



Caso clínico

Mucormicosis por *Rhizopus azygosporus* en paciente con diabetes mellitus tipo 2 y bocio tóxico difuso. Reporte de 1 caso

Teresa de Jesús Torres Chávez,* Javier Araiza Santibáñez** Valentín Sánchez Pedraza,***
Sara A. Arellano Montaña,****

- * Residente de Endocrinología.
- ** Adscrito al Departamento de Micología.
- *** Adscrito al Servicio de Endocrinología.
- **** Jefe del Servicio de Endocrinología.

Hospital General de México. Departamento de Endocrinología y Departamento de Micología.

Correspondencia:
Hospital General de México,
Dr. Balmis 148,
Col. Doctores, México, D.F.
06720, Tel.: 5004-3851/52.

Fecha de recepción: 24-Mayo-2007.
Fecha de aceptación: 24-Julio-2007.

Resumen

Objetivo: Mostrar un caso clínico de mucormicosis por un agente etiológico poco frecuente en una paciente con diabetes mellitus tipo 2 y tormenta tiroidea que ingresó al Servicio de Endocrinología del Hospital General de México. **Presentación del caso clínico:** Femenina de 44 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, quien ingresa al Servicio de Endocrinología procedente de urgencias, por fibrilación auricular secundaria a tormenta tiroidea desencadenada por un proceso infeccioso. A la exploración física se observa en paladar duro lesión ulcerosa de aproximadamente 3 cm de diámetro, con bordes irregulares, con fondo amarillo blanquecino, y puntilleo negro en región central, dolorosa a la palpación. Se toma muestra para cultivo, reportándose mucormicosis, agente etiológico *Rhizopus azygosporus*. Se inicia tratamiento con amfotericina B, metimazol, propranolol e insulina intermedia. **Comentario:** La infección por *R. azygosporus* es poco frecuente, y la mortalidad es elevada, asociada al estado inmune del paciente. El diagnóstico es difícil y a pesar del tratamiento oportuno la mortalidad no se ha reducido. El fomento a la salud con medidas de prevención de diabetes, educación del paciente diabético y adiestramiento continuo del personal de salud es indispensable para un mejor control metabólico y reducción de complicaciones crónicas, con lo cual mejoraría la calidad de vida de nuestros pacientes. Es importante el desarrollo de una cultura sanitaria en nuestra población.

Palabras clave: Mucormicosis, *Rhizopus azygosporus*.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(2): 109-114.

Abstract

Review of a clinical case of mucormycosis by a rare etiologic agent in a patient with type 2 diabetes mellitus that arrived to the endocrinology department of the Hospital General de Mexico because of a thyroid storm. The case of 44-year-old women, with type 2 diabetes and hypertension, that came to the emergency department with atrial fibrillation secondary to a thyroid storm triggered by an infectious process. In the physical examination, it's observed that in the hard palate there's an ulcer of approximately 3 cm of diameter, with irregular edges, off-white yellow bottom, and black spots in the center, painful to manipulation. Sample for culture is taken, reporting mucormycosis, by the etiological agent *Rhizopus azygosporus*. The patient is treated with amphotericin B, methimazole, propranolol and intermediate insulin. The infection by *R. azygosporus* is very rare, and has high mortality associated to the poor immunologic state of the patient. This is a difficult diagnosis and spite of the opportune treatment the mortality has not been reduced. The health promotion with preventive measures, patient education and continuous training of the health personnel is mandatory for a better metabolic control and reduction of chronic complications, to improve the quality of life of our patients so, it is important the development of a sanitary culture in our population.

Key words:
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(2): 109-114.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus y sus complicaciones son, en el momento actual, el problema de salud de mayor incremento en varias partes del mundo, considerado incluso como un problema endémico. De mayor impacto es saber que sólo 30% de la población diabética en diferentes países alcanza las metas de control metabólico con respecto a los niveles de hemoglobina glucosilada y que está bien establecida la asociación entre descontrol metabólico e infecciones agudas.

Conocemos que en los pacientes diabéticos se han descrito alteraciones en varios pasos de la respuesta del huésped a microorganismos invasores, tales como quimiotaxis del neutrófilo, adherencia al endotelio vascular, fagocitosis, muerte intracelular, opsoninas séricas e inmunidad celular.

