

Mucormicosis rinocerebral asociada a cetoacidosis diabética en un paciente operado de cirugía cardíaca

Alonso Pérez, Nancy C.¹ Carreón Guerrero, Juan M.³
 Vázquez Galeana, José A.² Aquino Villagómez, Diana Y.³
 Reyes Gómez, Ulises³ Candelas Delgado, Edith³
 Aguilar Figueroa, Edgar S.³ Cuevas López, Lucía³
 Reyes Hernández, Katy Lizeth⁴ Arista Viveros, Antonio³

Rhinocerebral mucormycosis associated with diabetic ketoacidosis in a cardiac surgery operated patient

Fecha de aceptación: febrero 2021

Resumen

La mucormicosis es una infección fúngica grave, en general de inicio agudo y frecuentemente mortal cuando se presenta en la región rinocerebral en pacientes con cetoacidosis diabética o inmunocomprometidos. Se reporta el caso de un niño de 30 meses de edad, con diagnóstico de cardiopatía congénita tipo tetralogía de Fallot, sin otros antecedentes de importancia, quien tras practicarle una cirugía presenta un cuadro clínico compatible con cetoacidosis diabética, desarrollando un cuadro de mucormicosis rinocerebral.

En los pacientes inmunocomprometidos hay alteraciones en el sistema inmunológico tanto a nivel celular como humoral, lo que ocasiona disminución de la actividad fagocítica de los neutrófilos e incapacidad para la opsonización. Los organismos *Rhizopus* tienen una enzima, la cetona reductasa, que les permite prosperar en ambientes ácidos y niveles altos de glucosa, como en los pacientes con cetoacidosis diabética.

Palabras clave: mucormicosis, cetoacidosis diabética, rinocerebral, *Rhizopus*.

Abstract

Mucormycosis is a serious fungal infection, usually acute onset and often fatal when is affected the rhinocerebral region in patients with diabetic ketoacidosis or immunocompromised. We report the case of a 30-month-old boy, diagnosed with a congenital heart disease (tetralogy of Fallot). After his surgery he develop diabetic ketoacidosis and rhinocerebral mucormycosis.

In immunocompromised patients, there are alterations in the immune system at both the cellular and humoral levels, with decrease in the neutrophil phagocytic of activity and an opsonization inability. Furthermore, *Rhizopus* organisms have an enzyme, ketone reductase, which allows them thrive in acidic environments and high glucose levels as in patients with diabetic ketoacidosis.

Keywords: mucormycosis, diabetic ketoacidosis, rhinocerebral, *Rhizopus*.

Introducción

La mucormicosis es una infección fúngica grave, en general de inicio agudo y frecuentemente mortal cuando se presenta en la región rinocerebral en pacientes con cetoacidosis diabética o inmunocomprometidos. Es poco frecuente y la falta de sospecha contribuye a un retraso en su diagnóstico, aunque se debe tener en cuenta su existencia por el aumento de pacientes inmunocomprometidos. Los géneros en el orden mucorales causan la mayoría de las infecciones humanas, principalmente de la clase *Zygomycetes* (hongos

aerobios saprófitos y oportunistas).¹⁻³ Las infecciones que causan se manifiestan en los sistemas rinocerebral, pulmonar, cutáneo, gastrointestinal (GI), diseminado y nervioso central.⁴

Estos organismos son ubicuos en la naturaleza y se pueden encontrar en los suelos húmedos, en la vegetación en descomposición y en el estiércol. Estos hongos crecen de forma rápida y liberan grandes cantidades de esporas que fácilmente llegan al aire, por lo que todos los humanos estamos expuestos a estos hongos durante nuestras actividades diarias. El hecho de que la mucormicosis sea

¹ Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología, México

² Endocrinología Pediátrica, Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología, México

³ Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica, A.C. (GIIP)

⁴ Residente de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología,

México

Correspondencia: Dra. Nancy C. Alonso Pérez
 Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología. Av. Industria Militar 1057, Lomas de Sotelo, C.P. 11200, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México.

