

Mucormicosis Rinocerebral asociado a Cetoacidosis diabética

SHANTAL HIDALGO O.^{1A}, JANITZA NORIN M.^{1A}, PABLO NAVARRO G.¹,
JAIME CRUZ F.¹

Rhinocerebral Mucormycosis associated to diabetic ketoacidosis

Abstract

Mucormycosis is an infrequent fungal infection. This infection is difficult to diagnose and treat and has a high morbidity and mortality and affects immunocompromised patients, especially those patients with decompensated diabetes mellitus.

We report the case of a 60 years old diabetic patient with poor metabolic control who was admitted for diabetic ketoacidosis and days later presented right periorbital swelling and pain, is diagnosed of mucormycosis and is successfully treated with amphotericin B and surgery.

Key words: mucormycosis, Amphotericin B, Diabetic Ketoacidosis

1. Servicio de Medicina Hospital Regional de Talca. Talca, Chile

a. Alumno de Medicina. Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule. Talca, Chile

Correspondencia

Jaime Cruz Fuentes

Dirección: Avenida 7 de Abril #72, Lontué

Teléfono: +56 9 93735391

E-mail: jcrzufuentes@gmail.com

Introducción

La mucormicosis es una infección micótica producida por hongos de la orden Mucorales, perteneciente a la clase Zygomycetes. Los géneros que causan la mayoría de mucormicosis son: *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia*, *Cunninghamella*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces* y *Saksenaia*.¹

La mucormicosis es una infección infrecuente, pero con una incidencia en aumento en los últimos 20 años. En Estados Unidos se reportan una incidencia de 1,7 casos por millón de habitantes al año,^{2,3} con una mortalidad que varía entre 25 y 70% incluso con terapia antifúngica.⁴ Se distribuye mundialmente, se encuentra mayoritariamente en tierra, materia orgánica en descomposición y recintos hospitalarios,^{5,6} se adquiere por inhalación de esporas; en forma percutánea por trauma directo (hay reportes de esto ocurrido luego de tsunamis, tornados o terremotos), y por comida contaminada, aunque

es infrecuente.^{4,7} En individuos inmunocompetentes es muy rara, debido al bajo potencial de virulencia, sin embargo, en individuos inmunodeprimidos o con alteraciones de las barreras defensivas como aquellos con granulocitopenia, diabetes mellitus mal controlada, desnutrición, discrasias sanguíneas, traumas penetrantes, tratamiento con corticoides, trasplantes y quemaduras extensas, la situación cambia y puede generar infecciones mayores que incluso pueden ser mortales.⁴⁻⁹

La infección puede comprometer diferentes partes del organismo, clasificándose según localización en rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada.^{2,4,10}

La presentación más común es la rinocerebral, que afecta inicialmente la nariz y senos paranasales, pudiendo progresar a órbita y cerebro. En los pacientes trasplantados o con neoplasias hematológicas es más frecuente el compromiso pulmonar.⁷

La mucormicosis produce una necrosis tisular de progresión rápida, debida a la invasión de vasos sanguíneos y su subsecuente trombosis.⁴ Las esporas son angioinvasoras, uniéndose al colágeno IV y a la laminina extracelular endotelial y genera daño directo a endotelio arterial por endocitosis, luego afecta a venas y linfáticos, produciendo trombosis con infarto, necrosis hemorrágica y diseminación, por extensión directa a lo largo de los vasos lesionados.⁴ Al examen histopatológico, se pueden apreciar hifas no septadas en ángulos rectos dentro de los vasos.⁹

La complejidad de esta infección, radica en la baja incidencia, presentación clínica variable y evolución, que en pacientes inmunodeprimidos es, por lo general, mortal. A causa de lo anterior, presentaremos un caso de mucormicosis rinocerebral diagnosticada y tratada en forma exitosa en el Hospital Regional de Talca en un paciente que ingresa por cetoacidosis diabética.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino de 60 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus en tratamiento con insulina NPH 30 U en la mañana y 20 U en la noche, con mal control metabólico (HbA1c: 13,3%) que fue derivado al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por cuadro de 3 días de evolución de vómitos, dolor abdominal y anorexia. A su ingreso se constató hipertenso y taquicárdico, dentro de los exámenes de laboratorio de urgencia destaca glicemia de 549 mg/dl, acidosis metabólica y cetonemia (+++), por lo que se inicia tratamiento de cetoacidosis diabética en unidad de paciente crítico con hidratación parenteral y bomba de infusión continua de insulina cristalina.

