

# Mucormicosis rinoorbitocerebral por *Rhizomucor pusillus* en una paciente diabética

## Rhino-orbito-cerebral mucormycosis caused by *Rhizomucor pusillus* in a diabetic patient

Aland Bisso-Andrade,<sup>1</sup> Franklin Mendoza-Torres<sup>2</sup>

### RESUMEN

La mucormicosis define a un grupo de infecciones oportunistas poco frecuentes pero potencialmente letales que puede presentarse en pacientes inmunodeprimidos, tales como diabéticos no controlados o pacientes con enfermedad hematológica maligna, entre otros. La forma infecciosa rinoorbitocerebral (ROC) es la más frecuente en pacientes diabéticos. Se presenta el caso de una paciente de 63 años, diabética mal controlada que desarrolló cetoacidosis y mucormicosis de tipo ROC. Evolucionó con rápido deterioro clínico, no respondió al tratamiento medicoquirúrgico ofrecido y falleció el quinto día de hospitalización. El estudio histológico y micológico de la muestra extraída confirmaron el diagnóstico de mucormicosis. Se aisló *Rhizomucor pusillus*, un agente mucoral raro y de muy baja frecuencia en la patogénesis de la mucormicosis.

**PALABRAS CLAVES:** Mucormicosis rinooculocerebral, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, *Rhizomucor pusillus*.

### ABSTRACT

Mucormycosis defines a group of opportunistic infections not frequent but potentially lethal that it may occur in immunocompromised patients, such as not controlled diabetics patients or patients with malignant hematologic disease, among others. The rhino-orbito-cerebral infectious form (ROC) is the most common in diabetic patients. This was the case of a 63 year-old poor controlled diabetic patient who developed ketoacidosis and mucormycosis type ROC. She evolved with rapid clinical deterioration, did not respond to the medical and surgical treatment and died on the fifth day of hospitalization. Mycological and histological study confirmed the diagnosis of mucormycosis. It was isolated *Rhizomucor pusillus*, a rare mucoral agent and an infrequent causative organism of mucormycosis.

**KEY WORDS:** rhino-orbital-cerebral mucormycosis, diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, *Rhizomucor pusillus*.

### INTRODUCCIÓN

La mucormicosis (MM) constituye un grupo de infecciones oportunistas causadas por hongos del orden Mucorales de la clase antes conocida como *Zigomicetos*, denominados en la actualidad como *Glomeromicetos*. El agente etiológico más frecuente es el *Rhizopus oryzae*.<sup>1,2</sup>

La MM se presenta como la tercera causa más importante de micosis invasiva, después de la candidiasis y de la aspergilosis. La inmunodepresión es el mayor factor riesgo para su desarrollo, tales como procesos oncológicos (principalmente enfermedad hematológica maligna), trasplantes, diabetes no controlada, malnutrición, uso prolongado de corticosteroides y, rara vez, VIH/sida y enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico. Constituyen otros factores, no necesariamente relacionados a una enfermedad inmunosupresora subyacente: trauma mayor, quemadura grave, prematuridad neonatal, uso de drogas ilícitas por vía intravenosa, uso prolongado de voriconazol y sobrecarga de hierro.<sup>1</sup>

1. Médico internista. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Nacional Luis N. Sáenz, Policía Nacional del Perú.  
2. Médico residente de Medicina Intensiva. Hospital Nacional Luis N. Sáenz, Policía Nacional del Perú.



