



# Mucormicosis rinocerebral fulminante. Reporte de caso clínico<sup>§</sup>

Margarita Martínez-Arias,\* Alejandro Bonifaz†

**Palabras clave:**

Mucormicosis,  
cetoacidosis  
diabética,  
rinocerebral,  
*Rhizopus* sp.

**Key words:**

*Mucormycosis,*  
*diabetic ketoacidosis,*  
*rhinocerebral,*  
*Rhizopus* sp.

\* Jefe de Residentes  
de Patología  
Clínica-UMAE,  
Hospital de  
Cardiología, Centro  
Médico Nacional Siglo  
XXI, México, DF.

† Jefe del Laboratorio  
de Micología, Servicio  
de Dermatología  
del Hospital General  
de México OD,  
México, DF.

§ Caso clínico  
presentado en la Sesión  
Académica Mensual  
de la Asociación  
Mexicana de Patología  
Clínica, A.C., el día  
jueves 27 de noviembre  
en el Auditorio de la  
Academia Mexicana de  
Cirugía, Bloque B de la  
Academia Nacional de  
Medicina. Coordinada  
por la Dra. Rosa María  
García Escamilla,  
Presidente de la  
Asociación Mexicana  
de Patología Clínica,  
A.C., (romaescamilla@  
gmail.com)

Recibido:  
15/12/2014  
Aceptado:  
19/02/2015

## RESUMEN

La mucormicosis es una micosis aguda causada por hongos oportunistas pertenecientes al orden de los mucorales. Se presenta de forma predisponente en pacientes con diabetes mellitus. Se reporta el caso de una mujer de 62 años de edad, diabética descontrolada, quien se presentó con un cuadro de cetoacidosis con la presencia de mucormicosis rinoorbitocerebral con afección cutánea en la cara y la región palatina. Los cultivos micológicos resultaron en *Rhizopus* sp.; sin embargo, por la rápida evolución de la patología y a pesar de iniciar el tratamiento adecuado, no se logró el control metabólico y la paciente falleció por falla orgánica múltiple, así como por choque séptico.

## ABSTRACT

*Mucormycosis is an acute mycoses caused by an opportunistic fungus belonging to the Mucorale order. There is a predisposition to it in patients with diabetes mellitus. The case of a 62-year-old female, uncontrolled diabetic, is reported, who presented with symptoms of ketoacidosis with rhino-orbital-cerebral mucormycosis with cutaneous involvement in the face and the palatal region. The mycological cultures resulted in *Rhizopus* sp. However, because of the rapid development of the disease and despite having initiated the appropriate therapy, no metabolic control was achieved and the patient died of multiple organ failure and septic shock.*

## INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una micosis aguda causada por hongos oportunistas pertenecientes al orden de los mucorales. Se presenta de forma predisponente en pacientes con diabetes mellitus, sobre todo en estados de descompensación o cetoacidóticos, así como también en pacientes con enfermedades hematológicas, siendo éstas el segundo factor de predisposición. La forma más común es la rinocerebral, la cual tiene un pronóstico desfavorable para el paciente por su rápida evolución. Se reporta el caso de una paciente con mucormicosis rinocefáral fulminante asociada a diabetes mellitus tipo 2 descompensada con afección al sistema nervioso central y falla orgánica múltiple.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 62 años, ama de casa, casada, originaria del estado de Guanajuato y residente del Distrito Federal, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de 22 años de evolución, con insuficiencia renal crónica

secundaria a nefropatía diabética en estadio II NFK. Fue traída por un familiar al Servicio de Urgencias del Hospital General de México, OD, en estado letárgico, con el antecedente de haber presentado dolores de cabeza muy fuertes que disminuían tras la administración de insulina. Se dio su ingreso por contar con cifras de glucemia de 556 mg/dL y estado cetoacidótico. En la exploración física, se encontró aumento de volumen en la hemicara izquierda, oclusión de la hendidura palpebral con tumoración hiperémica y aumento de temperatura; dolor a la palpación que se extendía hasta la cavidad oral en la región de los carrillos izquierdos; presencia de una úlcera en el paladar duro del lado derecho con necrosis central y región periférica eritematosa; edema facial periorbitario con parálisis del VII par craneal, aparentemente central. Exploración del conducto auditivo izquierdo con edema de la pared anterior e hiperemia de la membrana timpánica (figuras 1 y 2).