Al tercer día de hospitalización presentó aumento de volumen periorbitario derecho asociado a dolor, eritema, calor, quemosis, anisocoria y limitación de movimientos oculares, sin alteración de la agudeza visual, se planteó el diagnóstico de celulitis periorbitaria derecha,

por lo que, se inicia tratamiento antibiótico empírico sin respuesta a tratamiento en 4 días, por lo que se sospecha mucormicosis y se inicia tratamiento con Anfotericina B.

Se solicitaron exámenes de imagen y evaluación por otorrinolaringología y oftalmología. En la tomografía axial computada de cerebro y senos paranasales, se evidencia aumento de volumen y densidad en partes blandas periorbitarias derechas y compromiso inflamatorio etmoido-maxilar bilateral, compatible con sobreinfección fúngica (figuras 1 y 2).

El equipo de otorrinolaringología sugirió agregar terapia antibiótica (ceftriaxona + metronidazol), y decidió llevar al paciente a pabellón para obtener biopsia de la lesión. En pabellón se realizó maxilectomía medial y esfenoidectomía derecha (resección parcial por gran extensión hasta órbita y fosa pterigomaxilar), tomándose muestra para biopsia y cultivo de mucosa nasal.

La biopsia obtenida, informa hallazgos morfológicos compatibles con mucormicosis. Mientras que el cultivo de secreción nasal fue positivo para *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* multi-sensibles, mostrando a su vez, abundante cantidad de hifas hialinas no septadas, por lo que se inicia tratamiento antibiótico con ceftazidima y clindamicina. Dada la imposibilidad de extraer completamente la lesión, se sugiere, mantener Anfotericina B por 4 semanas post-cirugía.

Con el tratamiento indicado disminuyó la sintomatología y se trasladó al servicio de medicina, donde completó su tratamiento antibiótico sin presentar progresión de la enfermedad corroborado por tomografía axial computada y resonancia nuclear magnética 1 mes después de la cirugía.

En la reevaluación por servicios de oftalmología y otorrinolaringología, se observa atrofia ocular derecha con amaurosis. Se realiza retiro de tejido de cicatrización de senos paranasales, pero no se realiza enucleación de ojo afectado. El paciente presentó mejoría de su estado ba-

sal, se ajustó el tratamiento de su diabetes mellitus y se dio de alta con control ambulatorio.

Discusión

El cuadro de mucormicosis es infrecuente en la práctica clínica, pero relevante debido a la alta morbilidad y mortalidad asociada, en especial en pacientes inmunodeprimidos.¹¹

Nuestro paciente presenta el factor de riesgo más frecuente para el desarrollo de mucormicosis, que es el mal control metabólico de una diabetes mellitus tipo 2, específicamente cursando por una complicación, la cetoacidosis diabética, la que al generar un medio ácido favorece la acción de la acetona reductasa que se encuentra en estos hongos, facilitando su crecimiento en medios ácidos.^{5,12,13} Además, la cetoacidosis produce disminución de afinidad de la transferrina por el hierro debido a glicosilación, aumentando la disponibilidad de hierro sérico, favoreciendo la viabilidad de crecimiento y reproducción de especies fúngicas.⁵ El diagnóstico temprano de la mucormicosis es trascendental, debido a la alta morbilidad y mortalidad asociada. Existe evidencia que señala la estrecha asociación entre el diagnóstico, el inicio precoz del tratamiento y la atenuación tanto de la angio-invasión, como de las lesiones e invasiones tisulares (principalmente en la vía respiratoria); con la consiguiente mejora de la condición infecciosa aguda y el aumento en la sobrevida.¹⁰ Para lograr el diagnóstico es importante su sospecha temprana, a partir de los factores de riesgo y manifestaciones clínicas. En el caso de la mucormicosis rinocerebral, la que desarrolló nuestro paciente; en su fase temprana, puede presentar dolor sinusal, congestión nasal, fiebre, edema de tejidos blandos y cefalea.^{2,4} Nuestro paciente presentó, principalmente, edema de tejidos blandos. La enfermedad puede progresar y lesionar órbitas hasta causar ceguera y finalmente afectar al sistema nervioso central con compromiso de conciencia, lesión de nervios craneanos y absceso cerebral.⁴ En nuestro paciente comprometió la

órbita de ojo derecho, pero no manifestó signos de compromiso encefálico.

