



Mucormicosis rinocerebral. Reporte de doce casos

José Luis Romero-Zamora,* Alejandro Bonifaz, Carlos Javier Sánchez,*
Alfonso Lagunas-Ramírez,* Hilda Hidalgo-Loperena***

RESUMEN

Las alteraciones del sistema inmune en los pacientes con diabetes mellitus, tales como la disminución de la actividad fagocítica y la opsonización, predisponen a infecciones por agentes micóticos oportunistas particularmente del grupo de los mucorales. El objetivo del presente trabajo es reportar doce casos de mucormicosis rinocerebral estudiados en el Servicio de Infectología del Hospital General de México durante los años de 1993 a mayo del 2000, todos los pacientes con diabetes mellitus mal controlados crónicamente y con descompensación metabólica aguda por cetoacidosis. Los datos clínicos sobresalientes fueron: obstrucción nasal unilateral, edema periorbital, necrosis de paladar, perforación de tabique nasal y lesión de pares craneales III, IV, V, VI. El procedimiento diagnóstico se basó en toma de muestras para estudio en fresco, cultivos para bacterias y hongos, los cuales fueron positivos para: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rhizopus oryzae* (n = 8), *Mucor sp* (n = 3) y *Absidia sp* (n = 1). En el estudio de histopatología se reportaron datos de presencia de estructuras tubulares del tipo de las hifas, obstrucción vascular, trombosis, isquemia y necrosis. Con el propósito de establecer el grado y extensión de la lesión al sistema nervioso central, se realizó tomografía axial computarizada de cráneo la cual evidenció datos de afectación en tejidos blandos y óseos. El tratamiento debe ser tanto médico como quirúrgico. Los 12 pacientes recibieron tratamiento con amfotericina B y fluconazol, la cirugía fue útil en 10 casos. Un paciente falleció por superinfección por *Pseudomonas aeruginosa* y dos más por descompensación metabólica. En todo paciente con diabetes mellitus con descompensación y cetoacidosis que presente lesiones periorbitales, necrosis de paladar y/o tabique nasal, así como lesión de pares craneales III, IV, V, VI, es necesario realizar cultivos para descartar la presencia de hongos del tipo de los mucorales, ya que el diagnóstico temprano aunado al tratamiento médico-quirúrgico mejora el pronóstico y disminuye la mortalidad.

Palabras clave: Mucormicosis, diabetes mellitus, cetoacidosis.

ABSTRACT

Patients with cell-mediated immune dysfunction such Diabetes Mellitus are susceptible to ubiquitous fungi infection as mucormycosis and other mucorales. A clinical study of twelve patients with poorly controlled Diabetes Mellitus types I y II and ketoacidosis, were done during years 1993 to 2000. The clinical picture were: nasal congestion and unilateral obstruction, periorbital edema, palatine obtundation, necrosis, perforation of the nasal septum, and lesion on the III, IV, V and VI cranial nervous. Diagnosis proceeding was based on culture positive to Staphylococcus aureus, Klebsiella sp., Rhizopus oryzae (n = 8), Mucor sp. (n = 3), Absidia sp. (n = 1) and histologic section was founded vascular invasion and thrombosis by hiphae, ischemic and necrosis. CT scan head was done to determination to soft tissue and bone. Surgery was useful on ten patients. Patient 1 died because a superinfection on the 28th day with Pseudomonas aeruginosa. Patients 5 and 7 died 3 days after admission because metabolic decompensation. Treatment with amphotericin B and fluconazole was administered to total twelve cases. Conclusion proposed: Patients with periorbital lesion, necrosis on hard palate and/or nasal septum, lesion on III, IV, V, VI cranial nerves is mandatory to realize diagnosis proceeding to Mucormycosis. Lesions of craniofacial structures are best diagnosed by biopsy and histologic section. Cultural confirmation should be attempted. Early diagnosis helps to specific and safety treatment and to a better prognosis. Combined treatment with amphotericin B plus fluconazole is efficient without side effects.

Key words: Mucormycosis, Diabetes Mellitus, ketoacidosis.

* Servicio de Infectología U-405. Hospital General de México (HGM).

