

## Aspergilose em base de crânio – uma rara doença

### *Skull base aspergillosis – a rare disease*

Karin Fernanda de Arruda<sup>1</sup>, Bernard Beraldin<sup>1</sup>, Mario Husek Carrion<sup>1</sup>, Guilherme Nobre Nogueira<sup>1,5</sup>, Rafaela Fernandes Gonçalves<sup>1,2,3,4</sup>, Anber Ancel Tanaka<sup>3</sup>, Irlena Monica Wisniewska de Moura<sup>3</sup>, Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot<sup>3</sup>, Alexandre Karam Joaquim Mousfi<sup>3</sup>, Carlos Eduardo de Paulo Cardoso<sup>3</sup>, Ivan Jose Paredes Bartolomei<sup>3</sup>, Pedro Henrique de Almeida<sup>3</sup>, Gustavo Rassier Isolan<sup>1,2,3,4</sup>

**PALAVRAS-CHAVE:** Tumor da base de crânio. Aspergilose. Fungo  
**KEYWORDS:** Skull base tumor. Aspergilosis. Fungus

### INTRODUÇÃO

Os aspergilos são fungos ambientais. Os seres humanos inalam centenas de conídios por dia sem consequências adversas, exceto para minoria para quem a infecção por *Aspergillus spp* causa morbidade significativa.<sup>1</sup>

A aspergilose é espectro patológico determinado por espécies do gênero *Aspergillus*<sup>2</sup> e doença dependente de fatores do hospedeiro e da resposta imunológica.<sup>3</sup> A infecção de pacientes com imunidade normal, se apresentará mais frequentemente como inflamação da mucosa sinusal. Em pacientes imunocomprometidos, o *Aspergillus* dissemina-se mais comumente por via hematogênica a partir de um foco pulmonar ou se estende diretamente através das paredes dos seios paranasais para envolver o sistema nervoso central.<sup>4</sup>

A infecção é caracterizada por infiltração da mucosa e invasão de organismos fúngicos da cavidade nasal e seios paranasais para estruturas orbitais e intracranianas adjacentes. Invasão fúngica, originada dos seios paranasais da face, pode causar crescimento intracraniano principalmente ao longo do base do crânio e vasos maiores<sup>5</sup> e manifestar-se como meningite, abscesso, granuloma ou vasculite.<sup>6</sup>

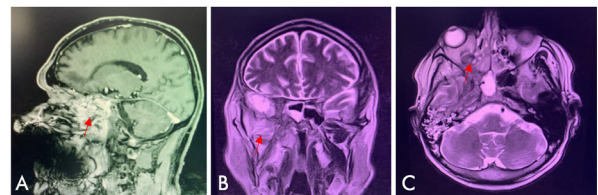
A aspergilose do sistema nervoso central é frequentemente doença fatal, independentemente do modo de terapia. É sabido que mesmo com procedimentos cirúrgicos e terapia antifúngica, muito poucos sobreviventes em longo prazo de *Aspergillus* craniano e intracraniano foram relatados na literatura.

### RELATO DO CASO

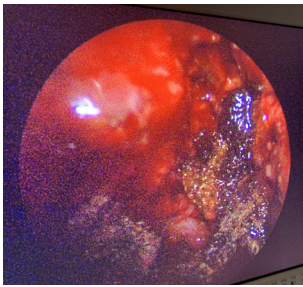
Homem de 58 anos deu entrada no hospital com quadro clínico de dor neuropática em território do nervo trigêmeo do lado direito e diminuição da visão do mesmo lado, e sem história progressiva de outras

doenças. Ressonância magnética evidenciou processo expansivo em cavidade nasal envolvendo o seio esfenoidal e hipofaringe bilateralmente. Além disso, havia envolvimento da órbita, seio cavernoso, fossas pterigopalatina e infratemporal à direita, com hipersinal das musculaturas pterigoideia sugerindo denervação subaguda desses músculos (Figura 1). Havia edema no giro reto do lobo frontal à direita. Como a suspeita inicial era de carcinoma foi planejada biópsia endonasal endoscópica com congelação intraoperatória (Figura 2). Ao ser analisado o primeiro fragmento da congelação o patologista definiu não se tratar de carcinoma, mas de provável lesão fúngica (Figura 3). Baseado nesse achado intraoperatório, a operação foi realizada com ampla ressecção do componente orbital, da fossa pterigopalatina e do esfenoide da lesão.