La principal característica de la MM invasiva es la necrosis de los tejidos resultante de la angioinvasión y el ulterior desarrollo de trombosis. El hierro es muy importante para el crecimiento celular del hongo; de ahí que su virulencia se incrementa en pacientes con excesiva carga de hierro en sangre, principalmente en aquellos que reciben terapia de quelación con la deferoxamina. En la mayoría de los casos, la infección es rápidamente progresiva y mortal, a menos que los factores de riesgo subyacentes (por ejemplo, acidosis metabólica) se corrijan y un tratamiento agresivo con agentes antifúngicos, además de la cura quirúrgica, se instituya precozmente. La MM invasiva se presenta en seis formas clínicas mayores: rinoorbitocerebral (ROC o rinoorbital), pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada, y formas raras como, endocarditis, osteomielitis, peritonitis e infección renal.<sup>2,4</sup> La forma clínica ROC es la más frecuente en diabéticos y se presenta con cuadro de celulitis facial, fiebre, cefalea, compromiso de los pares craneales, rinosinusitis, necrosis extensa, compromiso general y choque.<sup>1,5</sup>

La tasa general de mortalidad por MM es de 44% en los diabéticos, 35% en los pacientes sin condiciones subyacentes, y 66% en los pacientes con tumores malignos. La tasa de mortalidad varía con el sitio de la infección: 96% en pacientes con infecciones diseminadas, 85% con infecciones gastrointestinales y 76% en las infecciones pulmonares.<sup>1</sup>

El presente artículo reporta un caso de MM ROC en una paciente de 63 años con diabetes mellitus mal controlada.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 63 años, con historia de diabetes mellitus tipo 2 en los últimos 12 años, con terapia irregular con insulinas cristalina y NPH, a su ingreso (27 de marzo de 2013) al Servicio de Emergencias del Hospital Nacional Luis N. Sáenz (HNLNS) de la PNP con un tiempo de enfermedad de cuatro días. La paciente refería dolor holocraneal, dolor ocular izquierdo, vómitos posprandiales, somnolencia, hiporexia y polidipsia. Funciones vitales: presión arterial, 100/60 mmHg; frecuencia cardiaca, 90/min; frecuencia respiratoria, 18/min; temperatura, 36,5°C.

La evaluación inicial de la paciente registró parálisis del nervio oculomotor (III) izquierdo, parálisis del nervio facial izquierdo (VI), eritema en el mismo lado y conjuntivitis del ojo izquierdo. Se realizó el

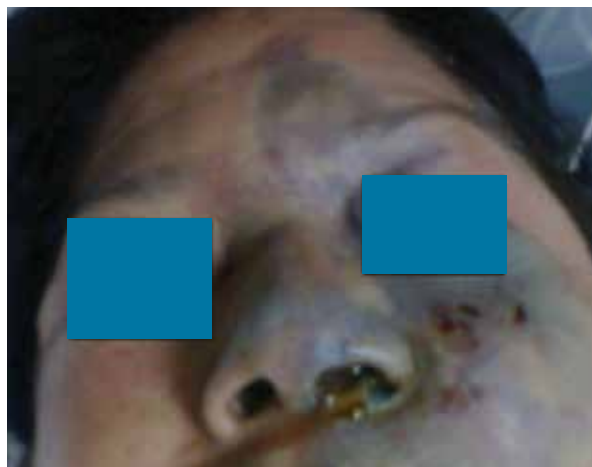
diagnóstico de celulitis facial y se indicó tratamiento endovenoso con clindamicina y ciprofloxacino, además de hidratación con suero salino e insulino terapia.

Los análisis laboratoriales iniciales mostraron: leucocitos, 16 200/mm<sup>3</sup>; glucosa, 367 mg/dL; creatinina, 0,9 mg/dL. Orina: cetonas, 3+; leucocituria, piuria y levaduras.

Un examen odontológico realizado al día siguiente del ingreso mostró presencia de una 'lesión negra en el paladar superior'.