Ciertas infecciones se presentan con mayor frecuencia en estos pacientes, entre ellas la mucormicosis, nombre con que se designa a las diversas enfermedades que causan los hongos del orden de los mucorales. Se trata de una patología severa, oportunista, causada por hongos de la clase de los *zygomycetos*.⁴ Es principalmente causada por las especies de la familia *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Absidia* y *Cunninghamella*; el *Rhizopus oryzae* es el patógeno más frecuentemente aislado.⁷ Esta infección tiene una mortalidad muy elevada, se presenta principalmente en pacientes con algún grado de inmunosupresión. Entre las patologías asociadas a mucormicosis, la diabetes mellitus es la enfermedad concomitante más frecuente, hasta en un 36.3% de los casos.² El *rhizopus azygosporus* es un hongo generalmente benigno, pero si se presenta en pacientes con algún grado de inmunocompromiso puede causar infecciones fatales. Aunado a esta rareza, el diagnóstico de mucormicosis es difícil.⁵

Nosotros reportamos a una paciente inmunocomprometida con lesión ulcerosa en paladar, en la que se diagnosticó mucormicosis primaria por un agente etiológico poco frecuente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 44 años de edad, originaria y residente de México, D.F. con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica desde hace 6 años, tratada con metoprolol 200 mg al día; diabética tipo 2 de 6 años de diagnóstico, con complicaciones crónicas (neuropatía simétrica distal y retinopatía diabética no proliferativa) con descontrol metabólico crónico secundario a falta de apego a tratamiento farmacológico y dietético. Se desconocen cifras de glucemia y hemoglobina glucosilada previas a hospitalización. Portadora de bocio desde hace 24 años, asintomático hasta hace 4 años aproximadamente que presenta temblor fino y sudoración en manos, pérdida de peso, insomnio, nerviosismo y palpitaciones ocasionales. Antecedentes gi-

necoobstétricos producto de la tercera gesta, obtenida por parto distócico, macrosómico (3,950 g), hace 15 años.

Inició 3 semanas previas a su ingreso con poliuria, polidipsia; posteriormente, se agrega dolor en región molar superior izquierda, por lo que se realizó extracción dental; una semana previa a su ingreso, presenta aumento de volumen en paladar, acompañado de dolor, intensidad 9/10 en la escala visual análoga, el cual impide la ingesta de alimentos acompañado de náusea sin llegar al vómito; se agrega ataque al estado general, caracterizado por astenia, adinamia, además de deterioro del estado de alerta, por lo que ingresa al Servicio de Urgencias y se documenta fibrilación auricular y descontrol metabólico.

A la exploración física, signos vitales a su ingreso con presión arterial 100/60; frecuencia cardíaca 140 x min; frecuencia respiratoria 26 x min; afebril, con temperatura de 37°C; peso de 60 kg, talla 1.50 m e IMC 26.6 kg/m². Paciente de edad aparente mayor a la referida, con palidez de tegumentos y mal estado de hidratación, con tendencia a la somnolencia. Ojos con discreto rezago palpebral; cavidad oral en malas condiciones de higiene, con mucosa mal hidratada, halitosis importante, presencia de caries múltiples en diferentes grados; se observa en paladar duro lesión ulcerosa de aproximadamente 3 cm de diámetro, con bordes irregulares, con fondo amarillo blanquecino, y puntillado negro en región central, dolorosa a la palpación (*Figura 1*); además presenta descarga nasal posterior, mucopurulenta. En cuello se observa ingurgitación yugular grado II, y aumento de volumen en cara anterior de cuello; se palpan adenomegalias en región submaxilar, dolorosas, consistencia firme, no adherida a planos profundos, así como bocio grado III, desplazable, de consistencia firme, difuso, con bordes regulares, no doloroso a la palpación, se ausculta Thrill. Campos pulmonares con disminución en el murmullo vesicular, bilateral, de predominio en región subescapular. Se auscultan ruidos cardíacos arrítmicos, con aumento en la intensidad, presencia de taquicardia. Abdomen sin alteraciones. Se observa lesión ulcerosa de aproximadamente 1 cm de diámetro, con costra serohemática, localizada en cara anteroexterna de pierna derecha.

Los laboratorios de ingreso se resumen en el *cuadro I*. El EKG con taquicardia supraventricular y fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida.

Se solicitó perfil tiroideo con TSH 0.0004 µ/mL (0.4-4.0); T3 Libre 6.4 pg/mL (1.8-4.2); T4 Libre 5.3 ng/dL (0.8-1.9) y ultrasonido de cuello con aumento de volumen de glándula tiroides, difuso.

