdomen que muestran afectación granulomatosa del hígado y los riñones.

Posteriormente, y como complicación, presenta un fallo cardíaco. Se practica una ecocardiografía que revela gran vegetación en la válvula aórtica, hallazgo que nos hace sospechar una endocarditis por hongos.

Se realiza una TAC craneal de control, simple y contrastada (Fig. 4).

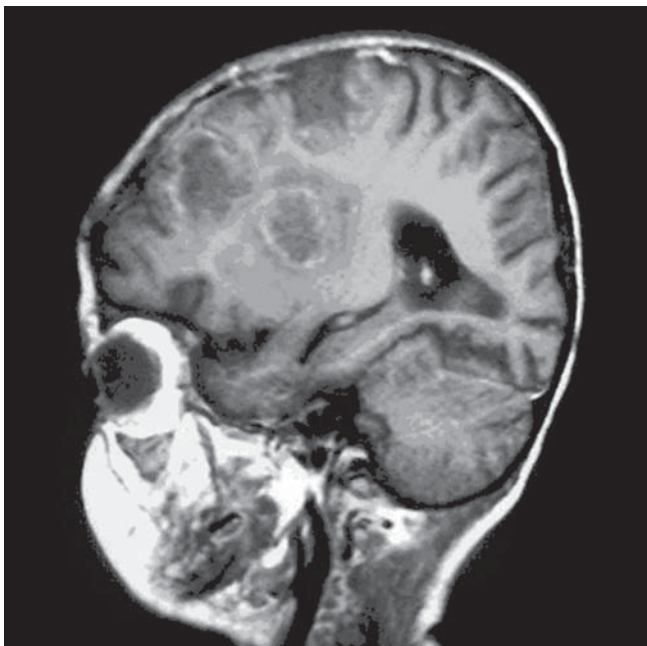


Figura 3. RM T₁: lesiones hipointensas con realce periférico en la región periventricular derecha y corticosubcortical frontal derecha, sugestivas de abscesos.

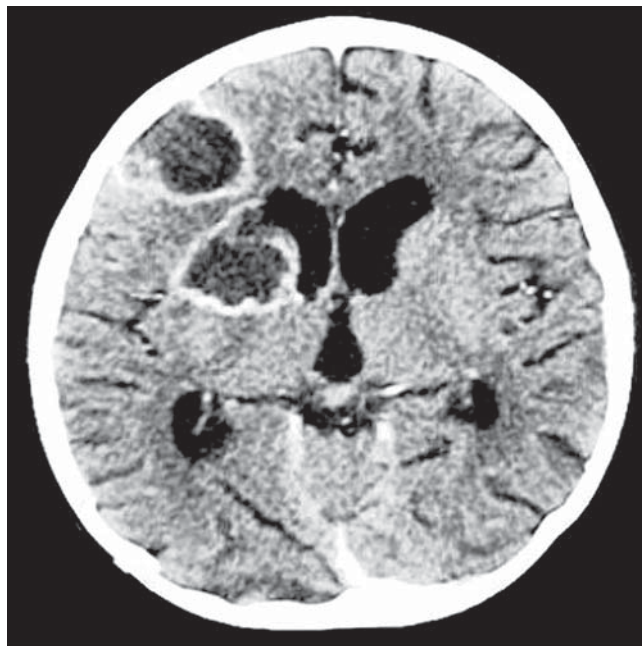


Figura 4. TAC contrastada del cráneo. Aumento del diámetro de los surcos corticales con ampliación de la cisterna basal y del sistema ventricular; se observan zonas hipodensas bien definidas ubicadas en las regiones fronto-parietal derecha, ganglios basales derechos, fosa posterior en el hemisferio cerebeloso izquierdo y parietal anterior derecha, que hacen pensar en múltiples sitios de isquemia.

El paciente recibe tratamiento antifúngico y mejora desde el punto de vista neurológico, pero fallece después de 63 días de tratamiento por fallo cardíaco.

DISCUSIÓN

Las infecciones por patógenos oportunistas pueden presentarse en pacientes inmunocompetentes, como es el caso de uno de los niños descritos. Sin embargo, cuando se trata de pacientes inmunosuprimidos, el curso clínico es más agresivo, el pronóstico reservado, y es más habitual que se produzca diseminación sistémica y muerte [1-3].

En los adultos, esta fungemia es más común en pacientes inmunosuprimidos, en politerapia bacteriana, cuando las estancias en unidades médicas son prolongadas y en trasplantados hepáticos. La respuesta al tratamiento no varía significativamente entre adultos y niños, y el desenlace letal se presenta hasta en un 65% de los casos [4].

