

Mucormicosis rinocerebral en paciente con cefalea y diabetes mellitus

Rhinocerebral mucormycosis in diabetic patient with headache

Juan Camilo Botero¹, Luis Fernando Moreno², Luis Carlos Caparroso³

AUTOR RESPONSABLE

Juan Camilo Botero,

Resumen

Se reporta el caso de un paciente masculino de 52 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformín quien consultó por cefalea intensa y congestión nasal. Se diagnosticó una pansinusitis que no respondió al manejo médico. Fue evaluado por medicina interna y otorrinolaringología y se encontraron costras secas, negras, en los cornetes y meatos mediante la fibronasolaringoscopia. Se practicó una resonancia magnética en la que se reportó una lesión en la región temporal izquierda asociada a edema vasogénico. Se programó para drenaje del absceso el cual se realizó sin complicaciones; en el estudio de histopatología se informó la presencia de hifas aseptadas que correspondían a *Rhizopus* sp.

Se inició su manejo con anfotericina B para la mucormicosis rinocerebral con respuesta adecuada y se dio de alta por mejoría de su enfermedad.

Palabras clave: diabetes, pansinusitis, mucormicosis rinocerebral, *Rhizopus*.

Abstract

We report the case of a 52 years old male patient with type 2 diabetes mellitus under metformin therapy that presented with acute headache and nasal congestion. Pansinusitis was diagnosed which did not respond to medical treatment. He was evaluated by the internal medicine and otorhinolaryngology departments. In the fibronasolaryngoscopy exam black necrotic scars were found in turbinates and meatus. A magnetic resonance was ordered which evidenced a lesion in the left temporal region associated to vasogenic edema. The patient was programmed for abscess drainage without any complications; the histopathological report informed the presence of non septated hyphae compatible with *Rhizopus* sp.

The patient began to receive amphotericin B for a rhinocerebral mucormycosis with optimal response and was discharged with improvement of his clinical disease.

Key words: diabetes, pansinusitis, rhinocerebral mucormycosis, *Rhizopus*.

¹ Médico internista, epidemiólogo; docente instructor, Facultad de Medicina

² Médico internista, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

³ Médico internista, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

Correspondencia: Universidad CES, Colombia. juancbe@hotmail.com

Fecha de recepción: 30/02/2007; **Fecha de aceptación:** 31/03/2008

La mucormicosis rinocerebral es una infección oportunista fulminante que la mayoría de las veces lleva a la muerte. Se presenta en pacientes con un sistema inmune debilitado. Informamos el caso de un paciente diabético que sobrevivió a esta infección como resultado del diagnóstico adecuado y el manejo oportuno.

Se trata de un hombre de 52 años, residente en Sahagún (Córdoba), soltero, abogado y laboralmente activo.

Consultó por un cuadro clínico de 20 días de evolución de cefalea frontal intensa asociada a escurrimiento posterior sin fiebre. Fue evaluado por el otorrinolaringólogo, quien solicitó una tomografía simple de cráneo en la que se reportó una pansinusitis, la cual se manejó agresivamente con ampicilina

y sulbactam; dada la poca mejoría, la persistencia de la cefalea y el deterioro del paciente se decidió remitirlo a Medellín (Antioquia).

Fue evaluado por el servicio de Medicina Interna y se ordenó una tomografía de senos paranasales en la que se reportó la presencia de material con densidad de tejido blando, que ocupaba los senos maxilares frontales y las celdillas etmoidales con obstrucción de los complejos óseos de los meatos nasales (figura 1). Se inició tratamiento con ceftriazone, 2 g al día, y se solicitó una nueva evaluación por el otorrinolaringólogo quien recomendó manejo quirúrgico previa fibronasosaringoscopia. En esta última se observaron costras secas en los cornetes, meatos congestivos y quiste de retención intramaxilar (figura 2).

FIGURA 1.