Se realizó frotis de la lesión en paladar y al examen directo se observan abundantes hifas hialinas (*Figura 2a*) se realiza cultivo en medio de Saboraud, en donde se revelan múltiples hifas cenocíticas, hialinas, de crecimiento rápido, que muestran ángulos de 45 grados (*Figura 2b*) y a la microscopía electrónica, con tinción de azul de

lactofenol se observan micelios cenocíticos hialinos compuestos por esporangioforo, esporangio con zigosporangio y en el interior esporangio conidias (*Figura 2c*), se reporta *R. azygosporus*. Se realiza tomografía computarizada de senos paranasales sin mostrarse evidencia de lesión ósea (*Figura 3*). Durante la tomografía, se encuentra infarto cerebral antiguo en región temporal (*Figura 4*).

Se inició tratamiento con amfotericina B a dosis 1 mg/kg/día; metimazol 60 mg/día; propranolol 40 mg/día e insulina intermedia a dosis 0.5 UI/kg/día, enoxaparina 60 unidades SC cada 24 h. Obteniendo control metabólico adecuado, con glucosas capilares que oscilaban entre 87-120 mg/dL, con remisión de la fibrilación auricular; durante su estancia presenta de forma continua hipokalemia, con niveles séri-



Figura 1. Lesión ulcerosa en paladar duro, con bordes irregulares, con material neurótico.

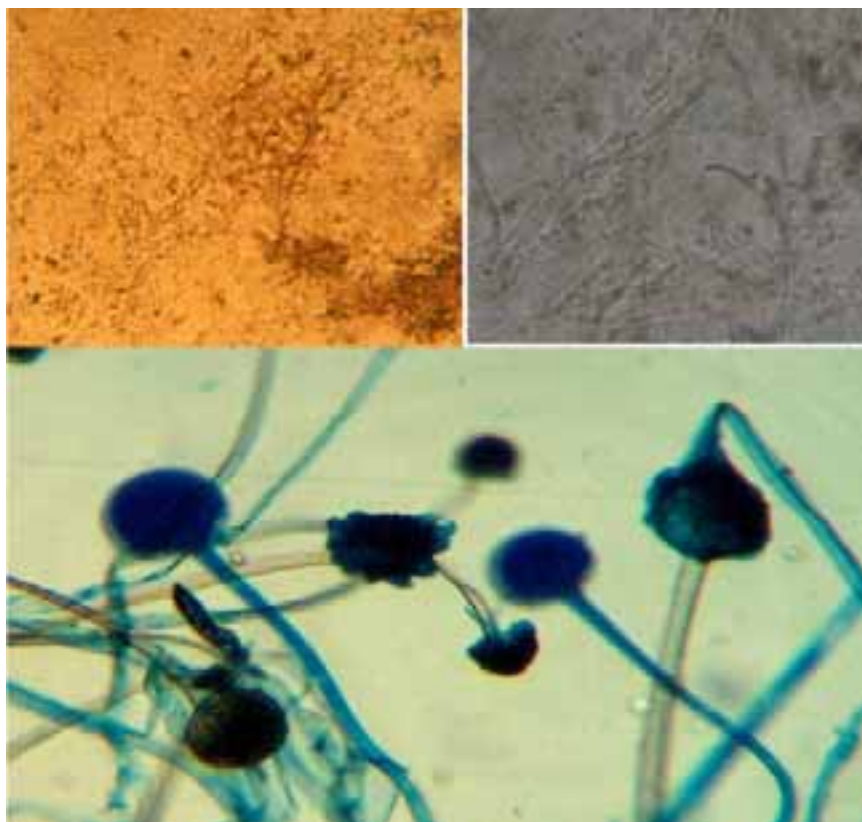


Figura 2. *Rhizopus azygosporus*. Se observa presencia de múltiples hifas en la vista panorámica (2a); se observan hifas cenocíticas, hialinas, con ángulos de 45 grados (2b); a microscopía electrónica presencia de micelios cenocíticos hialinos en donde se observa zigosporangio y en el interior esporangio conidias.

cos 2.16, último potasio reportado en 3.18 mg/dL, con administración de cloruro de potasio parenteral; en cuanto a la lesión de paladar presentó mejoría considerable, alcanzando una dosis acumulada de amfotericina B de 630 mg; sin embargo la paciente presentó muerte súbita.

Tanto la diabetes mellitus como el hipertiroidismo condicionan alteraciones cardiovasculares que pudieran explicar la causa de muerte de esta paciente; desafortunadamente no se realizó necropsia, ya que no fue autorizada por los familiares.

