

## Notas clínicas

### DIABETES MELLITUS AND RHINO-CEREBRAL MUCORMYCOSIS: AN ASSOCIATION WITH UNFAVORABLE PROGNOSIS

Fungi from the Zygomycetes family can cause many types of human infections, mostly in predisposed hosts such as patients with diabetes mellitus. Various clinical forms of human infections have been described: pulmonary, gastrointestinal, cutaneous, renal, central nervous system and rhino-cerebral. The latter is the most frequent form and is caused by *Rhizopus oryzae* in 90% of cases. The key therapeutic measure is aggressive and early surgical debridement together with high-dose intravenous amphotericin B. Despite this therapy the prognosis is poor with a mortality rate of 25-50%. We present a case of rhino-cerebral mucormycosis in a diabetic patient showing a rapidly progressive course.

**Key words:** Diabetes mellitus. Rhino-cerebral mucormycosis. Zygomycetes. *Rhizopus oryzae*.

## Diabetes mellitus y mucormicosis rinocerebral: una asociación de mal pronóstico

GUILLERMO ALONSO, DIEGO FERNÁNDEZ GARCÍA, REBECA REYES GARCÍA Y MANUEL MUÑOZ TORRES

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital San Cecilio. Granada. España.*

Las infecciones por hongos de la familia de los zigomicetos pueden causar diversos tipos de infecciones en el ser humano, en la mayoría de los casos con condiciones subyacentes que predisponen a ellas, como la diabetes mellitus. Se han descrito varias formas clínicas de infección en humanos: pulmonar, gastrointestinal, cutánea, renal, encefálica y rinocerebral. Esta última es la variante más frecuente, causada por *Rhizopus oryzae* en el 90% de los casos. La clave del tratamiento es el desbridamiento quirúrgico precoz y agresivo, junto con altas dosis de amfotericina B intravenosa. A pesar de este tratamiento, el pronóstico es desfavorable y la mortalidad es de un 25-50%. Se presenta un caso clínico que ilustra el curso rápidamente progresivo de una mucormicosis rinocerebral en una paciente diabética.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. Mucormicosis rinocerebral. Zigomicetos. *Rhizopus oryzae*.

### CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 57 años con antecedentes de hipertensión arterial esencial, hipercolesterolemia y diabetes mellitus tipo 2 de 8 años de evolución, con control metabólico inadecuado aunque sin complicaciones microvasculares o macrovasculares detectadas. Su tratamiento de base era ramipril, atorvastatina y glimepirida. Ingresó por urgencias con cuadro febril, secreción nasal purulenta, cefalea, obnubilación y lesión cutánea incipiente en región maxilar superior izquierda de 4 días de evolución, que fue tratada con amoxicilina-clavulánico en forma ambulatoria por sospecha de sinusitis aguda. Ante la mala evolución del cuadro, se decidió su hospitalización. En el ingreso, las lesiones eran de aspecto necrosado, con marcado deterioro de la paciente (fig. 1). Las exploraciones complementarias mostraron leucocitosis con neutrofilia (22.500/ml; el 78% polimorfonucleares), hiperglucemia (270 mg/dl) y ausencia de cetoadicidosis. La radiografía craneal evidenció ocupación de senos paranasales maxilares (fig. 2). Posteriormente se programó una tomografía computarizada craneal, que no se pudo realizar debido al grave estado de la paciente. Se efectuó exploración endoscópica nasal con toma de muestras de lesiones mucosas de aspecto purulento-necrótico. En el examen microscópico tras tinción con metenamina-plata, se evidenció la presencia de abundantes hifas de *Mucor* sp (fig. 3), con invasión intravascular y

Correspondencia: Dr. G. Alonso.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital San Cecilio.  
Avda. Doctor Olóriz, 16. 18012 Granada. España.  
Correo electrónico: galonso2@yahoo.com.ar

Manuscrito recibido el 16-6-2005; aceptado para su publicación el 7-11-2005.



Fig. 1. Lesiones cutáneas necrosadas en la región maxilar superior, labio superior y párpado inferior izquierdos.