Dirección electrónica: any21oct@hotmail.com

una infección rara refleja la efectividad del sistema inmune humano cuando está intacto. Esto se ve respaldado por el hallazgo de que casi todas las infecciones humanas debidas a los agentes de mucormicosis ocurren en pacientes inmunocomprometidos. Otros géneros menos comúnmente encontrados en infecciones humanas son *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*; *Cunninghamella*, *Absidia* (ahora reclasificada como *Lichthemia*), *Saksenaea* y *Apophysomyces*. Por otra parte, el hongo de la mucormicosis entra al cuerpo a través de la nasofaringe. Se puede inhalar a los pulmones o es posible que se extienda a los senos, la órbita y el cerebro. La aparición de mucormicosis depende de la inmunidad del huésped, pero los mecanismos de mayor susceptibilidad en ciertos huéspedes siguen siendo desconcertantes. Independientemente del sitio anatómico involucrado, los hallazgos histopatológicos característicos incluyen angioinvasión con infarto de tejido posterior y necrosis que conduce a la destrucción del tejido.⁵⁻⁸

Los recién nacidos, en especial los nacidos prematuramente, pueden estar en riesgo. Es posible que se hayan producido incidentes inusuales de mucormicosis neonatal cuando los pacientes estuvieron expuestos a superficies contaminadas, como vendajes, depresores de lengua utilizados como férulas para brazos o cables de monitor cardíaco.⁹

Una vez que se sospecha mucormicosis, es vital obtener tejido para el cultivo (ver Biopsia y características histológicas ¿donde?, dar referencia). Sin embargo, aislar hongos del tejido infectado suele ser difícil, y el análisis de hisopos nasales y de esputo rara vez es útil.¹⁰

Los reportes de casos en niños a nivel mundial son escasos,¹¹ en México, Corzo y colaboradores¹² recabaron los casos informados entre 1982 y 2016 asociados a diabetes mellitus y encontraron una mortalidad de 51%, también documentaron que la mucormicosis rinocerebral es la más frecuente en un 70%.

El motivo de la presentación de este caso es alertar a la comunidad médica acerca de la importancia de una sospecha diagnóstica temprana que pueda incidir en un mejor pronóstico de un problema con elevada letalidad.

Caso clínico

Exponemos el caso de un preescolar de dos años y seis meses de edad, con el antecedente de una cardiopatía congénita tipo tetralogía de Fallot, el cual ingresó para cirugía de corrección total. En laboratorio se encontró: leucocitos totales: 6 520/ μ l, eritrocitos totales: 5 990 000/ μ l, hematocrito 52.1%, TP: 16.3 segundos, TTP: 30.0 segundos, glucosa: 73 mg/dL, urea: 36 mg/dL; nitrógeno ureico (BUN): 16.8 mg/dL, creatinina sérica: 0.3 mg/dL.

Padecimiento actual: se le realizó corrección total de la tetralogía de Fallot bajo anestesia general balanceada, con apoyo de bomba extracorpórea con un tiempo total de anestesia de seis horas (08:15 a 14:15), con tiempo de cirugía de cuatro horas (10:00 a 14:00). Se ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) para vigilancia del postoperatorio inmediato, extubado, se documentó una glucemia sanguínea de 153 mg/dL, se dedujo que esta cifra es secundaria a la respuesta metabólica por la cirugía, por lo que no se le dio

manejo en ese momento; 48 horas después de la cirugía se observó una cifra de glucosa en 294 mg/dL, por lo que se indicó insulina rápida en bolo intravenoso en dosis única; se hizo una gasometría venosa de control que reportó un pH de 7.24 con un HCO_3^- 12 meq/litro, sin embargo las hiperglucemias persistieron en días posteriores llegando a documentarse cifras de glucosas >500 mg/dL (cuadro 1). Tuvo una respuesta tórpida que evolucionó a choque séptico, se le dio apoyo con ventilación mecánica y antibioticoterapia. Diez días después de su ingreso a la UTI se detectó una lesión ulcerosa necrótica en el ala derecha de la nariz, por lo que se interconsultó con el Servicio de Otorrinolaringología, donde se realizó biopsia de dicha área hasta el cornete nasal derecho, la necrosis se hizo más notoria rápidamente, a las 48 horas ésta se había extendido (fotografías 1 y 2).