Cuadro I.

Biometría hemática hepática	Química sanguínea	Gasometría arterial	Examen gral. de orina	Pruebas de función
Hb 16.4 g/L Hto 48.2% VCM 79.2% MCHC 34.1 Leucocitos 7.3 Neutrófilos 5.0 Linfocitos 2.0 Monocitos 0.3 Plaquetas 161,000	Glucosa 266 mg/dL Úrea 36 mg/dL Creat. 0.5 mg/dL Electrolitos séricos Na 129.2 mEq/L K 3.48 mEq/L Cl 95.9 mEq/L Ca 9.16 mg/dL	pH 7.47 pCO ₂ 27.1 pO ₂ 72.3 HCO ₃ 20.3	Densidad 1.015; pH 5.0; Glucosa + + + + Cetonas + + + + Levaduras + + Bacterias + + Leucocitos 2-4 por campo	BT 1.9 BD 0.4 BI 1.5 Albúmina 2.5 mg/dL AST 22 ALT 24 Fosfatasa alcalina 110



Figura 3. Tomografía computada de senos paranasales. No se identifica erosión en paladar duro, ni masas ni reforzamiento anómalo. Seno maxilar izquierdo con engrosamiento de la mucosa.

DISCUSIÓN

A pesar del arsenal farmacológico con el que se cuenta actualmente para el control metabólico del paciente con diabetes mellitus tipo 2, es evidente la falta de educación hacia la población con esta patología y la concienciación de un buen apego a tratamiento con la finalidad de alcanzar las metas de control metabólico ya establecidas por las diferentes agrupaciones, situación que se refleja en el promedio de hemoglobinas glucosiladas (HbA1c 11%) encontradas en nuestro medio. Existen varios reportes de casos de mucormicosis asociados a diabetes mellitus, sin embargo *R. azygosporus* es una especie diferente y solamente existen en la literatura reporte de 4 casos,⁶ de los cuales solamente en uno la presentación fue cutánea.⁵

El agente etiológico más frecuente de mucormicosis sigue siendo *R. orizae*; es una infección oportunista, que pone en riesgo la vida, con una mortalidad que excede el 60%;² generalmente es aguda, angioinvasiva, y casi siempre afecta a individuos inmunocomprometidos;³ es la 3ª causa más frecuente de infección micótica invasiva.³ Los pacientes diabéticos son los más afectados, asociado a descontrol metabólico crónico, ya que la hiperglucemia y la acidosis son conocidas por alterar la quimiotaxis de los macrófagos y la habilidad de éstos para destruir microorganismos tanto por procesos oxidativos o no oxidativos; sin embargo, el mecanismo exacto por el cual la cetoacidosis, o la diabetes altera esta función, permanece incierto.² También se asocia a pacientes con neoplasias hematológicas, sometidos a terapia con deferroxamina, o pacientes en tratamiento con glucocorticoides, o terapia inmunosupresora.⁴

La presentación clínica más frecuente en pacientes diabéticos es la rinocerebral hasta en un 60%, la cual se manifiesta con dolor ocular o facial acompañado de edema facial. La fiebre es variable y puede estar ausente en más de la mitad de los casos. La diseminación a senos etmoidales, órbita y cerebro es común.¹ La vía de entrada generalmente es una solución de continuidad, asociada al estado de inmunosupresión, llegando a producir una infección sistémica. El hongo afecta el endotelio vascular, provocando trombosis, sangrado y necrosis.⁴

Por el escaso número de reportes de mucormicosis asociado a *R. azygosporus* (solamente hay reportados 4 casos en la literatura), no se conoce muy bien el comportamiento de este agente etiológico, aunque se presume que es menos agresivo. Desafortunadamente los sujetos afectados han presentado un grado importante de inmunocompromiso, situación que juega un papel importante en el pronóstico. En nuestra paciente es evidente el compromiso de su sistema inmune condicionado por el descontrol metabólico, tanto de la diabetes mellitus como de un estado de tirotoxicosis crónica exacerbada ante un proceso infeccioso.

Basados solamente en los signos y síntomas, la mucormicosis no puede ser diferenciada de otras lesiones inflamatorias, como tuberculosis, granulomatosis de Wegener, Alergilosis, etc. Con los que deben realizarse diagnóstico diferencial.¹

Se requiere biopsia y cultivo de la lesión para el diagnóstico, los estudios de imagen son útiles para evaluar el grado de extensión de la lesión.