Existen diversas herramientas que pueden ser de utilidad a la hora de hacer el diagnóstico de mucormicosis, sin embargo, no existe un gold standard, pese a esto, es de especial importancia seguir ciertas recomendaciones, como el realizar una tomografía computarizada, la cual es indicada en todos los pacientes diabéticos con dolor facial, sinusitis, proptosis y amaurosis,¹⁴ ya que, puede evidenciar las lesiones a nivel de senos paranasales y se ha demostrado que puede diagnosticar mucormicosis antes del inicio de los síntomas.^{10,15}

Es de utilidad solicitar microscopía directa de muestras clínicas para observar hifas, tanto septadas como pauci septadas (14) y también solicitar cultivo con agar glucosa Sabourand a 37°C.¹⁰

Respecto al tratamiento, se recomienda un manejo multidisciplinario, que incluya en primera instancia, la eliminación de los factores predisponentes, luego un manejo quirúrgico con debridamiento de tejido necrótico en forma temprana, acompañado de tratamiento antifúngico.⁷ Se considera como antifúngico de elección la Anfotericina B liposomal a dosis de 5 mg/Kg/día,⁷ por disponibilidad, en nuestro centro se utilizó Anfotericina B deoxicolato, con resultado exitoso y sin complicaciones.

Se ha usado el posaconazol vía oral para continuar el tratamiento después de la anfotericina B, aunque usado por vía endovenosa permite usarlo como tratamiento de primera línea. Actualmente, el Isavuconazol que es un profármaco con amplio espectro antifúngico in vitro e in vivo contra especies mucorales fue recientemente aprobado por la FDA especialmente en aquellos pacientes que no toleran la terapia inicial con anfotericina. Tiene la ventaja de ser de formulación oral, con larga vida media, sin interacción alimentaria ni nefrotoxicidad.¹⁶

El uso de citoquinas como terapia adyuvante, la quelación del hierro y el uso de cámaras hiperbáricas, son terapias que, por la fisiopato-

logía de la micosis, pudieran tener éxito, sin embargo, aún no hay suficiente experiencia ni estudios que las respalden por completo.⁷

En síntesis, la mucormicosis es una infección poco frecuente con alta morbilidad y mortalidad que afecta con predilección a personas inmunodeprimidas, sin un gold standard diagnóstico, por lo que es un desafío diagnóstico que requiere alta sospecha para realizar el estudio pertinente con tomografía axial computada en pacientes con síntomas sugerentes y factores de riesgo como el caso que presentamos, para así, poder instaurar un tratamiento médico-quirúrgico temprano y mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

Referencias

1. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Gaustad P, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 (12): 1859-67
2. Bonifaz A, Tirado-Sanchez A, Calderon L, Ponce R. Cutaneous Mucormycosis: Mycological, Clinical and Therapeutic Aspects. *Curr Fungal Infect Rep.* 2015; 9(4): 229-37
3. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh T, et al. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(Suppl 1): S23-34
4. Binder U, Maurer E, Lass-Frorl C. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(Suppl 6): 60-66
5. Chiramberro S, De Andrés B, Castiglioni G, Melamed M, Arrozpide L, Ardizzoli K. Carta clínica: Mucormicosis rinocerebral. *Piel.* 2014; 29(6): 395-396
6. Maturana J, Machuca M, Feijóo M, Cerda E, Gundelach J. Mucormicosis rinocerebral: diagnóstico y manejo médico-quirúrgico precoz con evolución favorable. Presentación de un caso. *REMS.* 2010; 6(1): 25
7. Miceli M, Kauffman C. Treatment Options for mucomycosis. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2015; 7: 142-154
8. Moraru R, Grossman M. Palatal necrosis in an AIDS Patient. A case of mucormycosis. *Cutis* 2000; 66(1): 15-8
9. Waizel-Haiat S, Cohn-Zurita F, Vargas-Aguayo A, Ramírez-Aceves R, Vivar-Acevedo E. Mucormicosis rinocerebral invasora crónica. *Cir y Ciruj.* 2003; 71(2):145-149
10. Walsh T, Skiada A, Cornely O, Roilides E, Ibrahim A, Petrikkos G, et al. Development of new strategies for early diagnosis of mucormycosis from bench to bedside. *Mycoses.* 2014; 57 (Suppl 3): 2-7
11. Katragkou A, Walsh TJ, Roilides E. Why is mucormycosis more difficult to cure than more common mycoses? *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (Supple 6): 74-81
12. Chavez J, Cabrera J, Trujillo Y, Leon M. Rhinocerebral mucormycosis associated with agranulocytosis and diabetes mellitus: a case report. *Revista Archivo Médico de Camagüey.* 2012; 16(1): 83-90
13. Abramson E, Wilson D, Arky R. Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1967; 66(4): 735-42
14. Cornely O, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll A, Lagrou K, Petrikkos G, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(Suppl 3): 5-26
15. Pyrgos V, Shoham S, Walsh TJ. Pulmonary Zygomycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(2): 111 - 120.
16. Peixoto D, Gagne L, Hammond S, Gilmore E, Joyce A, et al. Isavuconazole Treatment of a Patient with disseminated mucormycosis. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(3): 1016-1019

