

Caso clínico

Mucormicosis rino-órbito-cerebral causada por *Rhizomucor pusillus* en paciente diabético descompensado

Silvia Ramírez-Dovala,* Daniela Sierra-Télez,* Diana Contreras-Rodríguez,* Javier Araiza,** Rosa María Ponce-Olivera,* Josep Guarro,*** Alexandro Bonifaz**

RESUMEN

La mucormicosis es una infección causada por un grupo de hongos oportunistas denominados *Mucorales*, que generalmente afectan a pacientes diabéticos descompensados e inmunosuprimidos. Se reporta el caso de un hombre de 41 años de edad, sin antecedentes de importancia; que después del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 tuvo descompensación y un cuadro de mucormicosis rino-órbito-cerebral, con afección cutánea en la cara y en la región palatina. Las pruebas micológicas resultaron con aislamiento de *Rhizomucor pusillus*, identificado morfológicamente y mediante pruebas de biología celular (región ITS rRNA). Rápidamente se inició tratamiento con anfotericina B; sin embargo, no se logró el control metabólico y el paciente falleció por choque séptico. La autopsia corroboró el diagnóstico. **Palabras clave:** mucormicosis, cetoacidosis diabética, rinocerebral, *Rhizomucor pusillus*.

ABSTRACT

Mucormycosis is a fungal infection usually occurring in uncontrolled diabetic and immunocompromised patients. We report a case of a 41 years old man, without any important antecedents; which before an uncontrolled diabetes mellitus 2 diagnosis began with rhino-cerebral mucormycosis, with cutaneous and mucosal affection at palate level. Mycological tests with culture isolation and identification by molecular biology (ITS region of rRNA): *Rhizomucor pusillus*. The patient started early treatment with amphotericin B, unfortunately we didn't reach metabolic control and a septic shock was performed. The diagnosis was confirmed by autopsy report.

Key words: Mucormycosis, diabetic ketoacidosis, rhinocerebral, *Rhizomucor pusillus*.

La mucormicosis es una infección aguda causada por hongos aerobios saprófitos y oportunistas de la subdivisión *Mucoromycotina* (antes *Zigomycetes*) y del orden *Mucorales*. En pacientes inmunocomprometidos o diabéticos descompensados estos microorganismos pueden causar cuadros

fatales.^{1,2} Se han descrito varias formas clínicas de mucormicosis: rino-órbito-cerebral, pulmonar, gastrointestinal, mucocutánea y diseminada. La primera es la que suele asociarse más con pacientes diabéticos descompensados o con enfermedades hematológicas.^{3,4}

Se reporta el caso de un paciente con mucormicosis rino-órbito-cerebral asociada con diabetes mellitus tipo 2 descompensada, con afección cutánea y palatina, fulminante.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 41 años de edad, taxista, casado, originario del estado de Hidalgo y residente del Estado de México. Acudió al servicio de Urgencias del Hospital General de México OD con dermatosis localizada en la cabeza, a nivel bpalpebral, con predominio derecho y mucosa oral a nivel de paladar duro; constituida por: edema, inyección conjuntival y exudado purulento. En el paladar duro tenía una úlcera necrótica. (Figura 1) Quince

* Servicio de Dermatología, Hospital General de México OD
** Departamento de Micología, Hospital General de México, OD y Unidad de Micología, Escuela de Medicina, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España.

Correspondencia: Dr. Alexandro Bonifaz. Sánchez-Azcona 317-202, colonia Del Valle, México 03020 DF. Correo electrónico: a_bonifaz@yahoo.com.mx
Recibido: 29 de enero 2012. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Dovala S, Sierra-Télez D, Contreras-Rodríguez D, Araiza J, Ponce-Olivera RM, Guarro J, Bonifaz A. Mucormicosis rino-órbito-cerebral causada por *Rhizomucor pusillus* en paciente diabético descompensado. Dermatol Rev Mex 2012;56(2):132-136.



