



## Mucormicosis rinorbital: relación clínico-radiológica, histopatología y tratamiento

Teodoro Carrada Bravo\*

### RESUMEN

La mucormicosis es infección fúngica oportunista, afecta principalmente a los diabéticos no controlados, enfermos inmunodeprimidos y ocasionalmente a personas sanas. A pesar de los progresos en el tratamiento antifúngico y de técnicas quirúrgicas, la mortalidad es muy alta. Se comunica un caso clínico-radiológico de mucormicosis rinorbital registrado en una mujer diabética, junto con los estudios histopatológicos y micológicos de una cepa de especies de *Rhizopus* aislado por cultivo del tejido necrótico facial. La enferma fue tratada con anfotericina B intravenosa; la dosis total recibida, 2,800 mg durante 25 días, más limpieza quirúrgica, incluso la enucleación del ojo derecho y la resección de los senos paranasales. Se revisa el protocolo de diagnóstico y el manejo terapéutico de la mucormicosis.

**Palabras clave:** mucormicosis rinorbital, *Rhizopus* spp, caso clínico, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

Mucormycosis is an opportunistic fungal infection, it affects decompensated diabetics, immunosuppressed patients and occasionally healthy persons. Despite advances in anti-fungal therapy and surgical techniques the mortality remains high. A clinical-radiologic case of rhino-ocular mucormycosis, recorded in a diabetic woman is presented, the histopathology and the mycologic study of a *Rhizopus* spp strain isolated by culture of the necrotic facial tissue. The patient was treated with amphotericin B intravenous, total dose 2,800 mg, for 25 days, surgical debridement which included enucleation of the right eye and resection of paranasal sinuses. The diagnostic protocol and therapeutic management of mucormycosis was reviewed.

**Key words:** rhino-ocular mucormycosis, *Rhizopus* spp, clinical case, diagnosis, treatment.

**L**a mucormicosis rino-órbito-cerebral es una infección oportunista causada por hongos zigomicetos de los géneros *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia* y *Mucor* spp.<sup>1,2</sup> La enfermedad se manifiesta principalmente en diabéticos mal controlados con hiperglucemia y cetoacidosis, circunstancias que abaten la actividad fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y reducen la opsonización de ciertas bacterias y hongos del ambiente.<sup>3,4</sup> Se comunica un estudio clínico y patológico de mucormicosis rinorbital aguda, la investigación micológica y el tratamiento de la enfermedad.

### HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 45 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, diagnosticada nueve años atrás. Comía de todo, tomaba los medicamentos irregularmente y en los dos últimos años su glucosa en sangre, medida en ayunas, se mantuvo por arriba de 250 mg/mL. Su cuadro inició con edema periorbital y facial derecho que evolucionó en cuatro días. Tuvo dolor sinusal sordo seguido por ptosis palpebral y secreción nasal negruzca y sanguinolenta. Al quinto día de la enfermedad perdió la sensibilidad del hemipaladar derecho y sintió obstrucción nasal bilateral rápidamente progresiva; por este motivo acudió al servicio de urgencias y fue hospitalizada.

En la nota de ingreso se anotó: fiebre de 38°C, cefalea y paresia de los pares craneales III, IV y VI (figura 1). Al explorar la cavidad bucal se observó necrosis hemorrágica y perforación del paladar (figura 2). Con la rinoscopia se encontró edema de los cornetes y masas algodonosas blanquecinas que obstruían las fosas nasales (figura 3). La biometría hemática reveló: leucocitos, 23,000 por mililitro cúbico; neutrófilos, 80% y formas en

\* Infectólogo, jefe de Educación Médica e Investigación. Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2. Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Guanajuato.

Correspondencia: Dr. Teodoro Carrada Bravo. Calzada de los Rincones núm. 694, colonia Las Plazas, CP 36670, Irapuato, Guanajuato, México. Tel.: (01-462) 625-1746.

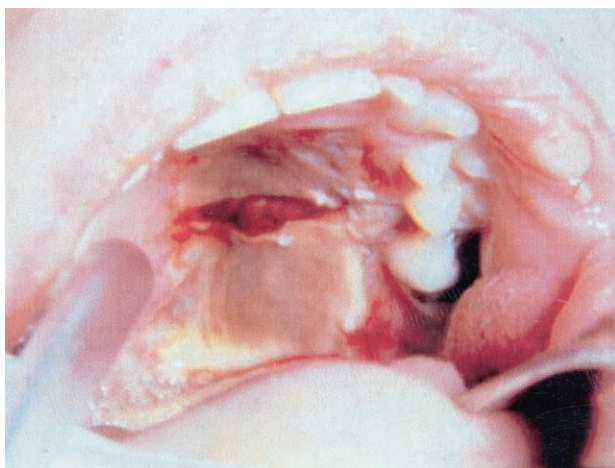
E mail: teocamx@yahoo.com.es

Recibido: mayo, 2005. Aceptado: diciembre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