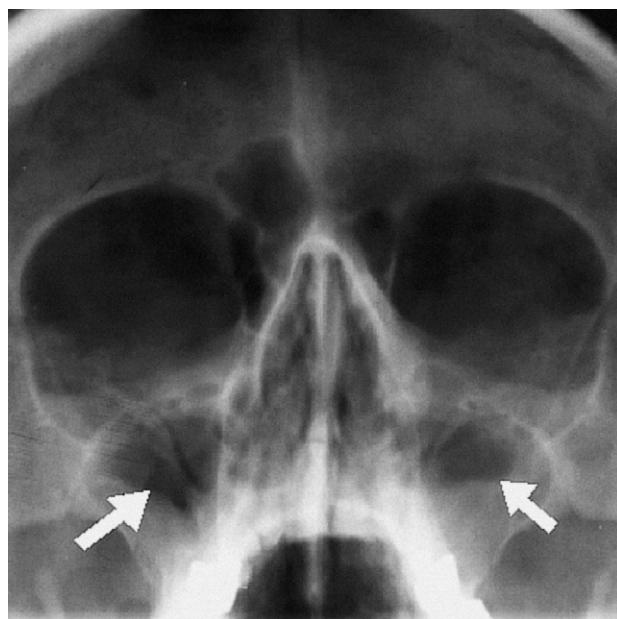


Fig. 2. Radiografía con evidencia de ocupación de senos paranasales maxilares, de predominio izquierdo.

necrosis tisular extensa. Con el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral se inició tratamiento con amfotericina B liposomal intravenosa (1 mg/kg/día) y se realizó un desbridamiento quirúrgico amplio de las lesiones necróticas cutáneas y de mucosa nasal y paranasal. El cuadro evolucionó rápidamente en forma desfavorable, con progresión de la necrosis y deterioro neurológico, hasta el coma y el fallecimiento de la paciente 7 días después del comienzo de los síntomas.

## DISCUSIÓN

Los zigomicetos son una clase de hongos ubicuos en la naturaleza y los seres humanos están amplia-

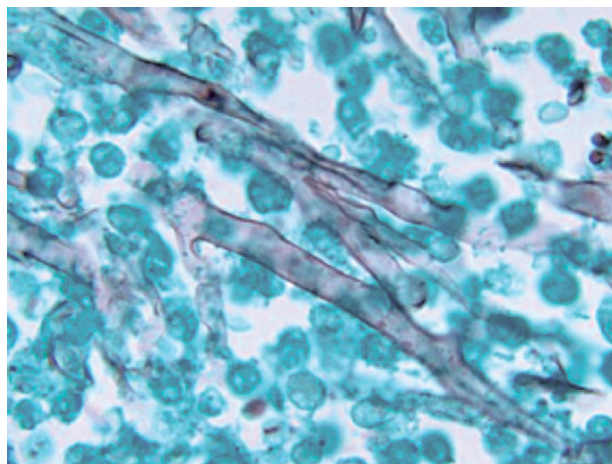


Fig. 3. Presencia de abundantes hifas de *Mucor* sp. en muestras de mucosa nasal. Tinción metenamina-plata.

mente expuestos a ellos en actividades diarias. Pueden causar diversos tipos de infecciones en el ser humano, en la mayoría de los casos con condiciones subyacentes que predisponen a ellas, tales como la diabetes mellitus, la corticoterapia, la acidosis metabólica, las neoplasias hematológicas, el trasplante de órganos sólidos, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el tratamiento con desferroxamina, las quemaduras y el consumo de drogas por vía intravenosa<sup>1-8</sup>. Existe cierta controversia acerca de la terminología aplicada en este tipo de infecciones. Clásicamente, se la ha denominado mucormicosis; sin embargo, algunos especialistas en micología prefieren el término zigomicosis, ya que otras especies de esta clase de hongos además de *Mucor* sp. pueden producir infecciones. Los géneros más frecuentemente implicados son *Rhizopus*, *Absidia*, *Cunninghamella*, *Rhizomucor*, *Syncephalastrum* y *Mucor*.

La mucormicosis se caracteriza por infarto y necrosis de los tejidos blandos como resultado de la invasión vascular por las hifas, que generalmente sigue una progresión rápida. Los organismos del género *Rhizopus* poseen una enzima, una cetona reductasa, que les permite desarrollarse en medios de elevada concentración de glucosa y pH ácido, hecho relevante en la fisiopatología de esta infección en pacientes diabéticos.

Se han descrito varias formas clínicas de infección en humanos: pulmonar, gastrointestinal, cutánea, renal, encefálica y rinocerebral. Esta última es la variante más frecuente, y la causa *Rhizopus oryzae* en el 90% de los casos<sup>9</sup>. Se inicia como consecuencia de la inhalación de esporas a los senos paranasales en un huésped susceptible. La hiperglucemia, habitualmente asociada a cetoacidosis, es la condición de predisposición más comúnmente asociada a mucormicosis rinocerebral, aunque se ha publicado casos infrecuentes sin aparentes factores predisponentes<sup>10</sup>. La infección

usualmente se presenta como una sinusitis aguda con fiebre, secreción nasal purulenta y dolor. Todos los senos paranasales suelen estar comprometidos y la diseminación a estructuras vecinas ocurre con rapidez, y se afectan el paladar, las órbitas y el cerebro. La diseminación hematológica es infrecuente, salvo en pacientes neutropénicos y con neoplasias hematológicas. Con la progresión de la infección se evidencia edema periorbital, proptosis, necrosis del paladar, destrucción de los cornetes y las paredes de los senos, y cianosis y necrosis de tejidos blandos faciales, y en los casos más graves se llega a ceguera, coma y muerte.