** Laboratorio de Micología. Servicio Dermatología. HGM.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o insulinodependiente (DMID), así como los de tipo II o no insulinodependiente (DMNID) tienen alteraciones en el sistema inmunológico, tanto a nivel celular como humorar, que los predisponen a procesos infecciosos de diversa índole; entre los más importantes, se encuentran disminución de la actividad fagocítica de los neutrófilos e incapacidad para la opsonización.¹⁻⁴

Esta serie de alteraciones favorecen que el paciente diabético, sobre todo cuando se encuentra en estado de descompensación y/o descontrol crónico, sea susceptible a procesos infecciosos cuya severidad suele ser mayor a la de la población no afectada por este dismetabolismo; especialmente, si durante la evolución de la diabetes alguna vez ha ocurrido un evento de cetoacidosis, lo que daña en forma irreversible la función inmunológica y en particular la fagocítica.^{1,2,4-8}

Las infecciones por mucorales como *Rhizopus* sp., *Mucor* sp. y *Absidia* sp. se observan con mayor frecuencia en enfermos con cetoacidosis diabética, siendo causa de elevada morbilidad. Estos microorganismos, que en el enfermo inmunocompetente no son patógenos, en los sujetos que presentan un trastorno en el sistema de defensa producen la entidad clínica conocida como mucormicosis, proceso agudo, progresivo y generalmente letal a consecuencia de la invasión y obstrucción de vasos sanguíneos, lo que ocasiona isquemia y necrosis tisular adyacente.^{1,2,5-9}

El propósito de esta comunicación es el de presentar doce casos de mucormicosis con localización rinocerebral, ocho de ellos con DMNID y cuatro con DMID todos con descompensación metabólica y descontrol crónico, estudiados en el Servicio de Infectología del Hospital General de México.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Durante enero de 1993 a mayo del 2000 se estudiaron doce casos con diabetes, ocho del tipo II y cuatro del tipo I con tiempo de evolución del padecimiento de base de ocho a 13 años, con rango de edad de 26 a 63 años (promedio de 34 años).

Ocho pacientes del sexo femenino y cuatro del masculino. Todos con descontrol metabólico crónico y con manejo extrahospitalario. En el primer paciente estudiado se demostró además insuficiencia renal crónica.

El motivo de ingreso en todos los casos fue la descompensación metabólica concomitante a un cuadro febril de origen inicialmente no identificado.

Los datos clínicos sobresalientes en todos los pacientes fueron: obstrucción nasal unilateral (ocho lado derecho y cuatro izquierdo), disminución de la sensibilidad en paladar, ptosis palpebral, necrosis septal y de paladar, evolución hacia perforación de tabique nasal, edema periorbital, secreción purulenta por fosa nasal, fiebre y datos de afectación neurológica (*Cuadro I, Figuras 1 y 2*).

El estudio bacteriológico fue positivo en siete casos para *Staphylococcus aureus*, en tres se aisló *Klebsiella* sp., y en uno, *Pseudomonas aeruginosa*. Los cultivos en medios para hongos fueron positivos, obteniendo *Rhizopus oryzae* en ocho, *Mucor* sp en tres, y *Absidia* sp. en uno.

En todos los pacientes, los estudios anatomo-patológicos de paladar y tabique nasal mostraron trombosis vascular, hifas características, datos de isquemia y necrosis.

Con el propósito de establecer la profundidad y extensión de las lesiones se efectuó tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, las cuales evidenciaron los siguientes hallazgos: perforación del tabique nasal, sinusitis (maxilar y etmoidal), destrucción periorbitaria y celulitis retroorbitaria (*Cuadro II*).

Se proporcionó tratamiento con anfotericina B a dosis de 1.5 mg/kg día en infusión de ocho a 12 horas llegando a dosis total de 2 a 2.5 g, y con fluconazol a 200 mg por la misma vía cada 12 horas durante 20 días seguido de 100 mg cada 12 horas vía oral por 35 días.

Cuadro I. Características clínicas de los casos.

Signo o síntoma	Frecuencia
Disminución de sensibilidad en paladar	12/12
Obstrucción nasal	12/12
Edema periorbital	12/12
Necrosis de paladar	11/12
Perforación tabique nasal	11/12
Adormecimiento de cara	11/12
Secreción purulenta nasal	11/12
Ptosis palpebral	10/12
Fiebre	12/12
Pares craneales afectados III, IV, V, VI	12/12
Cefalea	11/12

Diez pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico por endoscopia con resección de tejido blando y óseo afectados así como drenaje etmoidal. Al cuarto paciente, por la extensión de la lesión, se le realizó resección total periorbitaria y enucleación de ojo derecho.

El tratamiento médico-quirúrgico permitió la curación de nueve enfermos (75%), mientras que tres (25%) murieron; la primer paciente falleció a los 28 días del diagnóstico a consecuencia de superinfección por *Pseudomonas aeruginosa*, la cual fue multirresistente a los antibióticos antipseudomonas habituales, no respondiendo a la terapéutica empleada; y el quinto y séptimo pacientes fallecieron a los tres días de su ingreso por descompensación metabólica (cetoacidosis diabética severa).