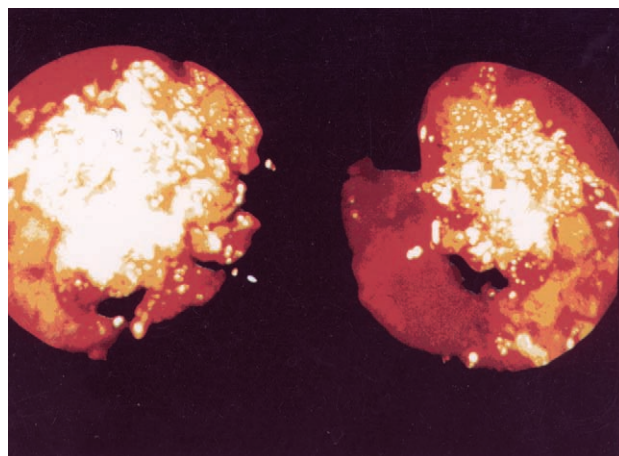


**Figura 1.** La enferma tuvo edema, quemosis y dolor orbital derechos, diplopía y paresia de los nervios oculomotores, de rápida evolución.



**Figura 2.** Se observa la perforación del paladar, el reborde lesional enrojecido y sangrante. La necrosis hemorrágica de curso rápido debe hacer pensar en mucormicosis.

banda, 4%. El pH sanguíneo fue de 7.22; bicarbonato plasmático, 8 mmol/L (acidosis moderada); ferritina sérica, 2,900 mg/mL. La tomografía axial computada de la cabeza mostró opacificación de los senos paranasales y edema de los tejidos periorbitales (figura 4). Con las biopsias del tejido periorbital y del paladar, teñidas con el método del ácido peryódico de Schiff, se descubrió:



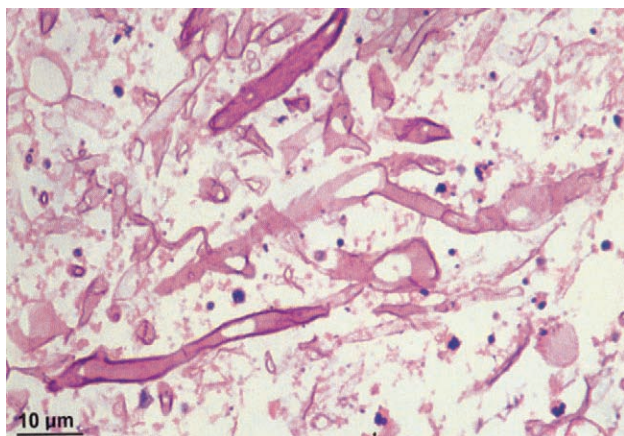
**Figura 3.** Rinoscopia. Los cornetes enrojecidos y edematosos, ocupados por masa friable de filamentos micóticos (micelio) blanquecinos. Las esporas de los mucorales penetran por inhalación.



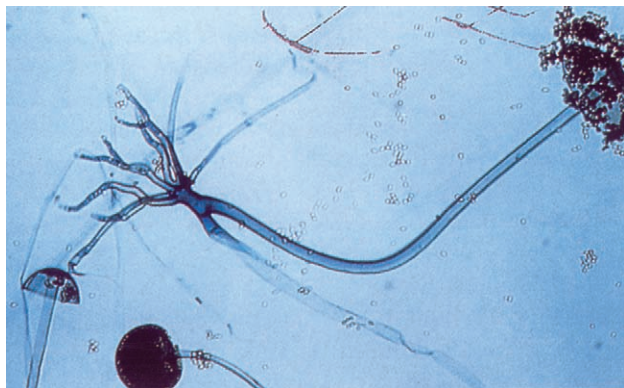
**Figura 4.** La tomografía axial computada de la cabeza demostró opacificación de los senos paranasales y edema periorbitario derechos (flecha).

necrosis tisular extensa y abundantes hifas anchas (15 mm de diámetro) no septadas que se ramificaban en ángulo recto. La micromorfología de los filamentos era compatible con el diagnóstico de mucormicosis rino-órbito-palatina. Se cultivó el material de biopsia en tubos con medio de Saboureaud glucosado, incubados a temperatura ambiente. Hubo crecimiento rápido del

micelio algodonoso: en 24 h llenó el tubo de cultivo. Para inducir la fructificación y afinar el diagnóstico, se prepararon microcultivos en medio de agar-papa y agar-extracto de malta. Las colonias teñidas con azul-algodonoso formaron esporangios esféricos con apófisis poco marcadas, sostenidas por esporangióforos no ramificados que nacían directamente de los rizoides característicos (figura 6). El tratamiento comenzó de inmediato con anfotericina, repartida cada 12 h (dosis total: 2,800 mg) por 35 días, limpieza quirúrgica, enucleación del ojo derecho y resección de los senos paranasales derechos. La paciente recuperada está en espera de operación reconstructiva.



