la glucolisis es mayor en la sangre de pacientes con leucocitosis. Sin embargo, este fenómeno es independiente del tipo de leucocitos (linfocitos o polimorfonucleares) y la relación «glucemia/leucocitosis» es específica para cada individuo[7]. Por otro lado, se pensaba que el proceso de glucolisis era más rápido cuando la leucocitosis era a expensas de formas inmaduras. No obstante, al comparar muestras de sangre de individuos con leucemia con muestras de individuos sanos con similar cifra de leucocitos, se comprobó que el consumo de glucosa por las células leucémicas era menor que la quinta parte de las no leucémicas, excepto cuando la cifra de leucocitos superaba los 60.000/μl. Por tanto, la velocidad en el consumo de glucosa *in vitro* se relaciona más con el número de leucocitos que con la maduración o diferenciación celular[9].

Existen varias posibilidades para evitar el consumo de glucosa in vitro[10]. En primer lugar, se deben evitar altas temperaturas, así como el retraso en el análisis de la muestra. Se recomienda mantener la muestra a temperatura aproximada de 4 °C y minimizar el tiempo de transporte. Períodos superiores a 2 horas desde que se extrae la muestra hasta que es analizada se han asociado con una importante caída de glucemia[11]. En segundo lugar, se aconseja la centrifugación precoz de la muestra. Finalmente, para evitar este fenómeno, las muestras de sangre deberían recogerse en tubos que contengan inhibidores de la glucolisis, como fluoruro sódico u oxalato potásico. Sin embargo, estos compuestos pueden interferir con algunos métodos de laboratorio, por lo que están dejando de utilizarse.

La hipoglucemia por consumo de células sanguíneas debe sospecharse en caso de marcada leucocitosis por cualquier causa, hipoglucemia venosa sin síntomas de hipoglucemia y sin mejoría tras la administración de glucosa (ausencia de la triada de Whipple) o por un posible error en la recogida o procesamiento de la muestra.

Existen múltiples clasificaciones sobre las causas de hipoglucemia, sin embargo, pocas de ellas mencionan la causa descrita en este caso. Conocer y sospechar este fenómeno es conveniente para evitar falsos diagnósticos así como pruebas innecesarias.

Bibliografía

1. Field JB. Hypoglycemia: Definition, clinical presentations, classification, and laboratory tests. Endocrinol Metab Clin North Am. 1989;18:27–43.
2. Goodenow TJ, Malarkey WB. Leukocytosis and artifactual hypoglycemia. JAMA. 1977;237:1961–2.
3. Horwitz DL. Factitious and artifactual hypoglycaemia. Endocrinol Metabol Clin North Am. 1989;18:203–10.
4. Field JB, Williams HE. Artifactual hypoglycaemia associated with leukaemia. N Engl J Med. 1961;265:946–8.
5. Hanrahan JB, Sax SM, Cillo A. Facticious hypoglycemia in patients with leucemia. Am J Clin Pathol. 1963;40:43–5.
6. Billington CJ, Casciato DA, Choquette DL, Morley JE. Artifactual hypoglycemia associated with polycythemia vera. JAMA. 1983;249:774–5.
7. Nourrison C, Batisse M, Sapin V, Bouvier D. Pseudo-hypoglycémie et hiperleucocytose: à propos d'un cas. Ann Biol Clin. 2010;68:490–4.
8. Ossendza R, Bréchot JF, Fimbel B, Bacq Y. Artifactual hypoglycaemia in a patient with alcoholic hepatitis and hyperleukocytosis. Press Med. 2009;38:1018–9.
9. Rawnsley HM, Bowman HM. Autoglycolysis in leukemic and nonleukemic blood. Am J Med Sci. 1965;249:203–10.
10. Canivet B, Squara P, Elbaze P, Gratecos N, Cassuto JP, Dujardin P, et al. Consommation de glucose in vitro au cours des grandes hyperleucocytoses. Une cause dïhypoglycémie factice. Sem Hop Paris. 1983;59:533–6.
11. Ybarra J, Isern J. Leukocytosis-induced artifactual hypoglycaemia. Endocrine Journal. 2003;50:481–2.