Figura 1. Diversos aspectos clínicos: a) panorámica; b) edema bupalpebral, y lesión necrótica inicial; c) úlcera necrótica.

días previos a su hospitalización inició con un cuadro de diabetes mellitus tipo 2, compuesto con poliuria, polidipsia y polifagia; cefalea frontal moderada y dolor en la hemifacia derecha, aumento de volumen en la región orbitaria derecha, eritema, aumento de la temperatura local, con imposibilidad para los movimientos oculares, disminución de la agudeza visual del ojo derecho y posterior aumento de volumen orbitario izquierdo. Presentó descompensación metabólica, con glucemia central de 352 mg/dL y acidosis, con lo que se realizó diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 descompensada y sospecha clínica de celulitis periorbitaria bacteriana o micótica. A las 24 h de su ingreso le apareció una fístula a nivel del canto interno del párpado superior derecho con gasto sero-sanguinolento e inició con una úlcera palatina. La resonancia magnética de cráneo reveló cambios compatibles con celulitis orbitaria bilateral, de predominio derecho, perforación del septum nasal e infartos sépticos venosos cerebrales anteriores. (Figura 2)

Estudios micológicos

Se realizó examen directo con KOH al 10% y se observaron múltiples hifas gruesas, cenocíticas y dicotómicas, y cultivos en medios habituales de Sabouraud dextrosa agar que se identificaron como *Rhizomucor* sp y, posteriormente, mediante pruebas de biología molecular, mediante las regiones ITS rRNA, se identificó como *Rhizomucor pusillus*. (Figura 3 y 4)

Se inició tratamiento con anfotericina B desoxicolato a dosis de 0.75 mg/kg/peso, con dosis acumulada de 300 mg. El paciente falleció siete días después de su ingreso

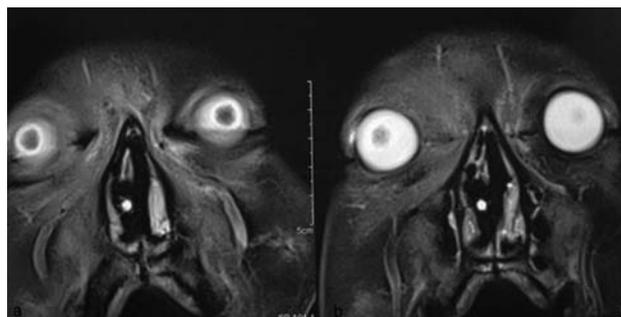


Figura 2. Resonancia magnética de cráneo. Se observa la lisis del septum nasal y proptosis ocular.

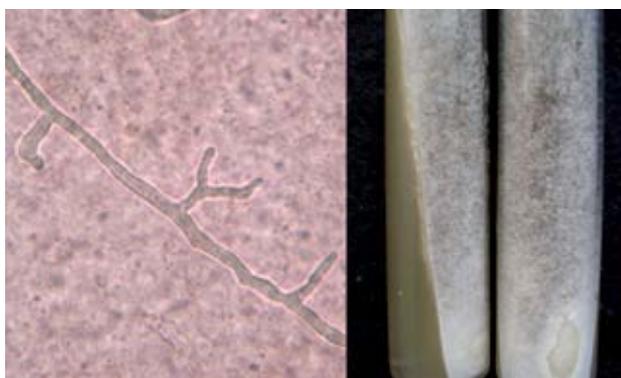


Figura 3. Examen directo con hifas cenocíticas, dicotómicas, (KOH 10X, 40X), cultivo en medios Sabouraud y dextrosa agar.

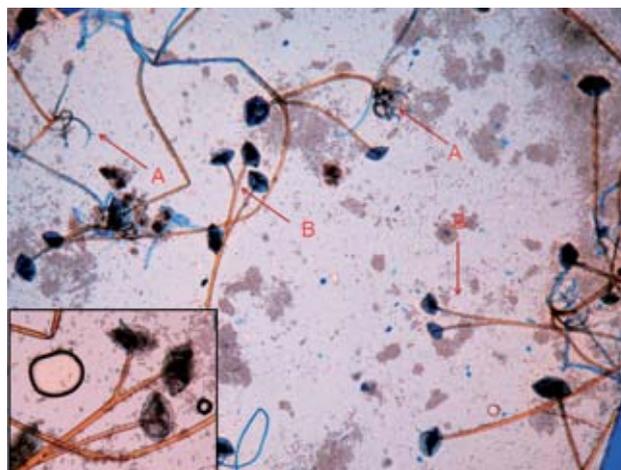


Figura 4. Micromorfología de *Rhizomucor pusillus*. Flechas A, indican rizoides; flechas B, indica ramificación de esporangióforos. Recuadro acercamiento de tres esporangios ramificados.