Compromiso bilateral del seno maxilar

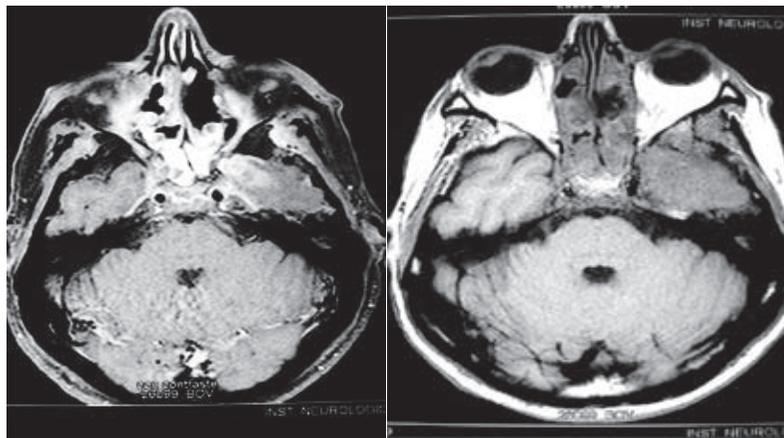
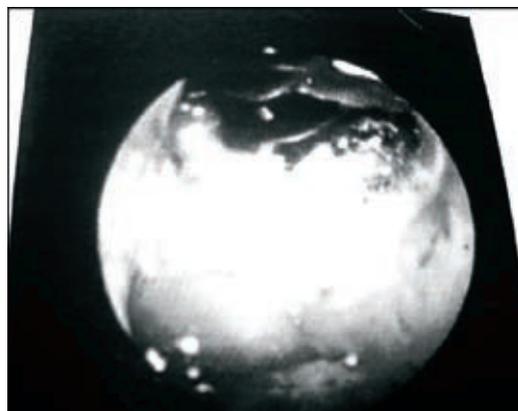


FIGURA 2.

Lesiones costrosas de color negro en meatos y cornetes



Dada la persistencia de la cefalea se solicitó resonancia magnética del sistema nervioso central para descartar patología secundaria. El informe de la resonancia concluyó que se trataba de una pansinusitis con estrechamiento del agujero izquierdo y lesión de la fosa temporal con contenido graso, realce periférico y edema vasogénico que podría corresponder a un proceso infeccioso secundario (figura 3).

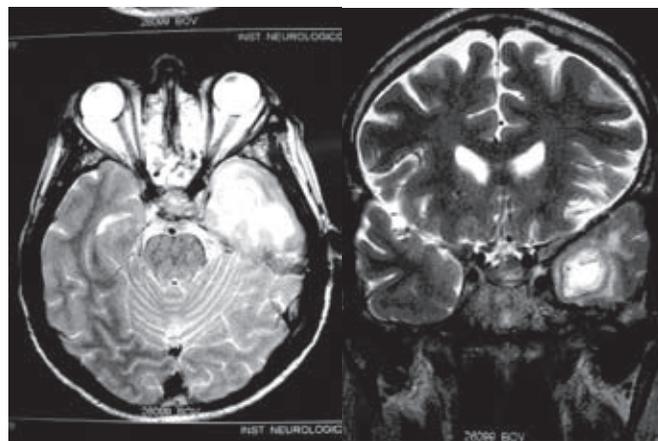
Entre sus antecedentes personales el paciente refirió sufrir de diabetes mellitus desde hacía cuatro años, en tratamiento con metformín en dosis de 850 mg dos veces al día, sin episodios de estado hiperosmolar y sin cetoacidosis.

En el examen físico, se observaba un paciente conciente, adolorido y caquéctico, orientado en las tres esferas.

- Los hallazgos positivos del examen físico fueron: frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto; frecuencia respiratoria de 18 por minuto; presión arterial de 125/75 mm Hg; temperatura de 37 °C, y peso de 78 kg. En el examen de cabeza y cuello se encontró dolor bilateral a la palpación maxilar y frontal, y presencia de lesiones costrosas purulentas en la fosa nasal izquierda. El resto del examen era normal, no se encontraron signos neurológicos ni cutáneos.