Sonsoles Gutiérrez Medina*, Carmen Aragon Valera, Roberto Dominguez Fernandez, Leonor Garcia Sanchez, Katty Manrique Franco y Adela Rovira Loscos

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: sonsogm@hotmail.com
(S. Gutiérrez Medina).

doi:10.1016/j.endonu.2012.01.024

Rinomucormicosis y diabetes mellitus tipo 1

Rhinomucormycosis and type 1 diabetes mellitus

La mucormicosis, una infección oportunista causada por hongos del orden de los *phycomicetos* se suele presentar en pacientes diabéticos con mal control metabólico y en pacientes con transplante de órganos, cáncer, neutropenia o inmunodeficiencia[1–3]. Los principales patógenos pertenecen a las especies *Rhizomucor, Rhizopus, Absidia* y *Mucor.* La forma de presentación más frecuente es la rino-órbito-cerebral. Presentamos el caso de una paciente con rinomucormicosis oral y diabetes mellitus (DM) tipo 1.

Se trataba de una mujer de 22 años con diagnóstico de hipotiroidismo primario y DM tipo 1 desde los 6 años. La paciente había tenido varios ingresos hospitalarios por cetoacidosis diabética (CAD) y la última hemoglobina glucosilada era de 14%. Como tratamiento recibía insulina glargina 29 UI/día, insulina aspart 6 UI en cada comida y levotiroxina 50mcg/día. Desde hacía una semana, la paciente presentaba malestar general, cefalea y disminución de la sensibilidad en hemicara izquierda (territorio de la rama maxilar del V par craneal). En la exploración física, presentaba hipoestesia en la región descrita y lisis con esfacelos a nivel palatino (fig. 1).

No se hallaron alteraciones en el hemograma, función renal, función tiroidea, gasometría venosa y microalbuminuria, siendo la glucemia de 107 mg/dl y la hemoglobina glucosilada de 10,7%. La tomografía computarizada (TC)

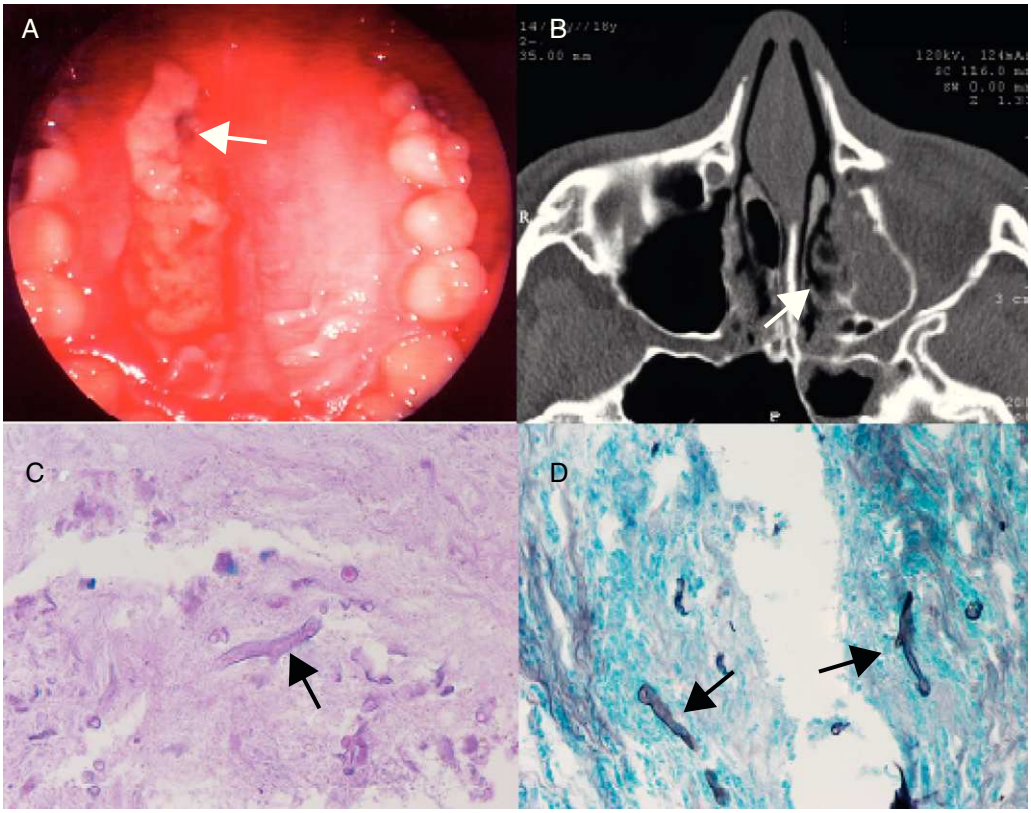

Figura 1 Fotografía A: muestra el paladar blando con lisis y esfacelos en región palatina (flecha blanca). Fotografía B: tomografía computarizada, que muestra ocupación parcial de la región basal y lateral del antro maxilar izquierdo sin niveles hidroaéreos. Fotografías C y D: La flecha muestra la imagen del hongo grueso compatible con Mucor en tinción con PAS (C) y con la técnica de Grocott-Gomori (D).