DISCUSIÓN

La mucormicosis es una zigomicosis cuyos agentes etiológicos son hongos del género *Mucor* sp. Éste, junto con *Rhizopus* sp. y *Absidia* sp., pertenecen a la familia de los mucorales; produ-



Figura 1. Se aprecia datos de afectación neurológica a nivel facial.



Figura 2. Grave ataque neurológico con alteración periocular.

Cuadro II. Datos sobresalientes en la tomografía axial computarizada de cráneo.

Hallazgo	Frecuencia
Tabique nasal perforado	8/10
Sinusitis maxilar bilateral	8/10
Sinusitis maxilar unilateral	4/10
Sinusitis etmoidal	4/10
Obstrucción fosa nasal	7/10
Celulitis retroorbitaria	8/10
Destrucción periorbitaria	7/10

cen una infección oportunista, invasiva, grave, de evolución rápida que se presenta comúnmente en pacientes con cetoacidosis diabética, aunque también se puede presentar en casos de uremia, hepatopatías, septicemia, estado de desnutrición avanzada, leucemia, linfoma, cáncer, inmunodeficiencias como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en especial los que tienen condiciones que lleven a estados de inmunocompromiso.¹⁻⁶

En relación al padecimiento, en 1855, Kurchenmeister comunica el primer caso de mucormicosis en un paciente con cáncer pulmonar. Luego, en 1885, Paltauf crea el término mucormicosis y describe el primer caso rinocerebral. En 1957, Baker reporta una decena de casos reunidos en 75 años,⁶⁻⁹ mientras que en la presente casuística se reunieron doce casos en seis años y medio.

Los mucorales son un grupo de hongos aerobios, filamentosos, omnipresentes y saprófitos de suelos húmedos con alto contenido de nitrógeno; tienen la característica de estar constituidos por micelio no tabicado de tamaño que varía de 10 a 60 micras; existe la posibilidad de confundirlos con *Aspergillus sp.*, con la diferencia de que éste es menos grueso y tabicado.^{1,2,5-9}

Los géneros que atacan al humano se reproducen por esporas de 6 a 8 micras de diámetro contenidas en esporangiíforos y constituyen el medio de diseminación. Su reproducción es sexual por zigosporas. La presencia de rizoides, de apófisis y la morfología de las columnelas es característica de ciertos géneros.^{2,6,7,9}

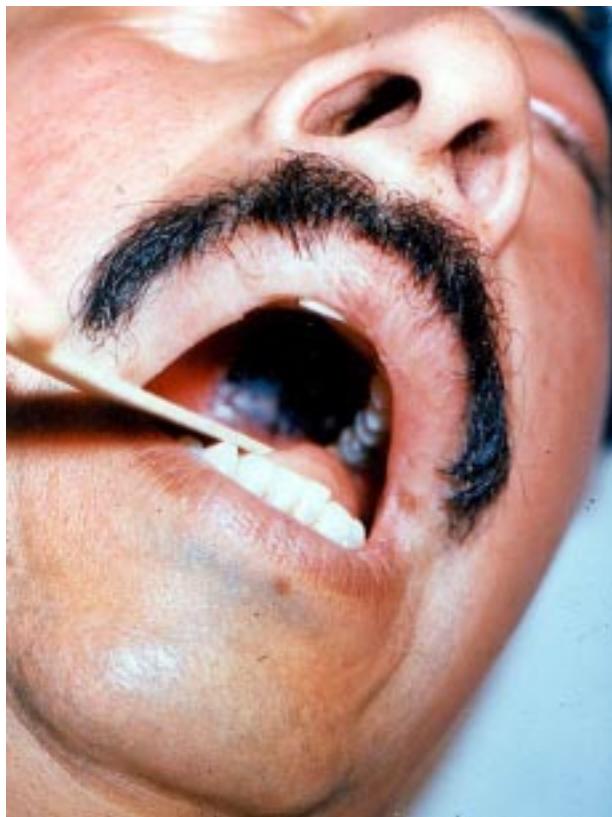


Figura 3. Caso con gran perforación de paladar.



Figura 4. Otro de los pacientes con perforación de paladar y presencia de secreción.