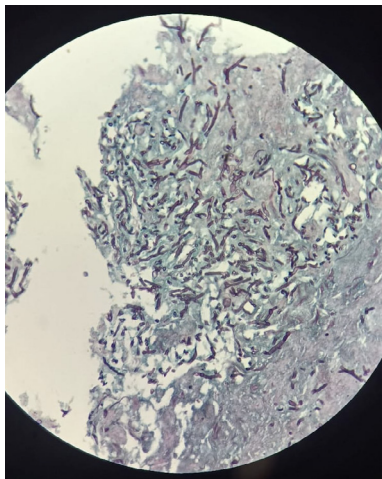
Não houve piora dos sintomas neurológicos no pós-operatório e iniciou-se tratamento antifúngico com itraconazol. No período de 14 dias o paciente apresentou deterioração neurológica. Nova RM diagnosticou aumento da lesão e múltiplos tumores nos gânglios da base bem como lesões pulmonares, vindo o paciente ao óbito na semana seguinte.



**FIGURA 1** – A) RM sagital em T1 com gadolínio evidenciando volumosa lesão infiltrante na cavidade nasal com extensão para o seio esfenoidal e clivus superior (seta); B) RM coronal em T2 evidenciando atrofia dos músculos pterigoideos laterais à direita (seta); C) RM axial em T2 lesão expansiva em cavidade nasal com extensão para a órbita.



**FIGURA 2** — Visualização endonasal endoscópica estendida evidenciando periorbitária direita após a remoção da lâmina papirácea e processo expansivo que comprometa a parede medial da órbita



**FIGURA 3** — Pesquisa de fungos (coloração de Grocott): positiva para hifas septadas com ramificações em ângulo agudo sugestivos de *Aspergillus* spp. Pesquisa de micobactérias (coloração de Ziehl-Neelsen) negativa

## DISCUSSÃO

*Aspergillus* é angiotrópico, e sua principal porta de entrada é o trato respiratório, e a infecção intracraniana resulta diretamente dos seios nasais ou através da disseminação da infecção na circulação sistêmica. A aspergilose intracraniana é condição rara e frequentemente fatal.<sup>7</sup>

É sabido que a aspergilose invasiva aguda da base do crânio é mais frequente em indivíduos imunossuprimidos; a invasiva crônica dos seios paranasais (definida como duração dos sintomas superior a 3 meses) e a da base do crânio está em constante aumento em todas as faixas etárias.<sup>8</sup> A incidência relatada de aspergilose invasiva varia dependendo da população, mas está aumentando na maioria dos grupos devido ao uso mais generalizado de tratamento imunossupressor e mais regimes de terapia agressiva;<sup>5</sup> porém, apesar de não ser comum em indivíduos imunocompetentes a nasossinusal invasiva foi descrita em imunocompetentes que habitam climas de ar seco e quente,<sup>8</sup> com status socioeconômico pobre e falta de higiene e mais prevalente em homens de meia idade.<sup>9</sup> Embora mais indolente, sua propensão é envolver a órbita, nervos cranianos e/ou parênquima cerebral.<sup>8</sup>

Em estudo feito com pacientes com aspergilose intracraniana, foi encontrado média de idade de 40,4

(30-57) anos, indicando que a doença afeta mais frequentemente adultos jovens do que a população idosa.<sup>8</sup>

Dentre os fatores de risco incluem desercção de neutrófilos, uso de glicocorticoides, infecção por HIV, diabetes melito, dispositivos protéticos, trauma, exposição ambiental excessiva e possivelmente idade avançada.<sup>10</sup>

Os fatores de risco para aspergilose intracraniana incluem rinossinite alérgica, pólipos nasais e infecções sinusais recorrentes, bem como imunossupressão.<sup>7</sup> Após inalação ou inoculação com conídios, a infecção pode desenvolver-se localmente ou disseminar-se para locais contíguos ou distantes, particularmente naqueles recebendo terapia imunossupressora ou que são neutropênicos após medula óssea ou transplante ou recebimento de quimioterapia.<sup>2</sup> A doença pode ser lentamente progressiva e os sintomas podem persistir durante meses.<sup>7</sup>