Antes del desarrollo de la amfotericina, la mucormicosis era universalmente fatal. Con un diagnóstico tempra-

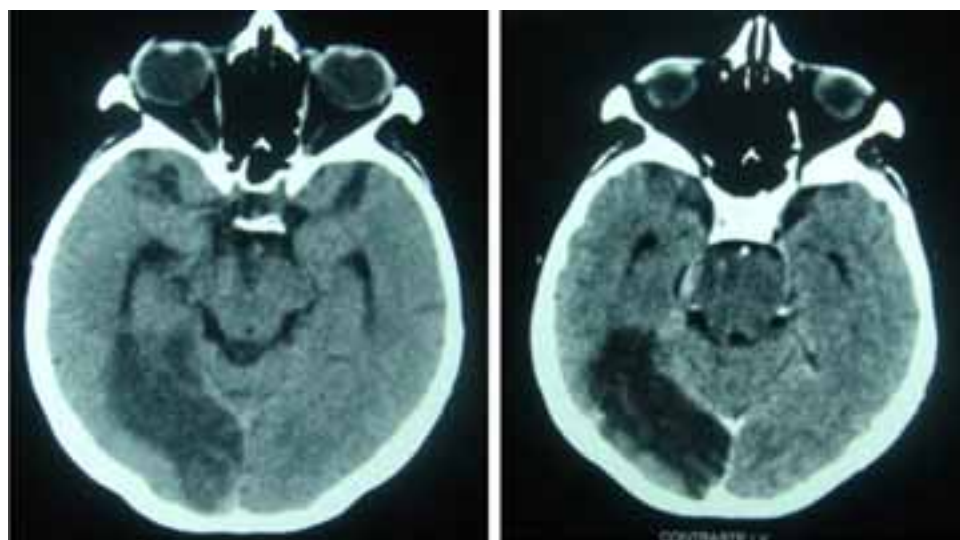


Figura 4. Tomografía computada de cráneo. Imagen isodensa en lóbulo occipital derecho que no tiene efecto de masa ni reforzamiento con medio de contraste intravenoso, imagen compatible con infarto antiguo en territorio de la cerebral anterior.

no y la combinación de amfotericina B que es el agente de primera elección y debridación quirúrgica del tejido infectado, la mortalidad puede ser menor. Es importante la corrección del estado de inmunosupresión y en el caso de los pacientes diabéticos, un control metabólico adecuado. Los factores pronóstico incluyen la patogenicidad del hongo y su sensibilidad al fármaco, pero probablemente dependa más del estado inmunológico del paciente.⁴

Las formas liposomales de la amfotericina B pueden reducir la toxicidad de la forma estándar. Tratamientos alternativos pueden utilizarse, como el oxígeno hiperbárico, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés), tratamiento con quelantes de hierro como deferiprone, etc.; sin embargo no mejoran la mortalidad y existen pocos casos reportados.²

Con la presentación de este caso podemos concluir:

1. La infección por *R. azygosporus* es poco frecuente, y la mortalidad es elevada, asociada al estado inmune del paciente.
2. El diagnóstico es difícil y a pesar del tratamiento oportuno la mortalidad no se ha reducido.
3. El fomento a la salud con medidas de prevención de diabetes, educación del paciente diabético y adiestramiento continuo del personal de salud es indispensable para un mejor control metabólico y reducción de

complicaciones crónicas, con lo cual mejoraría la calidad de vida de nuestros pacientes.

4. Es importante el desarrollo de una cultura sanitaria en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kyrnizakis D, Panagiotis DDS. Palate ulcer due to mucormycosis. *J Laryngol & Oto* 2002; 116: 146-1472.
2. Roden M, Zaoutis T. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634-53.
3. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: A review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(Suppl. 1): 31-47.
4. Spellberg B, Edwards JJr. Novel perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 559-569.
5. Fujimoto A, Nagao K. The first case of cutaneous mucormycosis caused by *Rhizopus azygosporus*. *Brit J Dermatol* 2005; 153: 428-430.
6. Schipper MAA, Maslen MM. Human infection by *Rhizopus azygosporus* and the occurrence of azygospores in zygomycetes. *J Med Vet Mycol* 1996; 34: 199-203.
7. Bottone E, Weitzman I. *Rhizopus rhizopodiformis*: Emerging etiological agent of mucormycosis. *J Clin Microbiol* 1979; 9: 530-537.