

Comunicaciones Breves

Mucormicosis. Nuestra experiencia

Mucormycosis. Our experience

Mucormicose. Nossa experiênci

Dra. Kenny Susana Henao Sánchez ⁽¹⁾, **Dra. Mariela Rodríguez Ruiz** ⁽²⁾,
Dra. Tania Lorena Coronel Delgado ⁽³⁾, **Dra. Melissa Blanco Pareja** ⁽⁴⁾

Resumen

Introducción: La mucormicosis es una infección rara con alta morbimortalidad causada por hongos invasivos. Provoca lesiones necrotizantes en el área rinosinusal. El diagnóstico se realiza mediante la demostración tisular por hifas no septadas. El control de factores predisponentes, resección quirúrgica temprana y administración de anfotericina B liposomal son los pilares del tratamiento.

Objetivo: Evaluar la experiencia con relación al diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis rinosinusal; y analizar los beneficios de un tratamiento agresivo y temprano.

Material y método: Estudio retrospectivo en pacientes (n=3) con diagnóstico de mucormicosis rinosinusal tratados en el Servicio de Otorrinolaringología, entre los años 2014 a 2018.

Resultados: Los pacientes evolucionaron favorablemente, con resolución completa del cuadro luego de 4 a 6 meses de tratamiento.

Conclusiones: La mucormicosis es una enfermedad infrecuente que debe sospecharse para realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento combinado con terapia antifúngica, manejo quirúrgico y resolución de los factores predisponentes.

Palabras clave: Mucormicosis, rinosinusal, anfotericina B.

Abstract

Introduction: Mucormycosis, a rare infection caused by invasive fungi, manifests as necrotizing lesions in the rhinosinusal area. Diagnosis confirmation is made by non-septate hyphae tissue de-

monstration. The control of predisposing factors, early surgical resection and administration of liposomal amphotericin B are the key points for its management.

Objective: Evaluate the experience about rhinosinusal mucormycosis diagnosis and management and analyze the benefits of an aggressive and early treatment.

Material and method: Retrospective study in patients (n=3) with diagnoses of rhinosinusal mucormycosis treated at the Otorhinolaryngology department from 2014 to 2018.

Results: Patients evolved favorably, with complete resolution of the pathology after 4 to 6 months of treatment.

Conclusions: Mucormycosis is an infrequent disease that should be suspected in order to make an early diagnosis and a combined treatment with antifungal therapy, surgical management and resolution of predisposing factors.

Keywords: Mucormycosis, rhinosinusal, amphotericin B.

Resumo

Introdução: A Mucormicose é uma infecção estranha e a sua importância é a alta morbimortalidade. Causada por fungos invasivos, manifestando-se em lesões necrosantes na área rinosinusal. A confirmação do diagnóstico é feita por demonstração tecidual por hifas não septadas. O controle dos fatores predisponentes, a ressecção cirúrgica precoce e a administração da anfotericina B lipossômica são os principais tratamentos.

⁽¹⁾ Fellowship de Rinología y Cirugía Endoscópica Nasosinusal. ⁽²⁾ Médica de planta. ^(3/4) Concurrente de segundo año. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General de Agudos Doctor Ignacio Pirovano. C.A.B.A., Argentina.

Mail de contacto: taniacoroneld_0989@outlook.com

Fecha de Envío: 27 de junio de 2019 - Fecha de aceptación: 20 de agosto de 2019.

Objetivos: Avaliar a experiência em relação ao diagnóstico e tratamento da mucormicose rinosinusal; e analisar os benefícios de um tratamento agressivo e precoce.

Material e método: Estudio retrospectivo em pacientes (n=3) diagnosticada da mucormicose nasosinusal; tratados no Departamento de Otorrinolaringologia, entre 2014 e 2018.

Resultados: Os pacientes evoluíram favoravelmente, com resolução completa do quadro após 4 a 6 meses tratamento.

Conclusões: Mucormicose uma doença infrequente, que dever suspeitada para um diagnóstico precoce e um tratamento combinado com terapia antifúngica, tratamento cirúrgico e a resolução dos fatores predisponentes.

Palavras-chave: Mucormicose, rinosinusal, anfotericina B.