Para invadir o hospedeiro, os fungos da aspergilose devem aderir e penetrar no epitélio respiratório, escapar das células fagocíticas do sistema imunológico inato, bloquear a ativação das células T e B e a geração de células assassinas naturais citotóxicas. Enquanto os macrófagos são a melhor arma contra os conídios, os neutrófilos são mais ativos contra hifas fúngicas.<sup>9</sup>

Infecção no SNC provem geralmente de disseminação hematogênica ou por contiguidade a partir das estruturas aeradas da face e crânio. A disseminação pode ocorrer desde a meningite, causada por hifas, abscessos produzidos por pseudo-hifas e infarto cerebral decorrente de ramos das hifas que obstruem vasos grandes e intermediários provocando trombose arterial cerebral.<sup>11</sup>

A invasão vascular secundária pode resultar em aneurisma micótico e hemorragia intraparenquimatosa.<sup>2</sup> O fungo *Aspergillus* tem tendência acentuada a invadir artérias e veias (neurotrópico), produzindo aneurisma necrosante, trombose secundária e hemorragia.<sup>11</sup> As hifas podem bloquear os vasos sanguíneos intracerebrais, promover infarto, comumente hemorrágico e estéril, que pode evoluir para abscesso séptico e promover reação inflamatória mista e necrose vascular e aneurisma micótico quando o fungo causa erosão através da parede do vaso para o interior do parênquima cerebral isquêmico.<sup>2</sup>

O início da aspergilose cerebral é anunciado por manifestações de déficits neurológicos focais nas distribuições arteriais cerebrais anterior e média. Os infartos hemorrágicos em evolução convertem-se em infartos sépticos com abscessos e cerebrites associados. As hifas fúngicas são encontradas em vasos sanguíneos grandes, intermediários e pequenos, com invasão através das paredes vasculares para o tecido adjacente; invasão na direção inversa também pode ocorrer. Lesões pulmonares podem ser crônicas e têm tendência à formação de fibrose e granuloma. A infiltração direta nos ossos basais leva à osteomielite da base do crânio, mais comumente encontrada.<sup>11</sup>

As manifestações clínicas da aspergilose são determinadas pela resposta imunitária do hospedeiro

ao *Aspergillus spp* com espectro que varia desde resposta inflamatória local inadequada, causando alergia, a doença pulmonar saprófita local com bolas miceliais, até à falha catastrófica da resposta imunitária para conter a doença pulmonar e resultante disseminação sistêmica do *Aspergillus spp*.<sup>1</sup>

De acordo com o local e a natureza da infecção, o paciente pode apresentar características de meningite, sinais neurológicos focais ou sintomas de aumento da pressão intracraniana. A vasculatura cerebral pode estar envolvida por aneurismas micóticos ou trombose intra-arterial. As hifas de *Aspergillus* podem invadir diretamente a parede do vaso, que fica enfraquecida devido à necrose e infiltrado polimorfonuclear, resultando na formação de aneurisma micótico. Esses pacientes podem apresentar síndrome de hemorragia subaracnoidea típica.<sup>12</sup>

A aspergilose invasiva da base anterior do crânio apresenta características de envolvimento dos seios paranasais (obstrução nasal, epistaxe, dor facial, congestão nasal e rinorreia) juntamente com envolvimento orbital (perda de visão, proptose, dor retro-orbitária) e/ou extensão intracraniana (cefaleia, déficits de nervos cranianos, características de pressão intracraniana elevada).<sup>9</sup>

Estudo ucraniano apresentou caso com paciente manifestando dor retro-orbital esquerda e perda visual monocular ipsilateral, com rápida progressão para o campo visual temporal contralateral, ptose e redução dos movimentos oculares, secundária a abscesso quiasmático agudo causado por infecção por *Aspergillus fumigatus*, destacando aspergilose sino-orbital invasiva em um paciente imunocompetente.<sup>12</sup>