de senos paranasales describía una ocupación parcial de la región basal y lateral del antro maxilar izquierdo sin niveles hidroaéreos, con adelgazamiento y dehiscencia del receso alveolar y ocupación de partes blandas (fig. 1)

La paciente fue sometida a cirugía endoscópica nasosinusal realizándose unciformectomía, etmoidectomía anterior y antrostomía maxilar. Ante la presencia de tejido infectado y necrosis a nivel de región media de septo, se realizó debridamiento hasta la zona ósea que se encontraba sana.

La anatomía patológica mostró fragmentos de mucosa nasosinusal con infiltrado inflamatorio mixto (proliferación linfoplasmocitaria y leucocitos polinucleares) y fibrosis con reacción granulomatosa con células gigantes multinucleadas. Las tinciones de PAS y Grocott revelaron la presencia de figuras micóticas compatibles con *Mucor* (fig. 1). Tras estos resultados, se inició tratamiento antibiótico intravenoso con anfotericina B 50 mg/12 horas durante 2 semanas y se intensificó el tratamiento con insulina mejorando el control glucémico. Tres meses después, la TC de senos paranasales (SPN) mostró mejoría de las lesiones y plenificación prácticamente completa del antro maxilar izquierdo con leve esclerosis de sus paredes óseas.

La infección por hongos del orden de los Mucorales, descritos por Paltauf[5], es poco común en la población general pero su exposición es frecuente. En humanos, la infección se adquiere por inhalación de esporas[5] y una vez que ha colonizado, crece a lo largo de la lámina elástica interna arterial para penetrar en endotelio y producir trombosis, infarto y necrosis tisular[6]. Las concentraciones altas de glucosa alteran la fagocitosis y disminuyen la quimiotaxis de los neutrófilos favoreciendo el crecimiento del hongo, por lo que la DM mal controlada se considera un factor de riesgo. La acidosis altera la unión del hierro a la transferrina, aumenta el hierro libre y favorece el crecimiento el hongo, por ello la CAD es un desencadenante de esta infección[6]. Se ha estimado que la DM tipo 1 aumenta el riesgo para la infección de Zygomicosis en 4 veces mientras que la tipo 2 lo aumenta en 6 veces[3]. En una revisión de 929 casos de zygomicosis[3], el 36% de sujetos tenía diabetes. La afectación sinusal consistente en infección de SPN, rino-cerebral o sino-orbital constituía la mayoría de las infecciones en pacientes con DM (66%)[3]. En otra serie publicada de 34 casos de mucormicosis rino-orbito-cerebral, la diabetes mal controlada se presentaba en el 88,2% de los casos y en 53,3% de ellos existía CAD[7].

La diseminación ocurre por la naturaleza invasiva de los Mucorales. Existen diferentes formas clínicas pudiendo afectar la región nasal, el pulmón, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (SNC), siendo la más frecuente la rinocerebral, que se inicia con afectación de SPN, mucosa oral y paladar. Clínicamente, existe hipoestesia en el paladar, obstrucción nasal, rinorrea o epistaxis. Cuando se extiende a región orbitaria y periorbitaria puede aparecer oftalmoplejia, ptosis, midriasis, hipo o hipereste-

sia en las diferentes distribuciones de las ramas del V par craneal. Puede afectar otros pares craneales como el VII y si alcanza el seno cavernoso produce trombosis y compromete el III, IV y VI pares. Si el paciente presenta alteraciones de las funciones mentales superiores se asume su extensión cerebral pudiendo producir coma y muerte[4]. La paciente aquí descrita tuvo compromiso de los SPN y afectación del v par, pero no compromiso orbitario ni del SNC. Este tipo de localización con afectación de solo SPN es poco frecuente probablemente debido a que el diagnóstico se realiza en fases más avanzadas de la infección.