Introducción

La mucormicosis rinocerebral es una infección oportunista infrecuente, con mayor prevalencia en inmunodeprimidos. La mortalidad global por su causa se estima de 20 al 60%.⁽¹⁾ En 1885, Paltauf crea el término mucormicosis y describe el primer caso rinocerebral.⁽²⁾

En un estudio poblacional realizado en España en 2005, la tasa de mucormicosis fue de 0,43 casos por cada 1.000.000 habitantes y 0,62 casos por cada 100.000 ingresos hospitalarios.⁽²⁾ Una revisión de 929 casos de mucormicosis que se notificaron entre 1940 y 2003 se observó que la diabetes mellitus era el factor de riesgo más común.⁽³⁾

Se caracteriza por trombosis, infartos y necrosis de los tejidos, como resultado de la invasión vascular por hifas, siendo el *Rhizopus arrhizus* la especie prevalente. Generalmente es de comienzo agudo, compatible con una sinusitis aguda o una celulitis periorbitaria, acompañada de dolor facial u ocular, secreción conjuntival, visión borrosa, edema y necrosis de tejidos blandos.⁽⁴⁾

Se debe diagnosticar lo más temprano posible, instaurar tratamiento precoz con anfotericina B y efectuar una intervención quirúrgica, con la finalidad de obtener márgenes libres de infección.⁽⁵⁾

Objetivo

Evaluar la experiencia con relación al diagnóstico y tratamiento de mucormicosis rinosinusal; analizar los beneficios de un tratamiento agresivo y temprano.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo con datos de historias clínicas de 3 pacientes con diagnóstico de mucormicosis rinosinusal, durante el período comprendido entre los años 2014 a 2018. Los pacientes fueron evaluados según la forma de presentación clínica, el tratamiento y la evolución. La extensión de la afectación sinusal se evaluó a partir de estudios de imagen y hallazgos intraoperatorios.

El 66,6% (n=2) de los pacientes pertenecían al sexo femenino y el 33,3% (n=1) al sexo masculino. El rango de edades fue de 50 a 65 años. La edad media fue de 57,6 años. Se identificó un paciente con antecedente de diabetes mellitus, otro que debutó con cetoacidosis diabética y un paciente VIH positivo.

Entre las manifestaciones clínicas se presentaron: Úlcera en paladar duro, rinorrea serohemática, algia facial, hiposmia y halitosis.

En todos los pacientes se realizó una Tomografía Computarizada (TC) de macizo craneofacial, y rinoscopia rígida con óptica de 0, 30 y 45 grados (Figuras 1, 2). En la TC se evidenció imagen de densidad de partes blandas con compromiso de cavidad nasosinusal.

El 100% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente bajo anestesia general, realizándose de 4 a 6 toilettes por vía endoscópica nasal cada 48 horas, con resección de lesiones necróticas en septum nasal, cornetes medios e inferiores. En un paciente se realizó la excéresis de una costra en el piso de fosa nasal, la cual comunicaba con cavidad oral. Todos recibieron tratamiento médico antifúngico.

El abordaje de dichos pacientes fue multidisciplinario, junto con el servicio de infectología y clínica médica. Se compensó metabólicamente a los

Figura 1: Úlcera de paladar.



Figura 2: TC de macizo craneofacial, corte axial y coronal.



pacientes, se manejaron sus enfermedades de base y se inició tratamiento con anfotericina B liposomal.

El tiempo de seguimiento mínimo posquirúrgico fue de 90 días.

Todas las muestras extraídas se enviaron a estudio por el Servicio de Microbiología y de Anatomía Patológica.

Resultados

Se estudiaron 3 pacientes (entre 50 y 65 años) con diagnóstico de mucormicosis rinosinusal, tratados con toilette por vía endoscópica nasal. Las muestras para cultivo y anatomía patológica reportaron hifas ramificadas no tabicadas compatibles con *Rhizopus*.

Los pacientes evolucionaron favorablemente, con resolución completa del cuadro luego de 4 a 6 meses de tratamiento con negatividad en los cultivos.

El seguimiento varió de 3 a 24 meses con rinoscopia flexible.

Discusión

La mucormicosis es una afección de curso agudo y frecuentemente mortal. Es causada por hongos saprófitos de la clase Zygomycetes y del orden Mucorales. Los más comunes son *Mucor*, *Rhizomucor* y *Rhizopus*, siendo este último el responsable de más del 70% de los casos.⁽⁴⁾

La misma comienza con afectación de los senos paranasales, mucosa nasal y paladar, extendiéndose a la región orbitaria y periorbitaria. Una vez afectada la órbita, se presenta el síndrome del ápex orbitario, el cual se caracteriza por 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 al seno cavernoso, produciendo trombosis de éste y afectando a meninges, tejido cerebral y, por último, coma y muerte.⁽⁵⁾

En individuos sanos, los cilios transportan estas esporas a la nasofaringe y se limpian a través del tracto gastrointestinal. En individuos susceptibles, estas esporas provenientes del aire se implantan en la mucosa nasal, seno etmoidal, tabique o pueden tener otras vías de acceso como la oral, conjuntival, heridas abiertas o catéteres. Su progresión es por extensión directa o por diseminación hematogena hacia el paladar, la faringe y la órbita, con posterior diseminación intracraneal por invasión a través de la fisura orbitaria superior, las venas oftálmicas, la lámina cribiforme o la carótida. Los mucorales son angioinvasivos, tienen alta afinidad por las arterias, crecen a lo largo de la lámina interna, disecándola y causando daños endoteliales extensos, llevando a trombosis, isquemia, infarto y necrosis de los tejidos.⁽⁴⁾

