



COMUNICACIÓN BREVE

Mucormicosis rinocerebral: a propósito de ocho casos

Raquel Artal*, Beatriz Ágreda, Eduardo Serrano, José I. Alfonso y Héctor Vallés

Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», Zaragoza, España

Recibido el 22 de septiembre de 2009; aceptado el 14 de enero de 2010
Disponibile en Internet el 6 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Mucormicosis;
Cetoacidosis
diabética;
Anfotericina B

KEYWORDS

Mucormycosis;
Diabetic ketoacidosis;
Amphotericin B

Resumen

La mucormicosis es una afección grave, por lo general de curso agudo y frecuentemente mortal, que se presenta en su versión más agresiva en huéspedes debilitados, generalmente por inmunosupresión o con cetoacidosis diabética.

Como otorrinolaringólogos, debemos diagnosticarla lo más temprano posible, instaurar tratamiento precózmemente con anfotericina B y efectuar una maniobra quirúrgica, con la finalidad de obtener márgenes libres de infección.

Es poco frecuente y conocida, lo que contribuye a un retraso en su diagnóstico, aunque debemos tenerla presente debido al gran aumento de población con factores de riesgo.

Presentamos ocho casos vistos en nuestro hospital en los últimos años (1997–2007). Cuatro eran del sexo femenino y otros cuatro del masculino, con edades comprendidas entre 36–86 años. La edad media de presentación era de 57 años y todos presentaban algún factor predisponente. El tratamiento llevado a cabo fue el de la enfermedad de base, la terapia antifúngica sistémica y la cirugía.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Rhinocerebral mucormycosis: Report on eight cases

Abstract

Mucormycosis is a serious condition, usually acute and often fatal, It presents in its most aggressive form in debilitated hosts, usually with diabetic ketoacidosis or immunosuppression.

As otolaryngologists, we must diagnose it as early as possible, establish early treatment with amphotericin B and perform a surgical manoeuvre to obtain infection-free margins. It is rare and largely unknown, contributing to delayed diagnosis. It should be borne in mind due to the great increase of population with risk factors.

We report eight cases seen in our hospital in recent years (1997–2007). Four were female and four male, aged between 36 and 86 years. The mean age at diagnosis was 57 and all

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquelartal@hotmail.com (R. Artal).

had a predisposing factor. The treatment carried out was that of the underlying disease, systemic antifungal therapy and surgery.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La mucormicosis es una infección aguda causada por hongos aerobios saprófitos y oportunistas de la clase Zygomycetes y del orden mucorales¹. Por lo general, no son patógenos para un huésped inmunocompetente, pero cuando se presentan en un huésped inmunocomprometido puede ser fatal y de rápida progresión.

Estos organismos se encuentran en la tierra y suelos húmedos con alto contenido en nitrógeno, en materia en descomposición, desperdicios vegetales, estiércol, frutas y en alimentos con almidón¹⁻⁴.

Se presenta en pacientes con cetoacidosis diabética o estado inmunodeprimido por neoplasias malignas hematológicas (leucemias, linfomas), trasplantes, neutropenias prolongadas, quimioterapia, altas dosis de esteroides, sida, quemaduras, etc.¹⁻⁷

Estos pacientes presentan alteraciones en el sistema inmunológico tanto a nivel celular como humoral, apareciendo disminución de la actividad fagocítica de los neutrófilos e incapacidad para la opsonización^{2,5}. Además, el ambiente ácido y rico en glucosa de la cetoacidosis favorece su crecimiento.

En cuanto a la patogenia, los microorganismos pueden penetrar por varias vías. La más frecuente es la respiratoria, en la que las esporas que se encuentran libres en el aire se implantan en la mucosa nasal, siendo lugares de inicio los senos etmoidales, fosas nasales, tabique y paladar^{1,3,5,6,9}. Otras vías menos importantes serían la vía oral, conjuntival o por traumas en heridas abiertas, catéteres, etc.