debido a choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple. La necropsia reportó necrosis de tejidos blandos orbitarios con predominio derecho, perforación del septum nasal e

infartos a nivel del lóbulo frontal, zonas de trombosis e invasión vascular por numerosas hifas anchas, de pared delgada, cenocíticas y ramificaciones en el ángulo recto, que conformaron el diagnóstico.

DISCUSIÓN

La mucormicosis es la tercera infección fúngica invasiva en importancia, después de la candidosis y aspergilosis. Se ha incrementado significativamente en las últimas dos décadas; puede afectar cualquier órgano del cuerpo.^{5,6,7} Con frecuencia, los mucorales se aíslan del suelo, materia orgánica en descomposición, pan de centeno y trigo.⁵ Predomina en el sexo masculino (6:4) y tiene mayor incidencia en adultos jóvenes entre la segunda y cuarta décadas de la vida. La diabetes mellitus se considera un factor de predisposición en 60-81% de los casos.^{4,5,8-10}

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 tienen alteraciones celulares y humorales que los predispone a procesos infecciosos de diversa índole. Entre los más importantes están: la disminución de la actividad fagocítica de los neutrófilos e incapacidad para la opsonización, que representan la mayor defensa celular contra los mucorales. Esta disfunción neutrofílica y el pH sérico bajo disminuyen el efecto fagocítico de los macrófagos y el efecto quimiotáctico y oxidativo de los neutrófilos. Es fundamental la modificación del sistema de transferrina que, en los casos de cetoacidosis diabética, por la acidez del medio, condicionan mayor concentración de hierro libre (Fe^{2+}), que utilizan los mucorales, reduciendo así su actividad inhibitoria. Los cuerpos cetónicos han demostrado que alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que permite contribuir a la afección cerebral.^{6,11-13} Este tipo de hongos aprovechan de manera específica estas dos condiciones, ya que poseen un complejo enzimático denominado cetona-reductasa, que se activa en acidosis y metaboliza los cuerpos cetónicos.⁴

Los factores de riesgo asociados con mucormicosis incluyen: neutropenia prolongada, tratamiento con corticoesteroides, enfermedades hematológicas (leucemia, linfoma, mieloma múltiple), anemia aplásica, trasplante de órganos sólidos o células hematopoyéticas, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, cetoacidosis diabética, acidosis metabólica, sobrecarga de hierro, tratamiento con deferoxamina, edad avanzada, voriconazol para tratamiento de aspergilosis en pacientes con enferme-

dades hematológicas, entre otras. La población diabética ha mostrado incremento de 9% en la incidencia anual de esta enfermedad.^{11,14,15}

Reed y colaboradores¹⁶ reportaron 41 casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral entre 1994 y 2006, que se asociaron en 83% con diabetes mellitus descompensada, esto demuestra que es, sin duda, el factor más importante para padecer mucormicosis.^{5,16,17} Desde el punto de vista clínico, en la población diabética esta micosis puede manifestarse en tres estadios: 1) cuadro inicial de sinusitis, con edema uni o bilateral y periorbital; mucosa nasal eritematosa y descarga sero-sanguinolenta.^{11,12,18,19} 2) acentuación del edema en una sola fístula que drena material seropurulento y fétido; este dato cutáneo es muy importante y puede inducir al diagnóstico; cefalea, letargo, delirio y fiebre moderada. A nivel ocular midriasis, fijación pupilar y disminución de los reflejos corneales. En esta etapa los pacientes pueden tener buen pronóstico dependiendo del control de las variables.^{5,10,11} 3) En esta etapa todos los datos clínicos se acentúan, el edema persiste y la fístula se transforma en un área necrótica; en nuestra experiencia incluso 70% de los pacientes tiene alguna manifestación cutánea.