Las esporangiosporas que se encuentran libres en el aire se implantan en la mucosa nasal, oral o conjuntival a partir de las cuales se inicia la invasión a los tejidos con la consecuente isquemia, necrosis, perforación de tabique nasal y extensión a senos paranasales o a región orbitaria provocando destrucción importante,^{1,2,6,8,9} como las establecidas en nuestros pacientes (Figuras 3 y 4).

En forma ocasional puede haber inhalación o deglución de esporas, las cuales pueden implantarse en tejido pulmonar o del tubo digestivo.^{1,2,6,8-11}

Rhizopus oryzae y *Mucor sp.* tienen predilección por pacientes diabéticos en estado cetoacídótico, pues presentan crecimiento óptimo a 39°C, en pH ácido y con alto contenido de glucosa, además de que tienen un activo sistema enzimático ceto-reductasa. En nuestros pacientes se logró aislar a *Rhizopus oryzae* en ocho casos, *Mucor sp.* en tres y *Absidia sp.* en uno.

La enfermedad puede adoptar diversas formas que clínicamente se han clasificado de la siguiente manera:

- 1) La forma rinocerebral o cráneo facial cuyo inicio ocurre en la mucosa nasal o del paladar con progresión a los senos paranasales, al etmoides, a la región retroorbitaria y de ahí a las meninges y al tejido cerebral donde producen fenómenos trombóticos cráneo hipertensivos, estado de coma y la muerte; o bien diseminación hematógena a toda la economía dando lugar a invasión sistémica.^{1-4,6-9}
- 2) La forma sistémica se caracteriza por presentar vasculitis con fenómenos trombóticos e infartos en varios órganos en los que frecuentemente se sobreagregan infecciones bacterianas.^{1,2,4-9}
- 3) La pulmonar cuyo mecanismo puede ser aerógeno, por inhalación de las esporas del



Figura 5. Gran destrucción de tabique nasal y tejidos contiguos.



Figura 6. Necrosis extensa en región de pirámide nasal llegando a párpado y globo ocular.

hongo que se depositan en bronquios terminales y alvéolos condicionando un proceso bronconeumónico.^{1,2,6-10}

- 4) La forma cutánea que es una complicación a piel. Generalmente hay el antecedente de traumatismo, herida o quemaduras y es una forma que se tiene que hacer diagnóstico diferencial con entidades como el ectima gangrenoso.^{1,2,6-9,12}

En el cultivo, las colonias suelen ser filamentosas, con coloración pardo negruzca, de crecimiento exuberante en dos a tres días a temperatura ambiente; son prácticamente avirulentos y se considera que hay resistencia natural a la infección, quizás determinada por un factor sérico fungistático.^{2,5-10,13-16}

Al buscar una explicación para estos cambios fisiopatológicos, encontramos que sólo contamos con estudios experimentales realizados en el modelo animal en donde se demuestra que los macrófagos alveolares obtenidos de ratones sanos pueden bloquear la germinación de esporas de *Rhizopus sp*. Sin embargo, los macrófagos obtenidos de

ratones con diabetes mellitus son incapaces de inhibir el crecimiento de las esporas; estos animales desarrollan rápida y progresivamente mucormicosis. Por lo que, con exactitud, el defecto bioquímico responsable del daño en la función del macrófago en estas condiciones no es conocido.^{1,2,5-9,13-17,19}

Los datos histológicos sobresalientes en nuestros pacientes fueron la invasión hifal de vasos sanguíneos, perforación hemorrágica, trombosis, infarto y necrosis de tejido adyacente. Dada la afectación vascular grave, es fácil la diseminación hematogena a otras localizaciones.^{4,5,9-16}

Otras características clínicas encontradas en los casos fueron: dolor facial unilateral, celulitis orbital unilateral, paresia de músculos extraoculares, quemosis, dolor maxilar unilateral, edema periorbital, necrosis septal y de paladar, perforación de tabique nasal. Todas estas manifestaciones concuerdan con lo reportado en la literatura internacional^{1-9,15-19} (Figuras 5 y 6).

Los procedimientos diagnósticos llevados a cabo fueron de acuerdo a lo recomendado en la literatura, es decir estudio micológico con el que se determinó el género y especie del agente causal, la biopsia con hallazgos histológicos determinantes como son: la presencia de hifas características, obstrucción de



Figura 7. Tomografía axial computarizada. Antros maxilares visibles, el izquierdo con engrosamiento importante de la mucosa, con ocupación del 90% que invade la cavidad nasal del mismo lado. No invade estructuras óseas. Maxilar derecho normal. Ala derecha de la nariz hiperdensa con aumento de volumen.