El hongo invade la lámina elástica interna de las arterias y posteriormente venas y vasos linfáticos. Esta angioinvasión produce trombosis, isquemia, infartos y necrosis de los tejidos adyacentes favoreciendo la acidosis, inhibiendo la efectividad de los macrófagos y alterando los mecanismos de defensa del ya alterado huésped, promoviendo aún más su crecimiento y favoreciendo su diseminación hematológica¹⁻⁹.

Encontramos diferentes formas clínicas, siendo la más frecuente la rinocerebral. Comienza con afectación de senos paranasales, mucosa nasal y paladar extendiéndose a la región orbitaria y periorbitaria^{3,5,6}. Una vez afectada la órbita se aprecia el síndrome del apex orbitario con: oftalmoplejía, ptosis palpebral, midriasis, hipo o hiperestesia en la distribución de la primera rama del V par y disfunción del nervio óptico. Desde allí, se disemina a seno cavernoso produciendo trombosis de este, afectando meninges y tejido cerebral y por último coma y muerte^{2,6}.

La forma pulmonar se inicia por inhalación de esporas de bronquios y alvéolos. La cutánea se relaciona con antecedentes de trauma, herida o quemadura, siendo la forma más benigna. Otras formas son la gastrointestinal y la sistémica por diseminación hematológica^{3,5-7}.

La presentación clínica es por lo general de inicio unilateral, extendiéndose rápidamente a tejidos contiguos, puede incluir disminución de la sensibilidad en paladar,

obstrucción nasal, edema periorbitario, necrosis del paladar y del tabique nasal, rinorrea, epistaxis, ptosis palpebral, proptosis, oftalmoplejía, fiebre, afectación de pares craneales (III, IV, V, VI, VII) y cuando se presentan alteraciones de las funciones mentales superiores y del estado de alerta, se asume su extensión cerebral (figs. 1 y 2).

Debemos llevar a cabo un rápido diagnóstico para instaurar de forma precoz un tratamiento.

En la rinoscopia anterior, se observan unos cornetes pálidos e isquémicos, apareciendo tardíamente úlceras necróticas y escaras. Con el fibroendoscopio se puede apreciar estas lesiones (fig. 3) y tomar biopsias para su cultivo y estudio anatómo-patológico¹⁻⁷.



Figura 1 Fase Inicial y fase tardía de la mucormicosis.



Figura 2 Hematoma y necrosis a nivel de paladar duro.

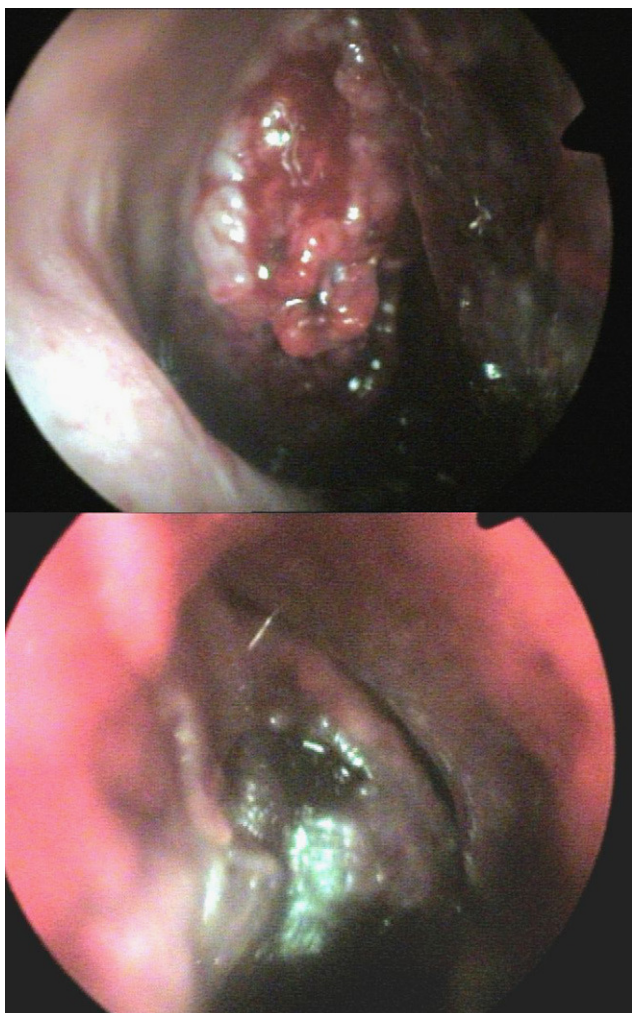


Figura 3 Necrosis de tabique y cornetes de ambas fosas nasales.