A los dos días de hospitalizada (29 de marzo), la paciente evolucionó con sopor, mayores signos de flogosis en la zona facial afectada, ptosis parpebral, caída del flujo urinario, taquicardia y una PA de 80/50 mmHg. Las glicemias fluctuaron entre 334 y 555 mg/dL, pese a la administración de insulina, la leucocitosis se elevó a 31 900/mm<sup>3</sup>, persistió la cetonuria y la gasometría arterial mostró cifras compatibles con una acidosis metabólica descompensada (pH, 7,073; PCO<sub>2</sub>, 12,7; PO<sub>2</sub>, 99,9; HCO<sub>3</sub>, 3,5; lactato, 2,2). Se instaló terapia para choque con amplia fluidoterapia y noradrenalina por infusión. Además, se administró bicarbonato y se cambió el régimen antibiótico por imipenem/cilastatina 1 g, cada 8 horas, asociado a vancomicina 1 g, cada 12 horas. El mismo día se realizó una TEM cerebral que reveló presencia de imagen hipodensa en región occipital izquierda, sin desviación de línea media, ni ventriculomegalia. La TEM del macizo facial mostró senos maxilares y etmoidales del lado izquierdo ocupados y compromiso de la vía aérea superior (Figura 3). La paciente fue evaluada por un cirujano maxilofacial, el mismo que registró en su evolución: celulitis hemifacial izquierda de etiología por determinar, síndrome de hendidura esfenoidal con compromiso de los pares craneales II, IV y VI, a descartar fasciitis necrotizante y trombosis del seno cavernoso (Figuras 1 y 2).

A los tres días de hospitalizada (30 de marzo), se realizaron evaluaciones por las especialidades de dermatología e infectología, quienes plantearon el diagnóstico de MM rinoorbital y sugirieron el uso de anfotericina B, la cual nunca le fue administrada porque no se encontraba disponible en farmacia interna ni en el mercado. A las 17.00 horas, la paciente ingresó a sala de operaciones donde le realizaron limpieza quirúrgica y fasciectomía de hemicara izquierda. La evolución postoperatoria fue tórpida. Desarrolló choque, oligoanuria e insuficiencia respiratoria. Los exámenes auxiliares mostraron elevación de la creatinina sérica a 3,1 mg/dL, persistencia de leucocitosis e hiperglicemia.



**Figura 1.** Lesión inflamatoria facial grave con evidentes signos de isquemia tisular (segundo día de hospitalización).



**Figura 2.** Lesión facial necrótica extensiva al paladar y senos paranasales (quintodía de hospitalización).

A los cuatro días de hospitalizada (1 de abril), la paciente fue transferida a la Unidad de Cuidados Intensivos con puntaje APACHE de 31, no respondió a las medidas terapéuticas y falleció ese mismo día.

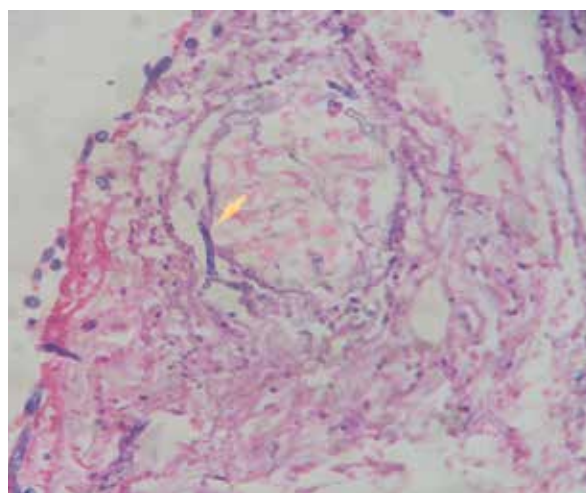
El estudio histopatológico del tejido extraído en el acto operatorio reveló: tejido fibroadiposo y muscular con extensas áreas necróticas, presencia de infiltrado inflamatorio agudo y crónico, hifas fúngicas no septadas ramificadas de ángulo recto con levaduras relacionadas a la MM (Figura 4). Tres semanas después del fallecimiento de la paciente, en el cultivo de la muestra se aisló *Rhizomucor pusillus*.