**Figura 5.** Estudio histopatológico. En el material de biopsia se demostró la necrosis del tejido orbital. Presencia de hifas tubulares anchas no septadas (en listón), teñidas rojo-magenta. Técnica PAS x 600.



**Figura 6.** Microcultivo agar-papa. En el centro se ve el esporangióforo (esf.) incurvado, remata en un esporangio relleno de esporas negras (derecha). El esf. nace de los rizoides hialinos. Se ve otra estructura en "gorro chino" (ángulo inferior izquierdo). Tinción azul de lactofenol x 300.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La evolución clínica rápida y progresiva del proceso edematoso rino-órbito-sinusal se confirmó con la tomografía axial computada, que mostró periosteítis de los senos etmoidal y paranasal y edema compresivo del tejido periorbitario. La necrosis palatina en un enfermo diabético no controlado, con fiebre y leucocitosis, debe hacernos pensar en mucormicosis (zigomicosis).<sup>1,3</sup> En el cuadro 1 se resumen las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial. La oclusión rápida de la arteria ocular podría inclinarnos a pensar en arteritis temporal de células gigantes, generalmente tratable con metilprednisolona, mientras se espera el resultado de la biopsia.<sup>6</sup> Los tumores malignos y los pseudotumores, de evolución lenta, son diagnósticos poco probables. La granulomatosis de Wegener es generalmente más extensa que lo observado en esta paciente. La celulitis orbitaria bacteriana es otra posibilidad, aunque de modo general cursa con fiebre alta y produce menos lesiones vasculares.<sup>5</sup>

**Cuadro 1.** Diagnóstico diferencial del síndrome rino-órbito-sinusal agudo

### No infecciosas

- Arteritis temporal de células gigantes
- Tumor maligno orbital
- Pseudotumor de la órbita
- Granulomatosis de Wegener

### Infecciosas

- Mucormicosis (zigomicosis)
- Aspergilosis orbital
- Celulitis bacteriana

Fuente: Carrada-Bravo. TC<sup>12</sup>.

La mucormicosis es típica de los enfermos debilitados con cetoacidosis diabética.<sup>6</sup> La leucemia y la diálisis peritoneal son factores de riesgo,<sup>7,8</sup> y en fecha reciente se demostró que la administración crónica de hierro (sobrecarga férrica) predispone a la mucormicosis.<sup>9</sup> *A posteriori*, se averiguó que la enferma había recibido varias dosis de deferoxamina para corregir su "anemia"; tal hecho explicaría la concentración anormalmente alta de la ferritina sérica.<sup>10</sup>



## PATOGENIA

*Rhizopus arrhizus* (sinónimo *R. oryzae*) se ha encontrado en piensos, pan y alimentos contaminados. La infección se produce por inhalación de las esporangiosporas, que en las personas debilitadas germinan sobre la mucosa nasofaríngea e invaden las paredes de las arterias y venas, ocasionando trombosis e infartos isquémicos con invasión y propagación linfática de curso rápido. El hongo siderófilo crece óptimamente en pH ácido y temperatura de 39°C (termotolerante), aprovecha la glucosa y posee un sistema enzimático activo de cetoreductasa. Eso explica que la enfermedad sea más frecuente en diabéticos no controlados con cetoacidosis o con sobrecarga férrica.<sup>6,10,11</sup>

Los hongos mucorales son poco patógenos pero se les encuentra en todo el mundo. Actúan como "oportunistas" en los enfermos con anomalías fisiológicas, particularmente aquellos con disminución de la fagocitosis en los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, aunque conservan cierto grado de inmunocompetencia.<sup>12</sup> Los niños nacidos prematuramente y los neonatos mal nutridos son dos grupos vulnerables, además de los leucémicos con neutropenia, los nefrópatas tratados con deferoxamina y los enfermos trasplantados o tratados con dosis altas de corticoesteroides.<sup>12,13</sup>

## MANEJO TERAPÉUTICO

Inmediatamente se debe regular la diabetes mellitus, reducir los corticoesteroides y otros fármacos inmunosupresores o productores de neutropenia (mostaza nitrogenada, antagonistas del ácido fólico, vinblastina, colchicina). Es necesario practicar el desbridamiento amplio de las lesiones craneofaciales; se requiere, a veces, enuclear la órbita. El tratamiento debe ser individualizado, con enfoque interdisciplinario.