La TC de cráneo y senos paranasales nos informará de la localización y extensión. Mientras que la RNM nos confirma la afectación de vasos (carótida, seno cavernoso), meninges o cerebro³.

El diagnóstico de certeza es anatomopatológico y microbiológico¹⁻⁷. En el cultivo, las colonias suelen ser filamentosas, con coloración pardo-negruzca y con crecimiento exuberante en dos o tres días. Las hifas suelen ser grandes, anchas y ramificadas, no septadas y en ángulo recto. En la anatomía-patológica se evidencia la presencia de zigomycetes en los tejidos biopsiados produciendo invasión vascular.

El diagnóstico diferencial de la afectación nasal debe hacerse con¹:

- Granuloma de la línea media, Rinoscleroma, Sífilis, TBC, Tumores nasosinuales y orbitarios.

En cuanto a la afectación ocular y la cefalea, debemos descartar³:

- Arteritis de la temporal, celulitis de tipo orbitario, trombosis del seno cavernoso y sinusitis por pseudomona.

El principal diagnóstico diferencial de la forma cutánea debe hacerse con el ectima gangrenoso⁵.

No existe un protocolo de tratamiento mundialmente aceptado, pero a pesar de ello este se basa en 3 pilares fundamentales: el tratamiento de la enfermedad de base, la terapia antifúngica sistémica y la cirugía.

Material y métodos

Presentamos ocho casos de mucormicosis recogidos en nuestro hospital de 1997 a 2007. Cuatro eran del sexo femenino y otros 4 del sexo masculino, con edades comprendidas entre 36–86 años. La edad media de presentación era de 57 años y todos ellos presentaban algún factor o factores predisponentes, siendo los principales: las neoplasias hematológicas (21%), la quimioterapia (21%), cetoacidosis diabética (21%), trasplantes hepáticos (15%), neutropenias prolongadas (15%) y SIDA (7%).

De los 8 casos, solo uno (12,5%) tuvo una forma de presentación sistémica con importante lesión renal que posteriormente presentó afectación rinocerebral. Los otros 7 (87,5%) debutaron con la forma clínica rinocerebral.

En todos los pacientes se realizó una exploración física a nivel ORL completa. Los síntomas y signos más frecuentes encontrados fueron disminución de la sensibilidad del paladar, obstrucción nasal, celulitis y edema periorbitario, necrosis del paladar, perforación del tabique, dolor y adormecimiento de la cara, rinorrea purulenta y epistaxis, ptosis palpebral y diplopia, fiebre, afectación de pares craneales (III,IV,V,VI,VII), cefalea y afectación del estado general [tabla 1](#).

Con el propósito de establecer la extensión y profundidad de las lesiones se efectuó una tomografía axial computarizada de senos paranasales.

Revisamos en cada paciente el grado de ocupación sinusal en la TC utilizando la clasificación de Lund y Mackay⁸.

En ésta, valoramos todos los senos de cada lado en función de su ocupación (0=no ocupado, 1=ocupación parcial y 2=ocupación total) y el complejo ostiomeatal (0=no ocupado y 2=ocupación total). Cada paciente presentó una puntuación entre 0–24 puntos, que clasificamos en

grado I (puntuación de 1–8), grado II (puntuación de 9–16) y grado III (puntuación de 17–24) (fig. 4).