Fotografías 1 y 2.

Se observa necrosis septal y parte del labio superior secundario al daño por mucormicosis



Cuadro 1.
Resultados de estudios de Laboratorio

| Fecha: | 04/06/19 | 05/06/19 | 06/06/19 | 07/06/19 | 08/06/19 | 09/06/19 | 10/06/19 |
|------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Glucosa sérica (mg/dL) | 153 | 69 | 136 | 288 | 282 | | 327 |
| Gasometría | | | | | | | |
| Vespertina | | | | | | | |
| Glucosa | 148 | 70 | 155 | 152 | 178 | >500 | |
| pH | 7.24 | 7.26 | 7.24 | 7.25 | 7.6 | 7.35 | |
| HCO ₃ (meq/litro) | 18 | 16 | 12 | 15.3 | 25 | 25 | |
| Gasometría nocturna | 148 | 70 | 155 | | | | |
| Glucosa | | | 294 | | 428 | | |
| pH | | | 7.26 | | 7.37 | | |
| HCO ₃ (meq/litro) | | | 12.1 | | 26 | | |
| Fecha: | 11/06/19 | 12/06/19 | 13/06/19 | 14/06/19 | 15/06/19 | 16/06/19 | 17/06/19 |
| Glucosa sérica (mg/dL) | 47 | 346 | 302 | 253 | 143 | 202 | 247 |
| Gasometría | | | | | | | |
| Vespertina | | | | | | | |
| Glucosa | 251 | 358 | 245 | | | | |
| pH | 7.2 | | | | | | |
| HCO ₃ (meq/litro) | 28.9 | | | | | | |
| Gasometría nocturna | | | | | | | |
| Glucosa | 265 | | | | | 223 | |
| pH | | | | | | | |
| HCO ₃ (meq/litro) | | | | | | | |
| Fecha: | 18/06/19 | 19/06/19 | 20/06/19 | 21/06/19 | 22/06/19 | | |
| Glucosa sérica (mg/dL) | 292 | 146 | 215 | 152 | 110 | | |
| Gasometría | | | | | | | |
| Vespertina | | | | | | | |
| Glucosa | 187 | 227 | 261 | 132 | 82 | | |
| pH | | | | | | | |
| HCO ₃ (meq/litro) | | | | | | | |
| Gasometría nocturna | | | | | | | |
| Glucosa | | >500 | 253 | | | | |
| pH | | 7.56 | | | | | |
| HCO ₃ (meq/litro) | | 16.1 | | | | | |

En la biopsia se reportaron estructuras subepiteliales de tipo hifas y esporas, compatibles con mucormicosis. Se realizó tomografía de senos paranasales y macizo facial, el cual reportó hallazgos compatibles con mucormicosis, con afección a la pirámide nasal, septum nasal, extensión a senos maxilares, cornetes inferiores y mucosa de orofaringe; también se le hizo una resonancia magnética cerebral en la que se documentaron datos de cerebritis por posible mucormicosis con infiltración de la órbita derecha. El Servicio de Otorrinolaringología informó a los padres sobre el diagnóstico, tratamientos a seguir y pronóstico, con lo cual se decidió manejo médico, difiriendo el tratamiento quirúrgico. Debido a lo anterior se interconsultó al Servicio de Infectología Pediátrica y se instauró tratamiento médico con anfotericina B y posaconazol. A su vez, del Servicio de Infectología Pediátrica se interconsultó al Servicio de Endocrinología Pediátrica por el cuadro clínico y por los antecedentes de cursar con hiperglucemias, se inició manejo con insulina por los criterios de que presentaba diabetes mellitus específica. Sin embargo, el paciente falleció 48 horas posteriores a su diagnóstico e inicio del tratamiento.