En los casos de afección palatina se extiende hasta formar una úlcera pronunciada, puede tener gran actividad osteolítica y lisar los huesos de la cara. El avance se manifiesta con trombosis e infartos, lo que disminuye la función de los pares craneales que originan: proptosis, midriasis y disminución de la agudeza visual. Los pacientes sufren dolor, alteraciones en el estado de conciencia e, incluso, convulsiones. Este estadio es letal y afecta siempre en triada: rino-órbito-cerebral.^{3,5,10}

Bonifaz y su grupo⁴ observaron que 20% de los enfermos tiene afección palatina, que se inicia con una zona de eritema que rápidamente se transforma en una úlcera necrótica con extensión de forma progresiva al cerebro, lo que puede confundirse con aspergilosis, que es más frecuente en pacientes con enfermedades hematológicas.^{4,20}

Bhansali y sus colaboradores¹⁹ reportaron 35 casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral, que dieron una prevalencia de 0.15% en pacientes con diabetes mellitus. El signo inicial en 89% fue la oftalmoplejía unilateral, seguida por proptosis en 83% y pérdida de la visión en 80%. En estos casos si a pesar de la corrección del estado cetoacidótico, pH, anión *gap* y desequilibrio hidroelectrolítico el paciente no mejora neurológicamente hay

que considerar invasión cerebral por mucormicosis o una oclusión vascular por mucorales.^{5,19}

El diagnóstico requiere de alta sospecha clínica, indicado por el hecho de que 50% de los casos se diagnostican *postmortem*. Al examen directo se encuentran hifas cenocíticas, hialinas, dicotómicas, de aproximadamente 5 µm de ancho por 20-50 µm de largo.⁵ El cultivo no es suficiente para establecer el diagnóstico de mucormicosis. La imagen histológica muestra hifas gruesas, hialinas, cenocíticas y dicotómicas; edema, necrosis, e infiltrado mixto. El dato característico es encontrar fenómenos de trombosis e infartos.³⁻⁵ Aunque los datos de infección pueden ser vistos por tomografía computada, la resonancia magnética ha demostrado ser más sensible, debido a que se visualizan mejor las partes blandas.¹⁵ La amplificación de las secuencias del gen que codifica la subunidad 18S del rRNA (región ITS) se ha empleado para distinguir infecciones por los diversos mucorales; sin embargo, el diagnóstico micológico sigue siendo de gran utilidad y más accesible.²⁰

Rhizomucor pusillus es un agente etiológico poco frecuente de la mucormicosis. Álvarez y colaboradores,²¹ de una serie de casos, lo reportan en 3.7%. En nuestra experiencia el género *Rhizomucor* se encontró en alrededor de 5%, incluida la especie citada y *R. chlamydosporium*. Como su nombre lo indica, es una fusión micromorfológica de los dos géneros más importantes: *Rhizopus* y *Mucor*. Es decir *Rhizomucor*, al igual que todos estos hongos se reproducen por esporangiosporas o endosporas, tienen micelio macro-sifonado cenocítico, con rizoides (raíces), pero a diferencia de *Rhizopus* tiene ramificaciones que hacen nacer los esporangios (Figura 4). Existen diversos reportes clínicos^{22,23} y su comportamiento es muy similar a otros mucorales; sin embargo, en pruebas *in vitro* de susceptibilidad a anfotericina B lo colocan como una especie poco más sensible que *R. oryzae*, pero en este caso esto no fue suficiente, lo que indica que es más importante la estabilización metabólica del paciente que el tratamiento antimicótico.

Un tratamiento exitoso requiere cuatro principios básicos: diagnóstico temprano, reversión de los factores de riesgo, desbridamiento quirúrgico e inicio inmediato del tratamiento antifúngico. El tratamiento de la cetoacidosis diabética con restauración de la glucemia y estado ácido básico es de suma importancia. Desbridar el tejido necrótico es útil para la erradicación completa de la infección, y favorece la penetración adecuada del antifúngico.^{4,5,20}

La anfotericina B es el único antimicótico que ha probado ser efectivo. La forma desoxicolato se administra en dosis de 0.25-1.5 mg/kg/día por vía intravenosa (dosis total: 50 mg/día). El tratamiento se limita por sus efectos tóxicos renales y sistémicos. Con las nuevas formas (lipídica, dispersión coloidal, liposomal) pueden alcanzarse incluso siete veces más las concentraciones séricas del fármaco, limitando sus efectos secundarios.^{5,15}