Los cultivos en medios para hongos fueron positivos en los 8 casos, siendo al más frecuente el *Rhizopus*. En todos los pacientes, los estudios anatomopatológicos de paladar

| Síntomas y signos | Num. pacientes | Porcentaje (%) |
|----------------------------------|----------------|----------------|
| Disminución sensibilidad paladar | 5 | 71,4 |
| Obstrucción nasal | 7 | 100 |
| Celulitis/ edema periorbitario | 4 | 57,1 |
| Necrosis del paladar | 6 | 85,7 |
| Perforación del tabique | 1 | 14,3 |
| Dolor facial | 5 | 71,4 |
| Secreción purulenta | 6 | 85,7 |
| Epistaxis | 6 | 85,7 |
| Diplopia/ ptosis palpebral | 5 | 71,4 |
| Fiebre | 7 | 100 |
| Afectación de pares craneales | 5 | 71,4 |
| Cefalea | 5 | 71,4 |
| Afectación del estado general | 7 | 100 |

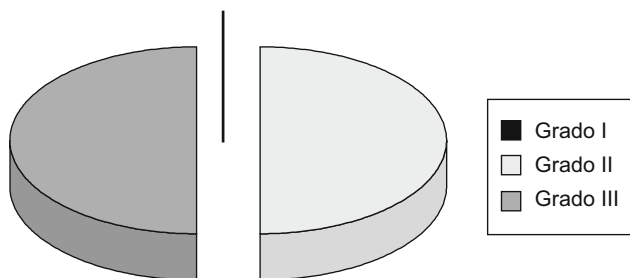


Figura 4 Resultados en la estadificación de la tomografía computerizada. Grado III (senos ocupados con una puntuación según estadificación de Lund y Mackay de 17–24): 50%. Grado II (una puntuación de 9–16): 50%. Grado I (una puntuación de 1–8): 0%.

y estructuras de fosa nasal mostraron: trombosis vascular, isquemia y necrosis además de las hifas características.

El antifúngico de elección fue el complejo lipídico de la anfotericina B que se aplicó en el 100% de los casos, a dosis de 5 mg/kg/día, 14 días. En 2 ocasiones se inició el tratamiento con anfotericina B clásica, pero resultó nefrotóxica por lo que fue suspendida.

El desbridamiento y limpieza endoscópica se desestimó en los pacientes con neoplasia hematológica debido a su precario estatus hematológico y se llevó a cabo en 4 (50%). Estos 4 presentaban en la TC inicial una ocupación unilateral, encontrándose 4 de ellos en grado II (tabla 2).

La exéresis total fue imposible en 2 de ellos debido a la gran extensión de las lesiones. En los otros 2 (25%), mediante cirugía endoscópica, se pudieron obtener márgenes de resección libres de infección.

La exanteriorización orbitaria se practicó en un caso (12,5%) y en 2 de ellos intervino el servicio de neurocirugía (25%).

Los agentes estimuladores de neutrófilos se usaron en 3 de ellos (37,5%) y el oxígeno hiperbárico en ninguno.

De los 8 pacientes un 75% fallecieron dada la rápida evolución y estado avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Un 25% todavía vive, con un seguimiento de 37 meses el primero y 26 meses el segundo.

Discusión

En 1855, Kurchenmeister⁵ presenta el primer caso de mucormicosis en un paciente con cáncer de pulmón. Posteriormente, en 1885 Paltauf⁵ crea el término de mucormicosis y describe el primer caso de presentación rinocerebral. En la actualidad continúa siendo una enfermedad rara, pero conveniente reconocer en fase inicial para instaurar un tratamiento precoz.

La primera medida terapéutica consistirá en corregir el estado de hiperglucemia, cetoacidosis y interrumpir las drogas inmunosupresoras.

El fármaco de elección es la anfotericina B (complejo lipídico), que presenta mayor eficacia y resulta menos nefrotóxica que la anfotericina tradicional^{10–13}.

Se trata de un compuesto fungistático con 2 lípidos, que se une al ergosterol de la pared celular del hongo, provocando problemas de permeabilidad, daño oxidativo y lisis celular.