Discusión

En los pacientes inmunocomprometidos hay alteraciones en el sistema inmunológico tanto a nivel celular como humoral, lo cual hay disminución de la actividad fagocítica de los neutrófilos e incapacidad para la opsonización, además los organismos *Rhizopus* tienen una enzima, la cetona reductasa, que les permite prosperar en ambientes ácidos (cetona) y niveles altos de glucosa, como en los pacientes con cetoacidosis diabética. El suero sanguíneo de individuos sanos inhibe el crecimiento de *Rhizopus*, mientras que el suero sanguíneo de personas con cetoacidosis diabética estimula su crecimiento. La mucormicosis rino-orbital-cerebral y pulmonar se adquiere por inhalación de esporas. En individuos sanos, los cilios transportan estas esporas a la faringe y se eliminan a través del tracto gastrointestinal. En personas susceptibles, como en el caso que reportamos, por su problema cardíaco de fondo más el uso de membrana extracorpórea que predispone a hipoxia, la detección de diabetes la hizo un huésped propio para el crecimiento de este hongo, la infección generalmente comienza en los cornetes nasales o los alvéolos. Los hongos invaden la lámina elástica interna de las arterias y posteriormente las venas y los vasos linfáticos. Esta angioinvasión produce trombosis, isquemia, infartos y necrosis de los tejidos adyacentes, esto favorece la acidosis, inhibe la actividad de los macrófagos y altera los mecanismos de defensa del ya alterado huésped, promoviendo más su crecimiento y diseminación hematológica.¹³

La incidencia de mucormicosis es difícil de estimar ya que no es una enfermedad que se deba reportar de forma obligada, su riesgo de presentación varía ampliamente en diferentes poblaciones. Una revisión de 929 casos de mucormicosis entre los años de 1940 a 2003 señaló que la diabetes mellitus era el factor de riesgo más común, se encontró en 36% de los casos, seguido de tumores malignos hematológicos (17%) y trasplante de órganos sólidos o células hematopoyéticas (12%).¹⁴ La presentación clínica más común de la mucormicosis es la rinoinfección cerebral

orbitaria, que comienza con la inhalación de esporas en los senos paranasales de un huésped susceptible. La hiperglucemia, generalmente con una acidosis metabólica asociada, es la condición subyacente más común. En una revisión de 179 casos de mucormicosis rino-orbital-cerebral se encontró que 126 (70%) de estos pacientes tenían diabetes mellitus y la mayoría cursaba con cetoacidosis al momento de la presentación, lo mismo se documentó en un trabajo de Nucci y colaboradores.^{15,16}

Existen informes poco frecuentes de mucormicosis rino-orbital-cerebral, sobre todo en niños, en ausencia de factores de riesgo aparentes. La infección generalmente se presenta como sinusitis aguda con fiebre, congestión nasal, secreción nasal purulenta, dolor de cabeza y dolor sinusal. Todos los senos se involucran y se extiende a estructuras contiguas, como el paladar, la órbita y el cerebro, es común que evolucione rápidamente en el transcurso de pocos días, como en este caso.

La biopsia de las lesiones necróticas de sitios pulmonares, rinocerebrales y mucocutáneos es apropiada para obtener muestras para microscopía y cultivos. La sensibilidad es mejor con la tinción de tejidos que con el cultivo, pero la recolección de tejido para estudios es crítica para el diagnóstico, como en nuestro caso en el que la biopsia documentó el diagnóstico. La tinción de hematoxilina y eosina (H-E) ayuda a visualizar las hifas de *Mucor*, mientras que la tinción de plata de metanina de Grocott (GMS) y la de ácido peryódico de Schiff (PAS) ayudan a demarcar elementos fúngicos en los tejidos. Sin embargo, las manchas de GMS pueden no revelar clamidosporas de hongos *Mucor*. Los hallazgos microscópicos directos de elementos hifales en muestras de biopsia de tejido son importantes para el diagnóstico de mucormicosis.