A las 24 horas de su ingreso, continuó un incremento importante del volumen en la hemicara izquierda y la región maxilar, así como

Correspondencia:  
Dra. Margarita  
Martínez Arias  
UMAE Hospital de  
Cardiología, Centro  
Médico Nacional  
Siglo XXI. IMSS.  
Av. Cuauhtémoc  
Núm. 330,  
Col. Doctores,  
Del. Cuauhtémoc,  
México, DF. 06720.  
Tel. 55 5627 6900,  
ext. 22051/22053  
E-mail:  
margarita\_arias@  
hotmail.com

aumento del dolor, por lo que se realizó interconsulta al Servicio de Otorrinolaringología, donde se llevó a cabo drenaje quirúrgico del absceso maxilar y se tomaron muestras para cultivos por parte del Servicio de Micología. Se inició terapia antibiótica.

Por parte del Servicio de Micología, se realizó examen directo con hidróxido de potasio (KOH) al 10%, en el cual se observaron hifas gruesas de características macrosifonadas, hialinas, cencíticas y dicotómicas. Así mismo, se realizaron



**Figura 1.** Aumento de volumen en región de hemicara izquierda y edema facial periorbitario.



**Figura 2.** Presencia de úlcera en el paladar duro del lado derecho, con necrosis central y región periférica eritematosa.

cultivos al pie de la cama de la paciente en número de tres, en medios de Sabouraud Dextrosa Agar, que a las 24 horas llenaron los medios de cultivo, identificándose morfológicamente como *Rhizopus* sp. (figuras 3 y 4).

Se inició tratamiento con anfotericina B desoxicolato a dosis de 0.75 mg/kg/peso, con dosis acumulada de 300 mg; sin embargo, no se observó mejoría; hubo deterioro de la función renal, así como de las funciones orgánicas, por lo que se decidió su intubación y colocación de catéter Mahurkar, sin mejoría. La paciente falleció a los cuatro días de su ingreso con choque séptico y falla orgánica múltiple.

## DISCUSIÓN

La mucormicosis es una patología que cursa de forma aguda; es una micosis causada por hongos oportunistas pertenecientes al subfilo *Mucoromycotina* del orden de los mucorales, siendo las especies más aisladas *Rhizopus oryzae*, *Mucor circinelloides* y *Lichtheimia corymbifera*. La mayoría de los mucorales se aíslan con frecuencia del suelo, materia orgánica en descomposición y, sobre todo, pan de trigo y centeno. Ocupan el cuarto lugar dentro de los



**Figura 3.**

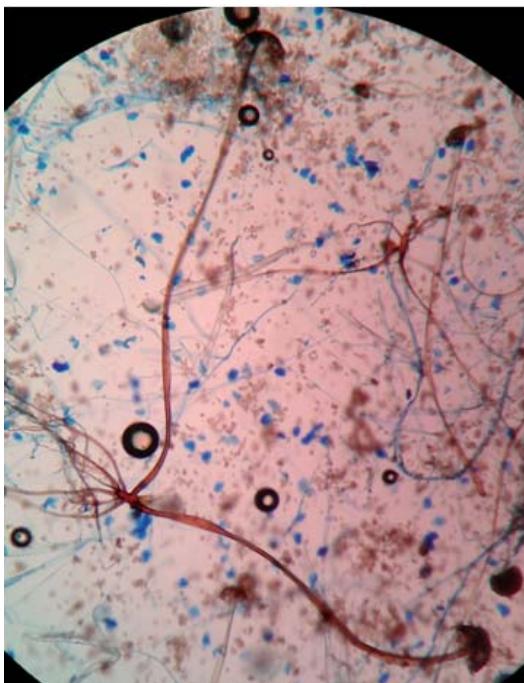
Cultivo de medio Sabouraud Dextrosa Agar.

hongos concomitantes más frecuentes en el aire, lo que explica su vía de entrada por inhalación de esporas en los casos rinoorbitocerebrales y pulmonares.<sup>1,2</sup>

En el paciente inmunocompetente, por lo general no causan patología, ya que estos hongos presentan una baja virulencia; sin embargo, debido a que es un padecimiento oportunista, se asocia a diversos factores predisponentes, siendo el más importante en nuestro medio la diabetes mellitus tipo 1 y 2 descompensada.<sup>3,4</sup>

Una característica de la mucormicosis es su capacidad angioinvasiva. El infarto y la necrosis de los tejidos del huésped resultan de la invasión de la vasculatura por las hifas, por lo que el entorno de niveles altos de glucosa de los pacientes diabéticos no controlados los hace más susceptibles a la mucormicosis. El paciente diabético, al tener afecciones microvasculares *per se*, produce un factor copartícipe en la afección vascular de esta patología, lo que facilita la isquemia local y la infección; el tejido necrótico proporciona medios fértils para el crecimiento del hongo y también deteriora la función protectora de los leucocitos.<sup>5,6</sup>

Los mucorales poseen una enzima llamada cetona reductasa que les permite prosperar en un ambiente con exceso de glucosa y presencia de cuerpos cetónicos; es