En la literatura no existe consenso sobre la dosis total y el tiempo de administración.

| Paciente | Edad | Sexo | Forma | Lado | Ocupación senos L-M | Tto medico | Cirugía | Evol. |
|----------|------|------|------------|------|---------------------|--------------|-------------|--------|
| 1 | 62 | V | rinocereb | IZQ | 11 | anfotericina | endoscópica | Vive |
| 2 | 47 | M | rinocereb | BIL | 22 | anfotericina | desestimada | Exitus |
| 3 | 54 | V | rinocereb | IZQ | 11 | anfotericina | endoscópica | Exitus |
| 4 | 44 | V | Rino/sisté | BIL | 19 | anfotericina | desestimada | Exitus |
| 5 | 86 | M | rinocereb | DER | 11 | anfotericina | endoscópica | Vive |
| 6 | 70 | V | rinocereb | BIL | 24 | anfotericina | desestimada | Exitus |
| 7 | 36 | M | rinocereb | BIL | 21 | anfotericina | desestimada | Exitus |
| 8 | 57 | M | rinocereb | IZQ | 11 | anfotericina | endoscópica | Exitus |

En ocasiones el uso de factores estimulantes de colonias de neutrófilos ayuda a la mejor restitución de la inmunidad celular¹¹.

La cirugía para el desbridamiento de las lesiones necróticas resulta una excelente terapia asociada a la anfotericina B⁹⁻¹³. La cirugía endoscópica es una excelente arma de las lesiones iniciales endonasales. En nuestra revisión un 25% todavía viven, gracias a un diagnóstico precoz y a una rápida instauración de ambas.

La exéresis orbitaria se podrá realizar en aquellas situaciones con gran afectación ocular, ceguera y oftalmoplejía^{1,3,7}.

Algunos autores utilizan como tratamiento complementario el oxígeno hiperbárico, el cual disminuye la hipoxia tisular y la acidosis^{12,13}. Sus resultados evidencian un mayor porcentaje de curaciones con respecto a quienes recibieron solo anfotericina y cirugía.

Nosotros consideramos que el diagnóstico precoz, la instauración de anfotericina B (complejo lipídico) y el desbridamiento quirúrgico de las lesiones necróticas cuando es viable, resulta de vital importancia para una evolución favorable. Si en la TC cerebral no se aprecian lesiones entonces valoraremos la posibilidad de cirugías más agresivas con el fin de erradicar la enfermedad.

El pronóstico continúa siendo nefasto y la enfermedad suele ser mortal cuando existe afectación cerebral.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Serra A, Monterde L, Romano D, Verdini N. Mucormicosis rinosinusal- orbitaria. *Rev SMIBA*. 2005;1:1-8.
2. Marín H, Monroy D, Rodríguez M, Caretta S. Síndrome del ápex orbitario causado por mucormicosis orbitocerebral crónica e indolente: reporte de dos casos. *An ORL Mex*. 2005;50.
3. Godoy J. Mucormicosis rino-orbitocerebral. *Rev Clínica las Condes*. 1999;10:1-5.
4. García P, Constanza M, Guzman A, León P, Arredondo A. Diagnóstico rápido de dos casos de mucormicosis. *Rev Chil Infectol Santiago*. 2001;18:1-7.
5. Romero J, Bonifaz A, Sánchez C, Lagunas A. Mucormicosis Rinocerebral. Reporte de doce casos. *Revista del hospital general de México*. 2000;63:178-84.
6. Bodenstern N, Macintosh W. Clinical sings of orbital ischemia in Rhino-orbitocerebral Mucormicosis. *Laryngoscope*. 1993;103:1357-61.
7. Waizel S, Cohn F, Martin A, Ramírez R. Mucormicosis rinocerebral invasora crónica. *Cir Ciruj*. 2003;71:145-9.
8. Lund V, Mackay I. Stanging in rhinosonuitis. *Rhinology*. 1993;31:1834.
9. González A, Vidal Rivas J, Zárate A. Mucormicosis rinocerebral. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Cir Ciruj*. 1999;67:119-21.
10. Chávez A, Rahal M. Mucormicosis rinocerebral en un niño diabético. Tratamiento conservador. *Rev Chil Infect*. 2004;21:57-60.
11. Iñiguez R, Cevo J, Fonseca X. Terapéutica de apoyo en la mucormicosis. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2006;66:236-42.
12. Ferguson J, Mitchell J, Moon R, Camporesi E. Hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis*. 1998;10:551.
13. Pardalf J, Chocarro A. Comments of the treatment of rhinocerebral mucormicosis. *Acta Otorrinolaring Esp*. 1997;48:175-6.