FIGURA 3.

Lesión en la fosa temporal izquierda con edema vasogénico



Exámenes de laboratorio

LABORATORIO	VALOR
Hemoglobina	11,1 g/dl
Leucocitos	8.900 x 10 ³
Plaquetas	509.000 x U/L
Sedimentación	104 mm /h
Creatinina	0,67 mg/dl
Potasio	3.7 mEq/L
Sodio	140 mEq/L
ELISA para VIH	Negativa
VDRL	No reactiva
LDH	291 u/l

La radiografía de tórax fue normal. No se practicó punción lumbar.

Se programó para cirugía de drenaje del absceso y para biopsia del tejido maxilar y de la lesión en la región temporal izquierda por el Servicio de Neurocirugía por la persistencia de la cefalea y la falta de respuesta al antibiótico.

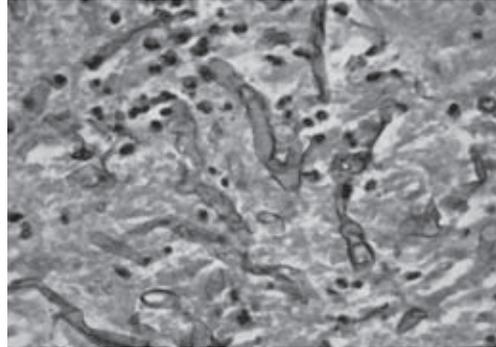
En el examen directo del tejido estudiado se reportó la presencia de hifas aseptadas sugestivas de cigomicetos que correspondía a una mucormicosis rinocerebral. El estudio histopatológico demostró hifas aseptadas con compromiso inflamatorio y reportó *Rhizopus* sp. (figura 4).

Se inició manejo con anfotericina B, 50 mg al día, con una dosis total de 2 g; hubo respuesta favorable y sólo una disminución del potasio la cual fue corregida sin alterar la función renal esperada por el uso del antimicótico.

Su nivel de creatinina al final del tratamiento fue de 0,9 mg/dl. Después de una estancia hospitalaria de un mes el paciente regresó a sus labores sin cefalea y sin síntomas respiratorios altos.

FIGURA 4.

Hifas aseptadas y compromiso inflamatorio.



Discusión

En la literatura no hay más de 500 casos descritos de esta patología poco frecuente y de difícil sospecha por lo confuso del cuadro clínico inicial y que requiere un manejo oportuno para disminuir el riesgo de muerte.

La infección en humanos por hongos de la familia *Mucoraceae* fue publicada por primera vez por Pataulf en 1885, quien describió la infección diseminada en un paciente oncológico.

La mucormicosis (cigomicosis) es la tercera micosis invasiva en orden de importancia luego de las causadas por *Candida* sp. y *Aspergillus* sp. con una incidencia anual de 1,7 casos por millón. Son infecciones oportunistas causada por miembros de los géneros *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* y *Cunninghamella*. La especie *Rhizopus*, concretamente *R. arrhizus* (también denominado *R. oryzae*), es la más comúnmente hallada en la afectación humana.

Los mucorales invaden las vías respiratorias por medio de esporas, inoculación percutánea o ingestión. Pueden colonizar pero no producir ningún tipo de infección o invasión a menos de que haya un factor que predisponga al huésped. La cigomicosis se manifiesta por compromiso de los senos paranasales (39%), el pulmón (24%), la piel (19%), el sistema nervioso central (9%) y el tubo digestivo (7%). Puede haber compromiso diseminado en el 6% de los casos, principalmente en pacientes con uso de profilaxis antifúngica de amplio espectro y la posibilidad de otro sitio diferente a los mencionados en el 5% (1).