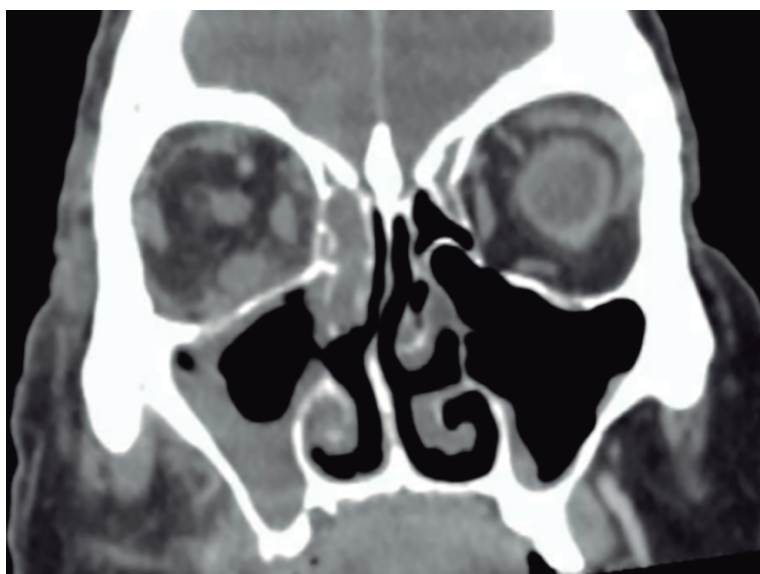
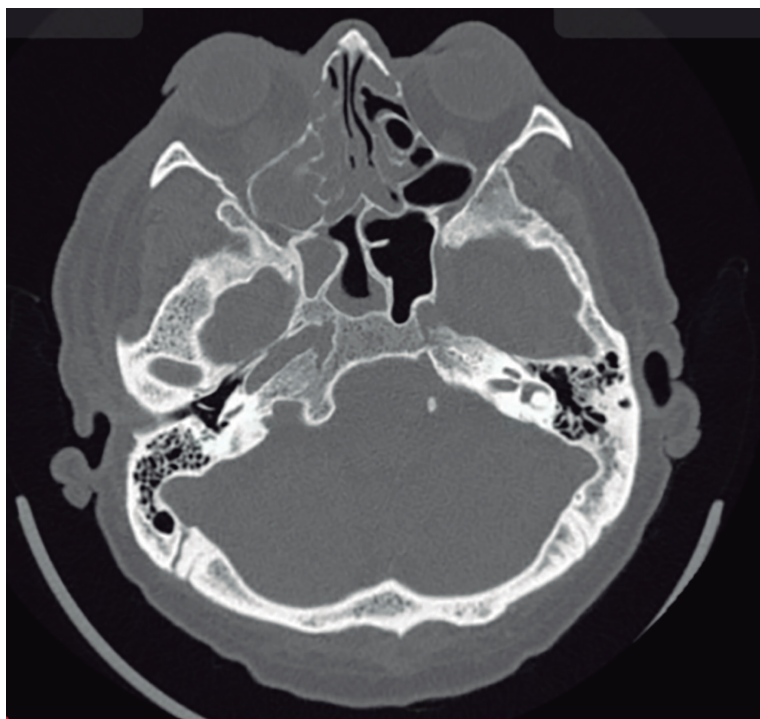


Figura 1 y 2: Tomografía axial computada de cerebro y senos paranasales, con evidencia aumento de volumen y densidad en partes blandas periorbitarias derechas y compromiso inflamatorio etmoido-maxilar bilateral, compatible con sobreinfección fúngica sugerente de mucormicosis