Se debe considerar el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral en pacientes con condiciones de alto riesgo que presenten hallazgos clínicos indicativos de sinusitis. La evaluación endoscópica de los senos paranasales debe ser realizada con rapidez para visualizar signos de necrosis y tomar muestras para estudio microbiológico. Los especímenes deben ser tratados con coloraciones de metenamina-plata y flúor-calcio para evidenciar las características hifas. Sin embargo, la ausencia de hifas no descarta una mucormicosis, especialmente si el cuadro clínico es altamente indicativo de dicha condición.

La clave del tratamiento de la mucormicosis es el desbridamiento quirúrgico precoz y agresivo, que debe ser efectuado tan pronto como se considere altamente probable el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral. La cirugía es habitualmente amplia y desfigurante y puede requerir la resección del paladar, los cartílagos nasales y parte del contenido orbital e intracraneal. La terapia coadyuvante con amfotericina B intravenosa (1-1,5 mg/kg/día) debe iniciarse precozmente, especialmente en formulación liposomal (menor nefrotoxicidad)<sup>11,12</sup>. El oxígeno hiperbárico y la oclusión carotídea han sido utilizados en algunos casos, pero sus beneficios no están claramente establecidos<sup>13,14</sup>.

A pesar del tratamiento agresivo, el pronóstico de la mucormicosis rinocerebral es desfavorable. La mortalidad varía entre el 25 y el 50%, con un mejor pronóstico en las infecciones limitadas a los senos paranasales<sup>15</sup>. El curso es especialmente desfavorable en los casos con compromiso cerebral, seno cavernoso o carótidas. En una revisión de 208 casos, los factores asociados con mayor mortalidad fueron el diagnóstico tardío, la presencia de hemiparesia/hemiplejía, compromiso bilateral de los senos, leucemia, enfermedad renal y tratamiento con desferroxamina<sup>16</sup>.

El caso presentado ilustra el curso rápidamente progresivo de una mucormicosis rinocerebral en una paciente cuyo factor predisponente era una diabetes de larga evolución. El pronóstico desfavorable de estos

casos resalta la necesidad de un alto índice de sospecha clínica que favorezca una intervención terapéutica precoz y agresiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh V, Gupta A, Singh P, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2004;80:670-4.
2. Droll A, Kunz F, Passweg JR, Michot M. Cerebral mucormycosis in a patient with myelodysplastic syndrome taking corticosteroids. *Br J Haematol*. 2004;126:441.
3. Yasui H, Adachi Y, Ishii Y, Kato Y, Imai K. Mucormycosis as an etiology of cerebral hemorrhage in patients with chronic neutrophilic leukemia. *Am J Med*. 2003;115:674-6.
4. Ladurner R, Brandacher G, Steurer W, Schneeberger S, Bosmuller C, Freund, et al. Lessons to be learned from a complicated case of rhino-cerebral mucormycosis in a renal allograft recipient. *Transpl Int*. 2003;16:885-9.
5. Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW. Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: Report of an international registry. *Am J Kidney Dis*. 1991;18:660-5.
6. McNulty JS. Rhinocerebral mucormycosis: Predisposing factors. *Laryngoscope*. 1982;92:1140-6.
7. Nagy-Agren SE, Chu P, Smith GJ, Waskin HA, Altice FL. Zygomycosis and HIV infection: Report of three cases and review. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;10:441-7.
8. Cocanour CS, Miller-Crotchet P, Reed RL 2d, Johnson PC, Fischer RP. Mucormycosis in trauma patients. *J Trauma*. 1992;32:12-7.
9. Talmi YP, Goldschmied-Reouven A, Bakon M, Barshack I, Wolf M, et al. Rhino-orbital and rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:22-31.
10. Sharma RR, Pawar SJ, Delmendo A, Lad SD, Athale SD. Fatal rhino-orbital-cerebral mucormycosis in an apparently normal host: case report and literature review. *J Clin Neurosci*. 2001;8:583-6.
11. Strasser MD, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. *Arch Intern Med*. 1996;156:2262-8.
12. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, Kusne S, Anaissie EJ, Graybill Jr, et al. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:460-7.
13. Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, et al. Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis*. 1988;10:551-8.
14. Shah PD, Peters KR, Reuman PD. Recovery from rhinocerebral mucormycosis with carotid artery occlusion: A pediatric case and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:68-75.
15. Weprin BE, Hall WA, Goodman J, Adams GL. Long-term survival in rhinocerebral mucormycosis. Case report. *J Neurosurg*. 1998;88:570-7.
16. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol*. 1994;39:3-9.