Las condiciones que predisponen a esta patología son: el uso de esteroides o citotóxicos, la falla renal crónica, la cetoacidosis diabética, el uso de catéteres, la terapia con deferoxamina, las neoplasias, el trasplante de médula ósea, la neutropenia grave prolongada o condiciones como los accidentes con material vegetal. Sin embargo, en algunas ocasiones no hay factores

que predispongan al paciente a esta infección, como lo reporta Mohindra en 7 de 27 pacientes (22,2%) en quienes no se encontró inmunosupresión ni otros factores que facilitarían el desarrollo de la mucormicosis rinocerebral (2)

Nuestro paciente tenía antecedentes de diabetes tipo 2, controlada, sin hospitalizaciones previas; su cuadro inicial de cefalea era secundaria a un proceso infeccioso micótico, sin haber presentado estado hiperosmolar ni cetoacidosis diabética, los cuales se descartaron por los resultados de glucemia y gases arteriales.

En los estudios descriptivos con un análisis adecuado, se observó que en la mayoría de pacientes el compromiso rino-órbito-cerebral es el predominante con gran mortalidad, inclusive con un manejo adecuado. No se debe olvidar el compromiso cutáneo y si hay lesiones en piel, se deben realizar estudios histopatológicos y tinciones para hongos y descartar otras micosis, como la blastomicosis o la histoplasmosis, en pacientes inmunodeficientes e instaurar un tratamiento adecuado (3, 4).

En el sistema nervioso central puede ocasionar trombosis séptica del seno cavernoso, meningoencefalitis micótica, hemorragias intracerebrales, abscesos y hasta infartos cerebrales; es útil el estudio del líquido cefalorraquídeo con técnicas de amplificación de ARN por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (5).

Estos organismos aparecen en el estudio histológico como hifas anchas, no tabicadas, ramificadas en ángulo abierto (en torno a los 90°) sobre un tejido con zonas necróticas y hemorragias. Se debe diferenciar de *Aspergillus* sp., en el que las hifas son de menor tamaño, tabicadas y se ramifican en un ángulo agudo. En muchas ocasiones el diagnóstico se hace cuando la enfermedad está avanzada o post mórtem.

El diagnóstico de nuestro paciente se logró por el aislamiento de las hifas en el estudio del absceso cerebral y de las muestras enviadas para el estudio de patología.

El diagnóstico de esta micosis requiere sospecharlo clínicamente, teniendo en cuenta los factores que predisponen al paciente y las lesiones necróticas de color negro en la región nasal o los senos paranasales que se presentan por compromiso de los vasos sanguíneos en menos del 50% de los pacientes (6, 7).

El factor decisivo en la supervivencia es la naturaleza de la enfermedad de base. Se trata de una entidad clínica que implica una urgencia médico-quirúrgica. La mucormicosis es una infección rápidamente progresiva, con una mortalidad elevada a pesar de un correcto tratamiento. Por esta razón, debe de ser incluida como una de las principales sospechas diagnósticas en pacientes con inmunocompromiso, diabéticos o con alguno de los factores de riesgo anteriormente mencionados, que presenten clínica de cuadro constitucional, fiebre y compromiso maxilar (8).

La tomografía evalúa de una manera rápida y efectiva el compromiso paranasal y ocular, si bien la resonancia magnética es más sensible para la valoración de los tejidos blandos y las estructuras vasculares, incluso para los estados precoces de invasión y diseminación al sistema nervioso central. Ambas pruebas se utilizan para el seguimiento y la respuesta al tratamiento, aunque en ocasiones pueden resultar insuficientes para la diferenciación entre inflamación reactiva por proximidad del foco e invasión fúngica. En estos casos, la angiografía o la exploración quirúrgica pueden resultar útiles (9, 10).

La resonancia magnética en nuestro paciente fue definitiva para tomar decisiones y descartar el compromiso del parénquima cerebral y practicar un drenaje efectivo y precoz, lo cual hace que se sospeche la presencia de abscesos cerebrales por mucormicosis en pacientes diabéticos con cefalea, como lo demuestra la descripción de Pellacchia (11).