Uno de los niños era un paciente inmunocompetente, y no se definió el foco primario de infección; es posible que por la frecuencia de presentación haya sido la vía respiratoria alta [7], si bien se ha comunicado un caso de endocarditis por *Aspergillus* en un niño sin clara afectación del tracto respiratorio [8]. En el inmunoafectado, el foco primario pudo aparecer en la piel, y la diseminación fue a los órganos que con frecuencia se ven más afectados por esta fungemia, como el SNC, el hígado, el riñón y el corazón [2,8].

El LCR no siempre ayuda a establecer el diagnóstico, ya que la afectación meníngea ha sido poco descrita [9,10]. En ambos casos el estudio del LCR fue inicialmente negativo, hasta que crecieron las hifas. En cuanto a los hallazgos imaginológicos, los podemos diferenciar según el momento de la presentación; la

bibliografía consultada describe cambios agudos y crónicos [11]. Las características de los cambios agudos son: respuesta inflamatoria asociada a infartos secundarios a angioinvasión arterial y con mayor frecuencia en la región irrigada por la carótida interna. También se puede presentar lesión vascular más compleja con formación de aneurismas. Esos hallazgos son parecidos a la primera TAC del cráneo del segundo caso, y con frecuencia pueden confundirse con imágenes de isquemia provocada por trombosis u otros procesos de oclusión vascular no infeccioso e incluso invasión neoplásica [12,13].

Los cambios crónicos son granulomas de tejido fibroso con células plasmáticas y gigantes, y abscesos únicos o múltiples de diferentes localizaciones, que se presentan en las fungemias crónicas o subagudas [13]. El primer paciente muestra la forma de granulomas y el segundo caso, abscesos múltiples.

En cuanto al tratamiento, se menciona que la mejoría de los pacientes inmunocompetentes, sobre todo si no hay infección diseminada, es espectacular, mientras que el de los pacientes inmunosuprimidos puede llevar a la mejoría, pero el fin catastrófico es casi una constante [14,15]. Por lo anterior se ha propuesto incluso el tratamiento quirúrgico, con el que se obtiene mejor resultado si las lesiones son únicas, o si hay alguna que predomine sobre las demás y produzca efecto de masa o hidrocefalia [16].

Se menciona también en la bibliografía que en pacientes con enfermedad diseminada, a pesar de la monoterapia con anfotericina, existe una mortalidad del 65%. En cambio, si el tratamiento se lleva a cabo con este mismo medicamento asociado a itracozazol, la mortalidad se reduce a un 26% [17].

Se ha propuesto asimismo el tratamiento preventivo en los pacientes con riesgo de contraer fungemias por gérmenes oportunistas, que se realiza con anfotericina B en aerosol, ya que evita la diseminación pulmonar y las complicaciones [17,18].

BIBLIOGRAFÍA

- Slanin RG. Fungal diseases. In Feigin and Cherry, eds. Textbook of pediatrics infections diseases. 5 ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders; 2000. p. 425, 625.
- Meloff KL. Enfermedades del sistema nervioso por hongos, rickettsias y parásitos. In Swaiman KF, ed. Neurología pediátrica; principios y práctica. Madrid: Mosby/Doyma; 1997. p. 708-9.
- Bell WE. Fungal infections of the brain, aspergillosis. In Abraham MR, ed. Pediatrics. 8 ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1987. p. 625-6.
- Krugman L. Aspergilosis. In Krugman and Katz, eds. Enfermedades infecciosas. México: McGraw-Hill; 1990. p. 285-6.
- Red Book. Report of the Committee on Infections Diseases. Elk Grove Village: AAP; 2000. p. 178-9.
- Lee SH, Rao KCUG, Zimmerman RA. Aspergillosis. In Stanley J, ed. CNS. Cranial MRI and CT. Radiology CNS. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 487-8.
- Centeno R, Lambert S, Schneider K. CT scanning in rhinocerebral mucormycosis and aspergillosis. Radiology 1981; 140: 383.
- Barst R, Prince A, Neu H. *Aspergillus* endocarditis in children. Case report and review of the literature. Pediatrics 1981; 68: 73.
- Aisner J, Schimpff S, Blum MD, Wiedermann BL, Cleitonn R. Treatment of invasive aspergillosis. Relation of early diagnosis and treatment response. Ann Intern Med 1997; 86: 512.
- Bennett J. Rapid diagnosis of candidiasis and aspergillosis. Rev Infections Diseases 1987; 9: 927.
- Joseph K, Lee T, Stuarts S, Stanley RJ. Imaging CNS. In Curtin HD, ed. Computed body tomography. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1986. p. 216.
- Osborn AG. *Aspergillus* infection of CNS. In Lambert S, ed. Neuroradiology diagnosis. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 898-902.
- Barnes R, Roggers, T. Control of an outbreak of nosocomial aspergillosis. Hosp Infect 1989; 14: 80.
- Fisher B, Smith LC, Zimmermann T, Johnson L, Landon D, Stanley J. Invasive aspergillosis. Progress in early diagnosis and treatment. Am J Med 1981; 1: 571.
- Ferris B, Jones C. Clinics CNS to aspergillosis. Successful conservative treatment in two cases. Br Joint Surg 1995; 67: 800-1.
- Denning D, Stevens D. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis. Review of 2,121 published cases. Rev Infec Dis 1990; 12: 1147.
- Beyer J, Smider R, Simpson A. Strategies in prevention of fungal in immunosuppressed or neutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 911.
- Patterson T. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices and outcomes. 13 *Aspergillus*. Study group. Medicin (Baltimore) 2000. NIH/NLM Medline.

**HALLAZGOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS
DE DOS CASOS DE ASPERGILOSIS
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS**

Resumen. Introducción. La aspergilosis del sistema nervioso central (SNC) es la segunda fungemia después de la candidiasis, que afecta tanto a pacientes inmunosuprimidos como inmunocompetentes. La literatura informa fundamentalmente sobre afectación en adultos. Casos clínicos. Se presentan dos casos pediátricos con curso diferente de la afectación del SNC por aspergilosis. El primero de ellos es un paciente inmunocompetente en quien se sospechó una enfermedad granulomatosa del SNC. El cultivo por biopsia estereotáxica describió hifas septadas delgadas. Después de 42 días de tratamiento el paciente se recuperó completamente. El segundo paciente fue portador de una leucemia linfoblástica aguda, quien desarrolló una aspergilosis generalizada, con afectación del SNC. A pesar del tratamiento antifúngico por 63 días, falleció por insuficiencia cardíaca. Conclusiones. La dificultad diagnóstica consiste en la poca especificidad en el cambio del líquido cefalorraquídeo, las neuroimágenes y los exámenes complementarios. Las imágenes muestran hallazgos indistinguibles en la fase aguda de infartos isquémicos, y posteriormente se observan abscesos en vía de resolución. Solo el estudio de KOH directo y posteriormente el cultivo de las muestras biopsiadas confirmó la aspergilosis. No necesariamente un tratamiento agresivo con anfotericina B asociada a itraconazol garantiza una buena sobrevida. Se discuten el diagnóstico, los hallazgos imagenológicos, la evolución clínica y el tratamiento. [REV NEUROL 2003; 36: 632-5]

Palabras clave. Anfotericina. Aspergilosis. Itraconazol. Neuroimágenes. Presentación clínica. Pronóstico.

**ACHADOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS
DE DOIS CASOS DE ASPERGILOSE
DO SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EM CRIANÇAS**

Resumo. Introdução. A aspergilose do sistema nervoso central (SNC) é a segunda fungemia depois da candidiase, que afecta tanto os doentes imunossuprimidos como imunocompetentes. A literatura informa fundamentalmente sobre o compromisso nos adultos. Casos clínicos. Apresentam-se dois casos pediátricos, com curso diferente, do compromisso do SNC por aspergilose. O primeiro é um doente imunocompetente em quem se suspeitou de doença granulomatosa do SNC. A cultura por biopsia estereotáxica mostrou hifas septadas delgadas. Após 42 dias de tratamento o doente recuperou completamente. O segundo doente foi portador de uma leucemia linfoblástica aguda, o qual desenvolveu uma aspergilose generalizada, com compromisso do SNC. Apesar do tratamento antifúngico durante 63 dias, faleceu por insuficiência cardíaca. Conclusões. A dificuldade de diagnóstico consiste na pouca especificidade da alteração do líquido cefalorraquídeo, das neuroimagens e dos exames complementares. As imagens mostram achados indistinguíveis na fase aguda dos enfartes isquémicos, e posteriormente observam-se abscessos em vias de resolução. Apenas o estudo do KOH directo e, posteriormente, a cultura das amostras biopsiadas confirmam a aspergilose. Não necessariamente um tratamento agressivo com anfotericina B associada a itraconazol garante uma boa sobrevivência. Discutem-se o diagnóstico, os achados imagiológicos, a evolução clínica e o tratamento. [REV NEUROL 2003; 36: 632-5]

Palavras chave. Anfotericina. Apresentação clínica. Aspergilose. Itraconazol. Neuroimagens. Prognóstico.