Os sintomas orbitais e os déficits de nervos cranianos retratam doença mais agressiva, refletindo orbitais, crânio base ou invasão intracraniana à medida que o fungo invade o osso adjacente e cresce ao longo das estruturas neurovasculares; ao atingir o ápice orbital, a infecção se espalha facilmente para o seio cavernoso e fossa craniana média, acarretando pior prognóstico.<sup>9</sup>

Uma vez que surge a suspeita de aspergilose invasiva com base nas características clínico-radiológicas, o exame histopatológico juntamente com o isolamento microbiológico é necessário para estabelecer o diagnóstico.<sup>8</sup>

O exame histopatológico feito por biópsia profunda pode revelar mucosa respiratória normal e reação inflamatória granulomatosa submucosa rica em células gigantes multinucleadas sem necrose, contendo múltiplas estruturas filamentosas septadas, compatível com hifas fúngicas.<sup>9</sup> A biópsia e subsequente cultura fúngica são importantes, não apenas para demonstrar a invasão da mucosa, mas também para diferenciar infecções por *Aspergillus* de outras espécies.<sup>5</sup>

Concreções densas dentro de uma massa de seios paranasais podem ser patognomônicas de granuloma de *Aspergillus*, mas as características de tomografia computadorizada e ressonância magnética da aspergilose invasiva são frequentemente inespecíficas. Lesão hipointensa nas sequências de ressonância

magnética em T1 e T2 (devido ao alto teor de ferro e manganês do fungo) pode ser sugestiva de infecção fúngica. A lesão geralmente apresenta realce de contraste não homogêneo, com edema no parênquima cerebral circundante.<sup>8</sup>

Em um caso de paciente com aspergilose de base de crânio, a tomografia computadorizada simples do cérebro e seios paranasais revelou massa osteolítica espontaneamente hiperdensa e destrutiva, centrada na base anterior e central do crânio, preenchendo o seio esfenoidal. Na RM com contraste notou-se substituição completa da medula óssea da base do crânio por massa de tecidos moles, causando pouca expansão e preservando a morfologia original dos ossos afetados.<sup>9</sup>

Os achados da nasoendoscopia são inespecíficos, mostrando mucosa nasossinusal pálida e espessada, podendo evoluir, em fases posteriores, para mucosa escura e necrótica, com áreas de ulceração e formação de crostas e perfuração óssea, afetando o septo nasal e a parede sinusal.<sup>9</sup>

O exame do líquido revela alterações sutis, com pequena elevação das proteínas. *Aspergillus sp*, é raramente cultivado a partir do líquido. Por estes motivos e pela gravidade do prognóstico, o diagnóstico por meio de técnica intervencionista deve ser bem avaliado.<sup>2</sup>

Novos marcadores de diagnóstico, como galactomanano sérico de *Aspergillus* e  $\beta$ -D-glucano, são relatados como úteis para o diagnóstico precoce.<sup>10</sup>

Quanto ao tratamento, estudos relataram que o principal é o desbridamento cirúrgico sem ressecção radical das estruturas funcionais seguido de terapia antifúngica sistêmica. No entanto, a cura completa raramente é alcançada. Procedimentos radicais devem ser considerados em casos graves, dependendo do prognóstico geral do paciente.<sup>10</sup> Foi relatado que o tratamento cirúrgico é benéfico para restaurar a drenagem mucociliar, ventilar os seios da face e reduzir recidivas.<sup>8</sup>

Em pacientes com extensa base de crânio e invasão intracraniana, cirurgia conservadora é preferida, consistindo na ressecção máxima segura através de acesso endoscópico transnasal, o que pode incluir adenoidectomia, antrostomia bilateral, etmoidectomia parcial e esfenoidotomia. Este desbridamento cirúrgico visa remover tecido necrótico avascular, permitir melhor administração de antifúngicos e melhorar a aeração sinusal, reduzindo as chances de recaída.<sup>9</sup>

O voriconazol é aprovado pela Food and Drug Administration para o tratamento da aspergilose invasiva;<sup>8</sup> porém, embora ele seja recomendado como terapia pela *Infectious Diseases Society of America*, a anfotericina B ou o itraconazol é de primeira linha nos países em desenvolvimento.<sup>10</sup>