El curso clínico y la progresión de la enfermedad son fulminantes debido al rápido crecimiento del hongo y la destrucción ósea por lo que el tratamiento precoz mejora el pronóstico. La infección debe ser sospechada en todo paciente con factores de riesgo y síntomas o signos referidos a fosa nasal, SPN, región orbitaria y SNC[3,4]. El diagnóstico se confirma con estudios histológicos y microbiológicos. La técnica de Grocott-Gomori es la más efectiva para identificar el hongo pero la tinción de eosina-hematoxilina o el ácido periódico de Schiff también son útiles[1,4]. La invasión de vasos sanguíneos así como la presencia de infiltrado neutrofílico en el tejido necrótico son características de la mucormicosis[4]. Los cultivos de tejidos y hemocultivos fallan en demostrar la presencia de Mucorales por lo que no se utilizan como únicas pruebas diagnósticas[4]. Además, la identificación del hongo saprofítico no indica de manera determinante que la infección ha ocurrido. La TC y resonancia magnética son útiles para el estudio de extensión por que determinan el compromiso de los SPN, órbitas y SNC. Las lesiones óseas se observan en fases tardías de la infección.

El éxito del tratamiento se basa en el control de la enfermedad de base, la resección quirúrgica extensa del foco infeccioso y/o debridamiento del tejido necrótico y el tratamiento médico con antimicóticos. La tasa de mortalidad global, cuando la localización afecta la región rino-cerebral, es del 43% pero si existe solo sinusitis es del 13%. La enfermedad diseminada, la infección por *Cunninghamella bertholletiae* y la insuficiencia renal empeoran el pronóstico.

En la DM, la corrección de la glucemia y de la acidosis son la base del tratamiento. El procedimiento quirúrgico depende de la extensión de la enfermedad pero debería asegurarse el drenaje de los SPN y la eliminación del tejido infectado. La anfotericina B, con una dosis entre 1,0-1,5 mg/kg/día, es la droga de elección debido a su superioridad comparado con otras terapias. La duración del tratamiento es entre 3-6 semanas. Los efectos adversos descritos son hipopotasemia, fiebre, disnea, taquicardia y dolor abdominal. El posaconazole, una droga nueva, es una opción alternativa y puede usarse sola o en combinación con anfotericina B[6,7]. El uso de factores estimulantes hematopoyéticos así como oxígeno hiperbárico para mejorar la angiogénesis pueden ser beneficiosos pero no existen datos suficientes para recomendar su uso[4,8]. La tasa de mortalidad por esta infección ha disminuido gracias a la introducción de la anfotericina B, desde 84% en los años 50 a 47% en los 90. La combinación de tratamiento quirúrgico y antimicótico consigue una supervivencia del 70%[3,9]. El factor pronóstico más importante es el retraso del diagnóstico.

La elevada tasa de mortalidad en pacientes con mucormicosis nos obliga a un alto índice de sospecha para un diagnóstico precoz y tratamiento en fases tempranas de la enfermedad.

Bibliografía

1. Severo CB, Guazzelli LS, Severo LC. Zygomycosis. J Bras Pneumol. 2010;36:134–41.
2. Pak J, Tucci VT, Vincent AL, Sandin RL, Greene JN. Mucormycosis in immunochallenged patients. J Emerg Trauma Shock. 2008;1:106–13.
3. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases. Clin Infect Dis. 2005;41:634–53.
4. Martín-Moro JG, Calleja JM, García MB, Carretero JL, Rodríguez JG. Rhinoorbitocerebral mucormycosis: a case report and literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008;13:792–5.
5. Paltauf A. Mycosis mucorina. Arch Pathol Anat. 1885;102:543–64.
6. Pinto ME, Manrique HA, Guevara X, Acosta M, Villena JE, Solís J. Hyperglycemic hyperosmolar state and rhino-orbital mucormycosis. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Feb;91:e37–9.
7. Santos Gorjón P, Blanco Pérez P, Batuecas Caletrío A, Muñoz Herrera AM, Sánchez González F, de la Fuente Cañibano R. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis, a retrospective study of 7 cases. Acta Otorrinolaringol Esp. 2010;61:48–53.
8. Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric oxygen: applications in infectious disease. Emerg Med Clin North Am. 2008;26:571–95.
9. Eucker J, Sezer O, Graf B, Possinger K. Mucormycoses. Mycoses. 2001;44:253–60.

Katty Manrique[a,*], Cristina Martín[a], Olga Sánchez-Vilar[a], Carmen Aragón[a], Alicia Cazorla[b] y Adela Rovira[a]

[a] *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Fundación Jiménez Díaz-Capio, Madrid, España*
[b] *Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Jiménez Díaz-Capio, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: manrique_fr@yahoo.es (K. Manrique).

doi:10.1016/j.endonu.2012.01.025