## DISCUSIÓN

La paciente con MM que se reporta en este artículo padecía de diabetes mellitus mal controlada, incluso, presentó cetoacidosis. Esta situación que coincide con diversas publicaciones en las cuales los autores reportan a la diabetes mellitus como factor predisponente para este tipo de infección en 36% al 88% de los casos.<sup>6-16</sup> La MM puede ser la primera manifestación en algunos pacientes con diabetes mellitus no diagnosticada<sup>11</sup>, pero que rara vez se observa en los pacientes diabéticos bien controlados<sup>12</sup>. Se considera, más bien, que los más susceptibles son aquellos pacientes con hiperglicemia no



**Figura 3.** Tomografía del macizo facial: imágenes que ocupan los senos maxilares y etmoidales del lado izquierdo.



**Figura 4.** Tejido subcutáneo infiltrado por hifas no septadas, ramificadas de ángulo recto, con levaduras de mucormicosis.



controlada, particularmente los casos con cetoacidosis.<sup>13,14</sup> Un estudio retrospectivo a nivel nacional en Francia, mostró un incremento anual del 9% en la incidencia de MM en los diabéticos.<sup>15</sup> Otro estudio retrospectivo realizado en dos hospitales norteamericanos encontró que el 83% de los pacientes con MM ROC eran diabéticos<sup>1</sup>, lo cual coincidió con un estudio realizado en un centro de tercer nivel en la India donde se encontró que el 74% de los pacientes con MM tenía diabetes no controlada.<sup>16</sup> Estos resultados ponen de manifiesto la asociación entre la diabetes mal controlada y el mayor riesgo de presentar MM.

Respecto a la forma de presentación, el caso que reportamos presentó infección ROC (también denominada rino-orbital o sinus-orbital), la cual constituye la forma más común de MM en pacientes con diabetes mellitus.<sup>6,17</sup> La infección se desarrolla en los senos paranasales luego de la inhalación de esporangiosporas de un agente mucoral, seguido de una rápida afectación de los tejidos adyacentes y, tras su germinación, el hongo invasor puede extenderse hacia el paladar, el seno esfenoidal, el seno cavernoso e involucrar a las órbitas, o la región craneal para invadir el cerebro. En consecuencia, se produce un cuadro clínico de celulitis facial, necrosis, dolor, edema parpebral, parálisis de nervios craneales, cefalea, alteración de la visión, trastorno del sensorio y mal estado general, tal como ocurrió en el caso reportado y que coincide con lo descrito en la literatura.<sup>1,2,3,5</sup> La MM ROC tiene un rango de mortalidad de 50% al 80%, elevándose a más del 90% cuando la enfermedad es diseminada, aun sin la participación del sistema nervioso central.<sup>3</sup>

En el caso que se reporta, la tomografía fue útil para registrar las lesiones del macizo facial, pero no describió con claridad la lesión hipodensa de la región occipitalra (Fig. 3). Según la literatura revisada, tanto la tomografía computarizada, como la resonancia magnética (RMN), son útiles en el estudio diagnóstico de la MM rinoorbitocerebral; sin embargo, se ha encontrado que la RMN tiene mayor sensibilidad para estudiar la zona intracraneal y el tejido periorbitario.<sup>18,19</sup>

La MM es una infección poco frecuente con una incidencia anual de 0,4 a 1,2 por millón<sup>15,20,21</sup>; de ahí que no existe la experiencia adecuada para realizar su diagnóstico presuntivo en forma precoz y, en consecuencia, no se administre el tratamiento específico tempranamente, lo cual, sumado a la virulencia y agresiva patogenicidad del agente mucoral, redundan en su alta tasa de mortalidad.<sup>1,2,3,5</sup> La paciente del presente caso registró sospecha de MM recién al cuarto día de su ingreso por lo cual se indicó

monoterapia con anfotericina B. La literatura revisada recomienda el manejo médico-quirúrgico temprano frente a un escenario clínico-radiológico que sugiera alta sospecha de MM, antes de obtener los resultados de biopsias y cultivos.<sup>22</sup> Además, debido a que la tasa de mortalidad es alta en pacientes con monoterapia de anfotericina B, se recomienda la asociación de anfotericina B liposomal con itraconazol o con posaconazol, o asociado a una equinocandina (anidulofungina o caspofungina o micafungina), aun cuando no se han publicado suficientes estudios clínicos controlados al respecto.<sup>23-25</sup>