El material de biopsia se puede examinar con hidróxido de potasio (KOH), H-E y tinción de GMS. Otra tinción útil es el violeta cresílico, que tiñe las paredes de los hongos *Mucor* en rojo ladrillo mientras colorea otros hongos de púrpura o azul. Tras el examen microscópico, los hongos del orden Mucorales se caracterizan por hifas aseptadas, que varían en ancho hasta 50 μm . Estas hifas son anchas y se ramifican desde el tronco de la hifa principal, a menudo tienen un ángulo de 90°. La identificación de la mayoría de los Zygomycetes se logra observando la morfología de los esporangios, como la presencia o ausencia de las columelas y apófisis, la disposición y el número de esporangiosporas, así como la ausencia o presencia de rizoides. Las hifas fúngicas de las especies de *Mucor* a menudo se pueden diferenciar de otros hongos, como las especies de *Aspergillus* y *Fusarium*. Las hifas de las especies de *Mucor* son aseptadas o pauciseptadas, son anchas y gruesas (6-25 μm de ancho), tienen bordes no paralelos y poseen elementos fúngicos de forma irregular con un ángulo agudo relativamente poco frecuente y ramificaciones no aleatorias.¹⁷

Por otra parte, la exploración por tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son valiosas para delinear el alcance de la enfermedad para la mayoría de las formas de mucormicosis. Estas dos modalidades de imagen también son útiles para planificar el desbridamiento quirúrgico cuando sea necesario. Específicamente en el caso que presentamos, que es la mucormicosis rinocerebral, se puede observar opacificación de los senos, destrucción

ósea y osteomielitis. En algunos pacientes las imágenes pueden revelar cambios mínimos incluso cuando existe una destrucción tisular extensa.¹⁸

Conclusión

Se han observado cuadros clínicos de cetoacidosis diabética después de cirugías de trasplantes, principalmente de riñón;¹⁹ en nuestro caso el paciente presentó esta complicación posterior a la cirugía de corrección de la tetralogía de Fallot, la cual de forma retrospectiva se asoció a la hipoperfusión que tuvo por el uso de bomba extracorpórea, lo que provocó una falla en la secreción de insulina por parte del páncreas, así como de una respuesta neuroendocrina al

estrés, lo que condicionó una resistencia a la insulina y aumento de la producción hepática de glucosa, mediada por cortisol. La falta de sospecha diagnóstica de cursar con una diabetes mellitus como una complicación postoperatoria contribuyó al desenlace, ya que por esta causa no se sospechó que la lesión que presentó al inicio en el ala derecha de la nariz podría corresponder a mucormicosis, ya que en esencia el paciente no tenía alteraciones inmunológicas ni alteraciones metabólicas en la glucosa y otras enfermedades coadyuvantes de tipo hematológicas, que finalmente inciden en un desenlace fatal.²⁰