**Figura 4.** Micromorfología: micelio macrosifonado grueso, cenocítico, no ramificado, con abundantes rizoides de los que se forma directamente el esporangio con esporangiosporas.

decir, en condiciones ácidas. El suero de los individuos con glucosa sérica dentro de parámetros normales inhibe el crecimiento de los mucorales, mientras que el suero de individuos en cetoacidosis diabética los estimula.<sup>7</sup>

La diabetes mellitus es un problema de salud a nivel mundial y, en particular en México, la incidencia, prevalencia y mortalidad están incrementándose a un ritmo acelerado; es la segunda causa de mortalidad a nivel nacional, con una prevalencia de 10.7% en mayores de 20 años que aumenta con la edad, pues después de los 50 años es superior a 20 de cada 100 individuos. Se reporta una incidencia de diabetes mellitus tipo 1 de 17.60% y diabetes mellitus tipo 2 de 391.07 personas por cada cien mil, lo que se refleja en un aumento en los casos de mucormicosis.<sup>8-10</sup>

El segundo factor predisponente en nuestro país son las enfermedades hematológicas, como las leucemias agudas de estirpe linfoide o mieloide. Otras causas predisponentes son los trasplantes de órganos sólidos o médula ósea, tratamientos con antibióticos de amplio espectro, corticoides, citostáticos o inmunosupresores, malnutrición, procesos linfoproliferativos malignos, pacientes dializados que reciben desferoxamina, etcétera (*cuadro I*).<sup>11</sup>

Existe otro factor estimulante que recientemente se ha estudiado en la literatura: el hierro libre en suero

#### Cuadro I. Factores predisponentes de mucormicosis.

##### Factores predisponentes

1. Metabólico
  - a. Cetoacidosis diabética
  - b. Diabetes no controlada
  - c. Acidosis metabólica crónica
2. Inmunosupresión
  - a. Neutropenia
  - b. Infección por VIH
  - c. Tratamiento con corticoides
  - d. Trasplante
3. Ruptura de piel o tejidos blandos
  - a. Quemaduras
  - b. Inoculación térmica
  - c. Heridas quirúrgicas
4. Otros
  - a. Desnutrición
  - b. Neonatos prematuros
  - c. Uso de drogas ilícitas

( $Fe^{2+}$ ). Los mucorales se han identificado como los únicos hongos capaces de almacenar el hierro en ferritina, ya que poseen una proteína llamada zygoferitina. En un estado de acidosis como en el que se encuentran los pacientes con cetoacidosis diabética, ocurre una disminución del pH por debajo de la constante de disociación ácida de la transferrina, lo que favorece el desacople de los iones de  $Fe^{2+}$  unidos a ésta y condiciona una mayor concentración de  $Fe^{2+}$  libre en suero, permitiendo mayor disponibilidad de hierro a éstos, que actúan como un coadyuvante para el transporte de los mucorales hacia el medio intracelular, incrementando su patogenicidad y crecimiento.<sup>12,13</sup>

Las manifestaciones clínicas precoces más frecuentes son el dolor facial, la proptosis y la oftalmoplejía, aunque también pueden aparecer otros signos y síntomas, como expectoración muco-sanguinolenta y/o fétida, cefalea nasofrontal, facial y ocular, disminución de la agudeza visual, tumoración y necrosis palatina y nasal.<sup>14</sup>

El diagnóstico de mucormicosis es complejo, ya que los hongos mucorales son flora habitual de las vías respiratorias y son contaminantes frecuentes en los cultivos. Sin embargo, se debe hacer el cultivo en repetidas ocasiones para evitar resultados falsos negativos. Para el diagnóstico, se requiere un alto índice de sospecha clínica; la realización de cultivos o biopsias de las lesiones demostrará la presencia de hifas características. Existen varias metodologías para la realización del diagnóstico de laboratorio; sin embargo, la rápida evolución de la patología nos obliga realizar un diagnóstico rápido y certero, ya que, además del control de la micosis, se requiere control de la patología de base, lo cual en pacientes diabéticos descompensados no es fácil. Llega a alcanzar una mortalidad de hasta 79%.<sup>15</sup>

El diagnóstico de laboratorio está basado en la identificación morfológica de los elementos micóticos y la recuperación de los mucorales en cultivos de especímenes obtenidos del sitio anatómico presuntamente comprometido. Las muestras pueden ser observadas después del tratamiento con KOH, la tinción con un abrillantador óptico (blanco de calcofluor) o con Gomori pirimetamina y plata.<sup>16</sup>

Al examen directo, observado al microscopio con KOH al 10-20%, se observan hifas macrosifonadas, cencíticas, hialinas, dicotómicas, considerándose imágenes patognomónicas.