La anfotericina B endovenosa, a dosis máxima, es el tratamiento de elección (1 a 1.5 mg/kg), durante 10 a 12 semanas. El itraconazol y otros fármacos azólicos son ineficaces. Cuando el tratamiento es oportuno y correcto, se cura 50% de las infecciones craneofaciales.<sup>14,15</sup>

## DISCUSIÓN

La mucormicosis es la infección fúngica oportunista de mayor gravedad, por la rapidez del proceso, las dificultades diagnósticas y el reconocimiento tardío de la enfermedad.

Dado que el Sector Salud de México dispone de anfotericina B, el pronóstico de la variedad rinocerebral en diabéticos bien controlados debería mejorar, con beneficio máximo del paciente.

Los mucorales son hongos contaminantes, presentes en los laboratorios y salas hospitalarias. El diagnóstico no debe basarse sólo en el aislamiento del hongo: es preciso hacer la relación clínico-radiológica y la histopatología. La identificación de la especie requiere claves especiales, disponibles en laboratorios de referencia.<sup>1,3</sup>

En este caso, la paciente fue tratada en un hospital de segundo nivel y el médico familiar solicitó la hospitalización inmediata. La enferma prácticamente nunca siguió la dieta ni los tratamientos indicados, pero el resultado final fue satisfactorio. La participación colegiada del internista, el otorrinolaringólogo, el patólogo, el cirujano y el infectólogo fue de gran ayuda para establecer el diagnóstico oportuno, seguido de un tratamiento efectivo y útil. Es importante que los médicos familiares, los internistas y otros especialistas se familiaricen con los protocolos de diagnóstico temprano, la prevención y terapéutica de las micosis oportunistas.<sup>4,5,15</sup>

## REFERENCIAS

1. Romero-Zamora JL, Bonifaz A, Sánchez CJ, Lagunas-Ramírez A, Hidalgo-Loperena H. Mucormicosis rinocerebral. Reporte de doce casos. *Rev Med Hosp Gen (Mex)* 2000;63:178-84.
2. Butugan O, Sánchez T, González F, Venosa A, et al. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors, diagnosis, therapy, complications and survival. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1996;117:53-55.
3. Gokhale YA, Ramnath A, Patil RD, Prasar S, et al. Rhinocerebral mucormycosis associated with diabetic ketoacidosis. *J Assoc Physicians India* 1991;39:970-1.
4. Sugar AM. Agentes de la mucormicosis y especies relacionadas. En: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R, editores. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1997:pp:595-2606.
5. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Mucormycosis, rhino-orbital. *N Engl J Med* 2002;346:924-9.
6. Abramson E, Wilson D, Arky RA. Rhinocerebral phycomycosis

- in association with diabetic ketoacidosis: report of two cases and a review of clinical and experimental experience with amphotericin-B therapy. *Ann Intern Med* 1967;66:735-42.
7. Bachor R, Baczako K, Kern W. Isolierte cerebrale mucormycose bei leukamie. *Mykosen* 1986;29:497-501.
  8. Boelaert JR, Vergauwe PL, Vandepitte JM. Mucormycosis infection in dialysis patients. *Ann Intern Med* 1987;107:782-3.
  9. Abe F, Inaba H, Kath T, Hotchi M. Effects of iron and desferoxamine on *Rhizopus* infection. *Mycopathologia* 1990;110:87-91.
  10. Veis JH, Contiguglia R, Kein M, Mishell J, et al. Mucormycosis in deferoxamine treated patients on dialysis. *Ann Intern Med* 1987;107:258-9.
  11. Torres-Rodríguez JM. Micosis sistémicas. Monografías clínicas en enfermedades infecciosas núm. 5. Barcelona: Doyma, 1991;pp:75-80.
  12. Carrada Bravo T. Mucormicosis rinorbital en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Mex Oftalmol* 2004;78:193-5.
  13. Cervantes-Apolinar Y, Peña-Alonso R, Tanaka-Kido J. Mucormicosis neonatal ¿nosocomial? Informe de un caso y revisión de la literatura. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:568-74.
  14. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994;39:3-22.
  15. Galetta SL, Wulc AE, Goldberg HI, Nichols CW, et al. Rhinocerebral mucormycosis: management and survival after carotid artery occlusion. *Ann Neurol* 1990;28:103-7.