El caso reportado llegó al diagnóstico definitivo mediante el estudio histopatológico y microbiológico de la muestra biopsica; sin embargo, recientes publicaciones manifiestan que la prueba de reacción de cadena polimerasa (PCR) es una herramienta de alta eficacia para el diagnóstico y caracterización del agente mucoral específico, aun en los casos que presentan cultivo negativo.<sup>5,26,27</sup>

El cultivo de la muestra, procesado en el Instituto Nacional de Salud, aisló *Rhizomucor pusillus*. La literatura registra que la especie mucoral más común de la MM es el *Rhizopus oryzae*, responsable de más del 70% de todos los casos.<sup>2,3,5,22,28</sup> En cambio, el *Rhizomucor pusillus* es descrito como un agente etiológico inusual y registra una frecuencia entre 1% a 7% en las diversas series de MM publicadas.<sup>29</sup> Los casos de MM por *R. pusillus* se han presentado con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad hematológica maligna (>70%) respecto a otras patologías subyacentes.<sup>29</sup>

Hasta el 25 de mayo del 2013 se publicaron solo 26 repotes de casos de MM por *R. pusillus* en todo el mundo.<sup>29-33</sup> Más del 70% de ellos tuvieron presentación clínica pulmonar (sola o asociada) y solo cuatro casos presentaron la forma ROC.<sup>30,33-35</sup>

Respecto a la diabetes mellitus, como enfermedad subyacente en la MM por *R. pusillus*, solo se han reportado dos casos: uno en Texas, en 1989, con presentación clínica de celulitis<sup>36</sup> y otro en México, en el 2012, que tuvo la forma de presentación ROC.<sup>33</sup> A nivel regional, en Latinoamérica solo se han publicado dos casos de MM por *R. pusillus*. El primero, correspondiente a un caso de infección nosocomial diseminada acontecido en Brasil<sup>37</sup> y, el segundo, el reporte mejicano ya mencionado.<sup>33</sup>