Los cultivos en medios de Sabouraud Dextrosa Agar, Extracto de Levadura Agar y Papa Dextrosa Agar son los más utilizados; no se deben emplear medios de cultivo con antibiótico, ya que los mucorales son inhibidos por la ciclohexamida. El tiempo de crecimiento es de 3 a 5 días, pero, por lo general, en las primeras 24 horas se

observa crecimiento de colonias vellosas, algodonosas, blanco-grisáceas que llenan los tubos o cajas de Petri.

Otra de las estrategias que pueden ser de utilidad es la identificación directa de las especies de zigomicetos en muestras tisulares mediante técnicas de biología molecular basadas en la PCR. Con estas técnicas se amplifica el ADN fúngico de las biopsias, en donde la sensibilidad es del 60 al 95%.<sup>17</sup>

Se debe hacer todo lo posible para obtener biopsias tisulares para la histopatología y el cultivo. Desafortunadamente, esto es a menudo difícil en pacientes hematológicos con complicaciones dadas por trombocitopenia grave. Si la biopsia no es posible, todas las muestras disponibles, tales como esputo, deben utilizarse para el examen directo, así como para cultivo. En caso de sinusitis, se requieren biopsias del seno. La endoscopia de oído, nariz y garganta siempre se debe realizar y repetir con el fin de volver a evaluar la respuesta al tratamiento. En caso de afectación pulmonar, si el análisis de esputo es negativo, se deben realizar lavado bronco-alveolar o biopsias pulmonares (por endoscopia, tomografía computarizada guiada o quirúrgica) en función de los hallazgos radiológicos obtenidos por tomografía computarizada.<sup>18</sup>

El tratamiento debe iniciar lo más rápido posible con el fin de evitar complicaciones y disminuir la mortalidad; sin embargo, no se cuenta con la facilidad de detección de antígeno circulante como en la aspergilosis, y aún no se ha estandarizado la PCR para su detección.

En nuestra paciente, los múltiples factores predisponentes pudieron ser la causa del curso fulminante de la mucormicosis, así como la dificultad para el control de la patología de base de la paciente, tanto su control glucémico como las complicaciones propias de la diabetes.

## REFERENCIAS

1. Bonifaz A. Mucormicosis y entomoftoromicosis (zigomicosis). Cap. 28. En: Micología médica básica. 4.<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill; 2012, pp. 399-415.
2. Bonifaz A, Barrón T, Collazo-Jaloma J. Zigomicosis (mucormicosis) cutánea en paciente con leucemia. *Actas Dermosifiliogr.* 2002; 93 (8): 514-517.
3. Bonifaz A, Macías B, Paredes-Farrera F, Arias P, Ponce RM, Araiza J. Palatal zygomycosis: experience of 21 cases. *Oral Dis.* 2008; 14: 569-574.
4. Idoko KE, Gomez I. Rhinocerebral mucormycosis in an inpatient with acquired immunodeficiency syndrome: a complication of therapy? *Infect Dis Clin Pract.* 2011; 19: 431-432.
5. Mahadevia P, Brandwein-Gensler M. Infectious diseases of the head and neck. In: Barnes L, ed. *Surgical Pathology of the Head and Neck*, vol. 3. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Informa Healthcare; 2009. pp. 1609-1715.
6. Khatiwada P, Giri A, Khatiwada P. Mucormycosis in diabetes mellitus. *Journal of Advances in Internal Medicine.* 2012; 01 (2): 73-75.
7. Gale GR, Welch AM. Studies of opportunistic fungi. *Am J Med Sci.* 1961; 241: 604-612.

8. SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2010.
9. SSA DGE Anuarios de Morbilidad 2011.
10. SSA. Programa Nacional de Salud 2007-2012, por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. México: SSA; 2007.
11. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 236-301.
12. Ibrahim AS, Spellberg B, Edwards J Jr. Iron acquisition: a novel prospective on mucormycosis: pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21 (6): 620-625.
13. Carrillo-Esper R, Elizondo-Argueta S, Vicuña-González RM. Mucormicosis renal aislada. *Gac Med Mex.* 2006; 142 (6): 511-514.
14. Magri CJ, Piscopo T. Rhinocerebral mucormycosis complicated by diabetes insipidus; a case report and literature review. *Infect Dis Clin Pract.* 2010; 18: 56-61.
15. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005; 41 (5): 634-653.
16. Lass-Flörl C. Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15 (Suppl 5): 60-65.
17. Kasai M, Harrington SM, Francesconi A, Petraitis V, Petraitiene R, Beveridge MG et al. Detection of a molecular biomarker for zygomycetes by quantitative PCR assays of plasma, bronchoalveolar lavage, and lung tissue in a rabbit model of experimental pulmonary zygomycosis. *J Clin Microbiol.* 2008; 46: 3690-3702.
18. Skiada A et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3<sup>rd</sup> European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica.* 2013; 98 (4): 492-504.