Financiamiento: ninguno

Conflicto de intereses: ninguno

Referencias

- Richardson, M., Koukila, K.P. y Shankland, G., "Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, and other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses", en P.R. Murray, E.J. Baron, J.H. Jorgensen, M.A. Pfaller y R.H. Tenover (eds.), *Manual of clinical microbiology*, 9ª ed., Washington, American Society of Microbiology, 2007.
- Sugar, A., "Agents of mucormycosis and related species", en G.L. Mandell, J.E. Bennett y R. Dolin (eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 7ª ed., Filadelfia, Churchill Livingstone, 2009, p. 259.
- Wiedermann, B.L., "Zygomycosis", en R.D. Feigin, J.D. Cherry, G.J. Demmler-Harrison y S.L. Kaplan (eds.), *Textbook of pediatric infectious diseases*, 6ª ed., Filadelfia, Saunders, 2009.
- Brettholz, A.M. y Mccauley, S.O., "Mucormycosis: early identification of a deadly fungus", *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 2018, 35 (4): 257-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1043454218763092>.
- Hammer, M.M., Madan, R. y Hatabu, H., "Pulmonary mucormycosis: radiologic features at presentation and over time", *AJR American Journal of Roentgenology*, 2018, 210 (4): 742-747. Disponible en: <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18792>.
- Frater, L.J., Hall, S.G. y Procop, W.G., "Histologic features of Zygomycosis", *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2001, 125 (3): 375-378.
- Garbino, J., Myers, C., Ambrosioni, J. y Gummy, P.F., "Report of a successful treatment of pulmonary *Cunninghamella bertholletiae* infection with liposomal amphotericin and posaconazole in a child with GVHD and review of the literature", *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2010; 32 (2): 85-7. DOI:10.1097/MPH.0b013e3181c2bdce.
- Rüping, M.J., Heinz, J.W., Kindo, J.A., Rickerts, V., Lass, F.C., Beisel, C., Herbrecht, R. et al., "Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, 65 (2): 296-302. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkp430>.
- Robertson, A.F., Joshi, V.V., Ellison, D.A. y Cedars, J.C., "Zygomycosis in neonates", *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16 (8): 812-815 [Medline].
- Skiada, A., Lass-Floerl, C., Climb, N., Ibrahim, A., Roidides, E. y Petrikos, G., "Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis", *Med Mycol*, 2018, 56 (suppl.1): 93-101 [Medline].
- Otto, W.R., Pahud, B.A. y Yin, D.E., "Pediatrics mucormycosis: a 10 year systematic review of reported cases and a review of the literature", *Journal of Pediatric Infectious Diseases Society*, 2019, 8 (4): 342-350.
- Corzo, L.D., Chora, H.L., Rodríguez, Z.A. y Walsh, T.J., "Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in México: epidemiology, diagnosis and outcomes of reported cases", *Med Mycol*, 2018, 56 (1): 29-43.
- Erica, L., Teng, M. y Limper, H.A., "Pulmonary mucormycosis clinical features and outcomes infection", *Pulmonary and Critical Care Medicine*, 2017, 45 (4): 443-448.
- Ajith Kumar, A.K. y Vikas, G., "Rhino-orbital cerebral mucormycosis", *Last Update*, 2020.
- Rahal, E.M., Moreno, V.M. y Villa, N.J., "Mucormicosis rino-órbito-cerebral: experiencia de doce años", *Rev Otorrin Cir Cabeza Cuello*, 2008, 68: 27-34.
- Nucci, M., Engelhardt, M. y Hamed, K., "Mucormycosis in South América: a review of 143 reported cases", *Review Mycoses*, 2019, 62 (9): 730-738.
- Frater, L.J., Hall, S.G. y Gary, W., "Histology features of zygomycosis", *Archives of Pathology Laboratory Medicine*, 2001, 125 (3): 375-378.
- Hammer, M.M., Madan, R. y Hatabu, H., "Pulmonary mucormycosis: radiologic features at presentation and over time", *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210 (4):742-747 [Medline].
- Xiaoping, L., Haixia, R., Mingjiang, L., Liang, Z., Bo, Y. y Weidong, Z., "Case report pulmonary mucormycosis after heart-kidney transplantation treated with VATS lobectomy: a case report", *Int J Clin Exp Med*, 2018, 11 (11):12790-12795. Disponible en: www.ijcem.com.
- Valdez de la Torre, E., Martínez, B.M. y Morayta, R.A., "Mucormicosis 'rinoorbitaria' en niños con inmunosupresión. Serie de tres casos y revisión de la literatura", *Rev Latin Infect Pediatr*, 2020, 33 (1): 49-56.