Estudos mostraram que o tratamento com esteroides reduz a inflamação reativa da base do crânio, levando a uma breve melhora na dor e na visão, mas prejudicam a resposta imunológica e aumentando a progressão geral.<sup>7</sup>

## Afiliação dos autores:

- <sup>1</sup>Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia (CEANNE), Porto Alegre, RS, Brasil;  
<sup>2</sup>Spall Therapeutics, Porto Alegre, RS, Brasil;  
<sup>3</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil;  
<sup>4</sup>National Science and Technology Institute for Children's Cancer Biology and Pediatric Oncology – INCT BioOncoPed, CNPq, Brasília, DF, Brasil;  
<sup>5</sup>Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil;

## Correspondência

Gustavo Rassier Isolan  
 Email: gisolan@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Nenhum  
 Financiamento: Nenhum

## Como citar:

de Arruda KF, Beraldin B, Carrion MH, Nogueira GN, Gonçalves RF, Tanaka AA, de Moura IMW, Tizzot MRPA, Mousfi AKJ, Cardoso CEP, Bartolomei UP, de Almeida PH, Isolan GR. Aspergilose em base de crânio – uma rara doença. *BioSCIENCE*. 2024;82(S1):e017

## Contribuição dos autores

Conceituação: Karin Fernanda de Arruda, Bernard Beraldin  
 Investigação: Mario Husek Carrion, Guilherme Nobre Nogueira  
 Supervisão: Rafaela Fernandes Gonçalves  
 Redação (esboço original): Gustavo Rassier Isolan  
 Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 23/04/2024  
 Aceito em: 28/05/2024

## REFERÊNCIAS

- Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: Spectrum of Disease, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):545–61. Doi: 10.1016/j.idc.2006.06.001
- Pianetti-Filho G, Pedroso ERP, Giannetti AV, Darwich R. Aspergilose cerebral em paciente imunocompetente. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(4):1094–8.
- Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):415–34. Doi: 10.1016/j.idc.2021.03.008
- Cox J, Murtagh FR, Wilfong A, Brenner J. Cerebral aspergillosis: MR imaging and histopathologic correlation. *Am J Neuroradiol*. 1992;13(5):1489–92.
- Knipping S, Holzhausen HJ, Koesling S, Bloching M. Invasive aspergillosis of the paranasal sinuses and the skull base. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2007;264(10):1163–9. Doi: 10.1007/s00405-007-0336-7
- Naim-Ur-Rahman, Jamjoom A, Al-Hedaithy SSA, Jamjoom ZAB, Al-Sohaibani MO, Aziz SA. Cranial and intracranial aspergillosis of sino-nasal origin. Report of nine cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(8):944–50. Doi: 10.1007/BF01411283
- Sarkar P, Price C, Fish M, Bennetto L. Skull base aspergillosis in an immunocompetent elderly man with early response to steroid. *BMJ Case Rep*. 2018;11(1):e226998. Doi: 10.1136/bcr-2018-226998
- Shah SR, Behari S. Invasive Aspergillosis of Anterior Skull Base in the Immunocompetent Host: Outcomes with a Combined Treatment Modality – An Institutional Experience. *Skull Base*. 2017;78(1):89–95. Doi: 10.1055/s-0036-1585089
- Borges A, Ferreira L, Pacheco R, Fonseca I. Invasive aspergillosis of the skull base in an immunocompetent patient: a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep*. 2021;14(11):e245517. Doi: 10.1136/bcr-2021-245517
- Huang Q, Zhao K, Wu Z. Invasive Sino-orbital-skull Base Aspergillosis Progressing from *Aspergillus* Ball of Maxillary Sinus: A Case Report. *Oto Open*. 2017;1(3):2473974X17726987. Doi: 10.1177/2473974X17726987
- Nadkarni T, Goel A. Aspergilloma of the brain: an overview. *J Postgrad Med*. 2005;51;(Suppl 1):S37–41.
- Leyngold I, Olivi A, Ishii M, Blitz A, Burger P, Subramanian PS, et al. Acute chiasmal abscess resulting from perineural extension of invasive sino-orbital aspergillosis in an immunocompetent patient. *World Neurosurg*. 2014;81(1):203.e1–6. Doi: 10.1016/j.wneu.2013.08.018