El caso que hemos presentado es el primer reporte de MM por *R. pusillus* en el Perú y, a nivel global, el segundo caso de MM ROC por *R. pusillus* en un paciente diabético.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petrikos G, Skiada A, Lortholaryet O. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54(S1): S23-34.
2. Ibrahim A, Spellberg A. Pathogenesis of Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54(S1): S16-22.
3. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on Mucormycosis: pathophysiology, presentation and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 556-569
4. Reyes HM, Tingle EJ. Pulmonary invasive mucormycosis in a patient with secondary iron overload following deferoxamina therapy. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2008, 21: 378-381.
5. Best Practice: Mucormycosis. URL: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html> (Revisado el 20 de mayo, 2013)
6. Roden MM, et al. Epidemiology and outcome of mucormycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634-53.
7. Kulkarni N, et al. Rhinocerebral mucormycosis: an analysis of probable mode of spread and its implication in an early diagnosis and treatment. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, 57(2): 121-124.
8. Ludvigsson J. Why diabetes incidence increases—a unifying theory. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1079: 374-82.
9. Nithyanandam S, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a retrospective analysis of clinical features and treatment outcomes. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51: 231-6.
10. Joshi N, et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *NEJM* 1999; 341: 1906-12.
11. Bhansali A, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2004; 80: 670-4.
12. Kontoyiannis DP. Decrease in the number of reported cases of mucormycosis among patients with diabetes mellitus: a hypothesis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1089-90.
13. Greenberg RN, et al. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 517-25.
14. Helderman JH, Cooper HS. Chronic phycomycosis in a controlled diabetic. *Ann Intern Med* 1974; 80: 419.
15. Bitar D, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1395-401.
16. Chakrabarti A, et al. The rising trend of invasive mucormycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol* 2006; 44: 335-42.
17. Skiada A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1859-67.
18. Terk MR, et al. MRI imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathologic correlation. *Magn Reson Imaging* 1992; 10: 81-7.
19. Garces P, Mueller D, Trevenen C. Rhinocerebral mucormycosis in a child with leukemia: CT and MRI findings. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 50-1.
20. Rees JR, et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1138-47.
21. Torres-Narbona M, et al. Impact of mucormycosis on microbiology overload: a survey study in Spain. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2051-3.
22. Walsh T, Gamaletsou M. Early Clinical and Laboratory Diagnosis of Invasive Pulmonary, Extrapulmonary, and Disseminated Mucormycosis (Zygomycosis). *Clin Infect Dis* 2012; 54(S1): S55-60.
23. Dimitrius P, et al. How I treat mucormycosis?. *Blood* 2011; 118(5): 1216-1224
24. Spellberg B, et al. Combination Therapy for Mucormycosis: Why, What, and How? *Clin Infect Dis* 2012; 54(S1): S73-8.
25. Perkhofe S, Locher M, et al. Posaconazole Enhances the Activity of Amphotericin B against Hyphae of Zygomycetes In Vitro. *Antimicrobial Agents Chemother* 2008, 52(7): 2636-2638.
26. Hammond S, et al. Molecular methods to improve diagnosis and identification of Mucormycosis. *J Clin Microbiol* 2011; 49(6): 2151-2153.
27. Bernal-Martínez L, et al. Development of a single multiplex real time PCR to detect the most clinical relevant Mucormycetes species. *J Clin Microbiol* 2013, 19(1): E1-7
28. Ribes JA, et al. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 236-301.
29. Gomes M, Rusell L. Mucormycosis Caused by Unusual Mucormycetes, Non-Rhizopus, -Mucor, and -Lichtheimia Species. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24(2): 411-445.
30. Hadaschik E, Koschny R, et al. Pulmonary, rhino-orbital and cutaneous mucormycosis caused by *Rhizomucor pusillus* in an immunocompromised patient. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37(4): 355-7
31. Pozo-Laderas JC, Pontes-Moreno A. Mixed invasive fungal infection due to *Rhizomucor pusillus* and *Aspergillus niger* in an immunocompetent patient. *Rev Iberoam Micol* 2013 Apr 11
32. Rawlinson NJ, Fung B, Gross TG. Disseminated *Rhizomucor pusillus* causing early multiorgan failure during hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33(3): 235-7.
33. Ramírez-Dovala S, Sierra-Téllez D. Mucormycosis rino-órbito-cerebral causada por *Rhizomucor pusillus* en paciente diabético descompensado. *Dermatol Rev Mex* 2012; 56(1): 132-136.
34. del Palacio Hernanz, A., J. Fereres, S. Larregla Garraus, A. Nosocomial infection by *Rhizomucor pusillus* in a clinical haematology unit. *J Hosp Infect* 1983; 4: 45-49.
35. Iwen, PC, A. G. Freifeld, Sigler L, Tarantolo SR. Molecular identification of *Rhizomucor pusillus* as a cause of sinus-orbital zygomycosis in a patient with acute myelogenous leukemia. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5819-5821.
36. Wickline CL, Cornitius TG, Butler T. 1989. Cellulitis caused by *Rhizomucor pusillus* in a diabetic patient receiving continuous insulin infusion pump therapy. *South Med J* 1989; 82: 1432-1434.
37. Severo, L, Job F, Mattos T. Systemic zygomycosis: nosocomial infection by *Rhizomucor pusillus*. *Mycopathologia* 1991; 113: 79-80.

Correspondencia a: Dr. Aland Bisso Andrade  
albian44@yahoo.es

Fecha de recepción: 20 de abril de 2013.  
Fecha de aprobación: 31 de abril de 2013.