El manejo requiere un diagnóstico rápido y oportuno, corrigiendo los factores de predisposición, practicar la resección y el desbridamiento quirúrgico y administrar la terapia antimicótica como la anfotericina B en liposomas o, en su defecto, anfotericina B hasta completar una dosis total de 2 a 4 g, con 1 mg/kg por día al iniciar la terapia, diluido y previa aplicación de hidrocortisona. Se debe solicitar la determinación de los niveles de potasio y de creatinina por el riesgo de hipopotasemia. El uso de itraconazol no es apropiado y puede llevar a falla en el manejo. El voriconazol no es efectivo *in vitro* contra los mucorales y presenta fallas en el manejo *in vivo* (13).

El posaconazol y el ravuconazol son nuevos azoles cuyo uso se inició en el 2005; tienen una adecuada acción *in vitro* e *in vivo* contra estos hongos; son bien tolerados y con menos efectos adversos (14).

Nuestro paciente recibió anfotericina B y se obtuvo una excelente respuesta y con los efectos adversos esperados sin llevar a complicaciones.

La mortalidad de esta micosis es de 40% o más en casos de diseminación, aun si se hace un tratamiento agresivo por lo que debemos sospecharla en un paciente diabético con cefalea y compromiso de los senos paranasales así no presente estados de cetoacidosis o hiperosmolares, ya que en el 25% puede ser la primera manifestación clínica de un paciente con alteración del metabolismo de la glucemia (15, 16)

Referencias

1. Bouza E, Muñoz P, Guinea J. Mucormycosis: emerging disease. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(Suppl.7):7-23.
2. Mohindra S, Gupta R, Bakshi J. Rhinocerebral mucormycosis: the disease spectrum in 27 patients. *Mycoses.* 2007;50:290-6.
3. Diwakar A, Dewan RK, Chowdhary A, Randhawa HS, et al. Zygomycosis- a case report and overview of the disease in India. *Mycoses.* 2007;50:247-54.
4. Velásquez G, Botero JC, García J, Durango G. Paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana, disminución de la agudeza visual y lesiones orofaciales. *Infectio.* 2003;7:38-42.
5. Bengel D, Susa M, Schreiber H, Ludolph AC. Early diagnosis of rhinocerebral mucormycosis by cerebrospinal fluid analysis and determination of 16s rRNA gene sequence. *Eur J Neurol.* 2007;14:1067-70.
6. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(Suppl.1):31-47.
7. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, et al. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol.* 1994;39:3-22.
8. Blitzer A, Lawson W, Meyers B R, Biller HF. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope.* 1998;90:635-48.
9. Press GA, Weindling SM, Hesselink JR, et al. Rhinocerebral mucormycosis: MR manifestations. *J Comput Assist Tomogr Sepc.* 1988;12:744-9.
10. Terk MR, Underwood DJ, Zee CS, et al. MR imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathologic correlation. *Magn Reson Imaging.* 1992;10:81-7.
11. Pellacchia V, Terenzi V, Moricca LM, Buonaccorsi S. Brain abscess by mycotic and bacterial infection in a diabetic patient: clinical report and review of literature. *J Craniofac Surg.* 2006;17:578-84.
12. Szalai G, Fellegi V, Szabo Z, Vitez LC. Mucormycosis mimicks sinusitis in a diabetic adult. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1084:520-30.
13. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis: emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:517-25.
14. Kok J, Gilroy N, Halliday C, Lee OC, Kevin P, et al. Early use of posaconazole in the successful treatment of rhino-orbital mucormycosis caused by *Rhizopus oryzae*. *J Infect.* 2007;55:33-6.
15. Chadli-Chaieb M, Bchir A, Fathallah-Mili A, et al. Mucormycosis in the diabetic patient. *Presse Med.* 2005;34:218-22.
16. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh V, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J.* 2004;80:670-4.