Figura 8. Tomografía axial computarizada. Antro maxilar izquierdo ocupado con tumoración hiperdensa adherida a la pared posterior del maxilar, engrosamiento de cornetes izquierdos. No hay afectación ósea. Antro derecho normal.

vasos sanguíneos, trombosis, isquemia y necrosis con un 80% de valor diagnóstico.^{4,6-9,17,19}

La tomografía axial computarizada de cráneo reveló la extensión y profundidad del daño con lesiones orbitales, senos maxilares y etmoidales (Figuras 7 y 8). A diferencia de lo descrito, en nuestros casos no se encontraron abscesos cerebrales o trombosis de seno cavernoso.^{1,2,6}

Existe controversia en cuanto al tratamiento medicamentoso ya que mientras algunos autores postulan manejo con base en anfotericina B sola,^{8,11,16-18} otros la asocian a fluconazol.^{2,5,6,17} Nosotros obtuvimos una buena respuesta con la combinación y con tratamiento total de dos meses. No encontramos efectos colaterales a los antifúngicos en ninguno de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sugar AM. Agentes de la Mucormicosis y especies relacionadas. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R Eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 4a ed. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana, 1997: 2595-2606.
2. Wiedermann BL. Zigomicosis. En: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Tratado de infecciones en pediatría*. 4a ed. México, DF: Interamericana McGraw-Hill. 1995: 2180-2186.
3. Gokhale YA, Ramnath A, Patil RD, Prasar S, Kamble P, Balani S, Kelkar PN, Rammurthi K, Menon PS. Rhinocerebral mucormycosis associated with diabetic ketoacidosis. *J Assoc Physicians India* 1991; 39 (12): 970-971.

4. McArthur OJ, Lindbeck E, Jones DT. Paranasal phycomycosis in the immunocompetent host. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107 (3): 460-462.
5. Sahin B, Paydas S, Cosar E, Bicakci K, Hazar B. Role of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of mucormycosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15 (11): 866-869.
6. Rippon JW. Zygomycosis. En: Rippon JW. Ed. *Medical Mycology. The pathogenic actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 697-703.
7. Scholer HJ, Müller E, Schipper MA. Mucorales. The pathogenic species of Mucor. Occurrence as pathogens. En: Howard DH., Howard LF. eds. *Fungi Pathogenic for humans and animals*. New York: Marcel Deckker, 1983: 44-45.
8. Neame P, Rayner D. Mucormycosis. *Arch Pathol* 1960; 70: 143-150.
9. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Mucormycosis. En: *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea Febiger, 1992: 524-559.
10. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP. Pulmonary mucormycosis: Results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1044-1050.
11. Lyon DT, Schubert TT, Mantia AG. Phycomycosis of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1979; 72: 379-394.
12. Costa AR, Orto E, Tayah M, Valente NYS, Da Silva Lacaz C et al. Subcutaneous mucormycosis caused by *Mucor hiemalis* Weher f. *luteus* (Linnemann) Schipper 1973. *Mycoses* 1990; 33 (5): 241-246.
13. Sica S, Morace G, La Rocca LM, Etuk B, Di Mario A, Paganò L, Zini G, Rutella S, Leone G. Rhinocerebral zygomycosis in acute lymphoblastic leukemia. *Mycoses* 1993; 36: 289-291.
14. Weinberg JR, Smith A, Langley K, Gwavara NJ. Rhinocerebral mucormycosis diabetes mellitus and adrenogenital syndrome. *Br J Clin Pract* 1993; 47 (2): 108-109.
15. Kemper J, Kuijper EJ, Mirck FG, Balm AJ. Recovery from rhinocerebral mucormycosis in a ketoacidosis diabetic. *J Laryngol Otol* 1993; 107 (3): 233-235.
16. Tanphaichitr VS, Chaiprasert A, Suvatte V, Thasnakorn P. Subcutaneous mucormycosis caused by *Saksenaea vasiformis* in a thalassaemic child: first case report in Thailand. *Mycoses* 1990; 33 (6): 303-309.
17. Sugar MA. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (suppl 1): S126- S129.
18. Rinaldi MG. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 19-35.
19. Fingerot JD, Roth RS, Talcott JA, Rinaldi MG. Zygomycosis Due to mucor circinelloides in a neutropenic patient receiving chemotherapy for acute myelogenous Leukemia. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 135-137.

Dirección para correspondencia:

Dr. José Luis Romero Zamora
Hospital General de México
Servicio de Infectología U-405
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.
Tel. y fax: 5578-4257.