El posaconazol es un triazol al que la mayoría de los mucorales tienen buena sensibilidad. El esquema que se recomienda es de 800 mg al día por vía oral durante tiempo variable según la respuesta; sin embargo, no se recomienda como tratamiento primario y siempre en combinación con anfotericina B.^{5,17,20} El oxígeno hiperbárico actúa como un potente fungicida, por lo que puede utilizarse como terapia agregada.^{5,20}

El pronóstico depende de la localización, extensión de la infección, de las enfermedades subyacentes y el inicio temprano del tratamiento. La mortalidad asociada con pacientes adultos diabéticos se ha reportado en 44% y en niños en 25%. El inicio del tratamiento en los primeros cinco días se asocia con mayor supervivencia (83%).^{1,3,5,8} En el caso de la forma rino-órbito-cerebral se consideran factores de mal pronóstico el tratamiento inmunosupresor, afectación orbitaria, cetoacidosis diabética y la monoterapia.²⁰

REFERENCIAS

1. Artal R, Ágreda B, Serrano E, Alfonso JI, Vallés H. Mucormicosis rinocerebral: a propósito de ocho casos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010;61:301-305.
2. Giglio M, Caggiano G, De Blasi R, Brienza N, Bucaria V, et al. A fatal rhino-cerebral zygomycosis in a young woman with latent diabetes mellitus and cerebral blood vessel agenesis. *Med Mycol* 2010;48: 384-387.
3. Zaballos P, Ara M, Pozo A, Andrés R, Gil J, et al. Mucormicosis rinocerebral fulminante. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94:624-626.
4. Bonifaz A, Macias B, Paredes-Farrera F, Arias P, Ponce RM, Araiza J. Palatal zygomycosis: experience of 21 cases. *Oral Dis* 2008;14:569-574.
5. Bonifaz A. Zygomycosis. Cap. 26. En: *Micología médica básica*. 3ª ed. México: McGraw-Hill, 2009;352-375.
6. Skiada A, Petrikos G. Cutaneous zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:41-45.
7. Mantadakis E, Samonis G. Clinical presentation of zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:15-20.
8. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-653.

9. Talmi Y, Goldschmied A, Bakon M, Barkshack I, Wolf M, et al. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:22-31.
10. Barrón-Soto MA, Campos-Navarro LA, Barrón Rivas MA, Real-Villa AP. Morbilidad y mortalidad del paciente con mucormycosis rinorbitaria posterior al tratamiento médico quirúrgico oportuno. *Cir Ciruj* 2001;69:8-11.
11. Lanternier F, Lortholary O. Zygomycosis and diabetes mellitus. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:21-25.
12. Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:407-421.
13. Rosenbloom AL. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:5-18.
14. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1395-1401.
15. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:556-559.
16. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J, Filler S, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:364-371.
17. Ludvigsson J. Why diabetes incidence increases -a unifying theory. *Ann NY Acad Sci* 2006;1079: 374-382.
18. Dhiwakar MA, Thakur A, Bahadur S. Improving outcomes in rhinocerebral mucormycosis -early diagnostic pointers and prognostic factors. *J Laryngol Otol* 2003;117:861-865.
19. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh A, Gupta A, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2004;80:670-674.
20. Spellberg B, Walsh T, Kontoyiannus D, Edwards J, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009;48:1743-1750.
21. Alvarez E, Sutton DA, Cano J, Fothergill AW, Stchigel A, et al. Spectrum of zygomycete species identified in clinically significant specimens in the United States. *J Clin Microbiol* 2009;47:1650-1656.
22. Iwen PC, Freifeld AG, Sigler L, Tarantolo SR. Zygomycosis in a patient with acute myelogenous leukemia. *J Clin Microbiol* 2005;43:5819-5821.
23. Hadaschik E, Koschny R, Willinger B, Hallscheidt P, et al. Pulmonary, rhino-orbital and cutaneous mucormycosis caused by *Rhizomucor pusillus* in an immunocompromised patient. *Clin Exp Dermatol* 2011 (doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04235).