La necrosis nasal puede explicarse por trombosis de las ramas de la arteria esfenopalatina en la fosa pterigopalatina y/o ramas etmoidales anteriores en la órbita, por lo que las costras negras deben considerarse indicativas de necrosis vascular.⁽¹⁾

En un estudio realizado por Justin H. et al., el factor predisponente que se encontró con mayor frecuencia fue la diabetes mellitus, en un 47,8% de los pacientes. Aproximadamente la mitad de todos

los pacientes con diabetes presentaron cetoacidosis diabética. Otros factores predisponentes incluyeron malignidad hematológica (39%), uso de corticoesteroides (27,6%), insuficiencia renal o hepática (6,6%), trasplante de órganos sólidos (6,3%), VIH/SIDA (2,3%) y enfermedad autoinmune (1,2%).⁽⁶⁾ También se puede encontrar en individuos inmunocompetentes a causa de lesiones traumáticas. Se realizó un estudio en personal militar de los Estados Unidos que sufrieron heridas en combate en Afganistán, donde se encontraron mucorales en dichas lesiones con gran proporción de casos.⁽⁷⁾

Los *Rhizopus* tienen una enzima, la cetona reductasa, que les permite crecer en condiciones ácidas y altas en glucosa; es por ello que la diabetes, y principalmente la cetoacidosis diabética, se convierten en un medio ideal para su desarrollo.⁽³⁾

De los 929 casos descritos por Roden et al., el compromiso de senos paranasales fue la forma más común de infección, representando el 39% de los casos, los cuales se presentaron con lesiones en nariz, senos paranasales (seno maxilar el más frecuentemente afectado), órbita y seno cavernoso.⁽³⁾

La presentación clínica es variable, la sospecha debe plantearse en el paciente inmunocomprometido que se presenta con una sinusitis rápidamente progresiva. Los síntomas generalmente se presentan en menos de un mes y en muchos casos pueden progresar durante un período de horas o días. Los síntomas dependen del sitio comprometido en la cavidad nasal, se puede presentar con rinorrea purulenta, insuficiencia ventilatoria nasal y dolor facial. La endoscopia nasal a menudo demuestra áreas de isquemia de la mucosa, necrosis franca o formación de costras.⁽⁸⁾

El diagnóstico debe iniciarse con la sospecha clínica temprana para mejorar la supervivencia del paciente. La realización de cultivos o de biopsias de las zonas afectadas demuestran la invasión de los tejidos por las hifas características. La presencia de hifas anchas, no septadas, que invaden los tejidos y vasos, con ángulos rectos, es adecuada para confirmar el diagnóstico.⁽⁹⁾

Recientemente se identificó la proteína GRP78 como el receptor de la célula endotelial que interactúa con la proteína de recubrimiento de esporas del hongo durante la angiainvasión. Esto permite investigar nuevos tratamientos dirigidos a evitar esta interacción entre células endoteliales y mucorales, deteniendo así la angiainvasión.⁽⁴⁾

Como diagnóstico diferencial debe considerarse el granuloma de la línea media, sífilis, tuberculosis, tumores nasosinusales y de órbita.⁽⁵⁾

El tratamiento de la mucormicosis requiere de varios pilares fundamentales: El primero es un diagnóstico temprano, el segundo revertir los factores de riesgo predisponentes como la hiperglucemia, la acidosis, el uso de drogas inmunosupresoras; finalmente, como tercer pilar, el debridamiento quirúrgico precoz y la terapia antifúngica pronta.⁽¹⁾

La cirugía debe realizarse antes de las 24 horas del ingreso; ésta es, con frecuencia, desfigurante, ya que puede requerir la resección de cartílago nasal, paladar u órbita. La extensión y el tiempo del debridamiento quirúrgico necesario para maximizar los resultados no está definido, generalmente se basa en los hallazgos clínicos y endoscópicos que sugieren persistencia de tejido necrótico en la cavidad nasal y en los senos paranasales.⁽⁸⁾

La anfotericina B liposomal es el medicamento de elección por tener mayor eficacia y ser menos nefrotóxica que la anfotericina tradicional. Su dosis es de 5 mg/kg/día. No se debe retrasar su inicio, ya que ello podría aumentar hasta dos veces las tasas de mortalidad. La duración de la terapia se basa también en la mejoría clínica y en las biopsias de los tejidos que no muestren la persistencia de infección necrótica.⁽¹⁰⁾

El posaconazol e isavuconazol son azoles de amplio espectro, tienen presentación oral y pueden usarse cuando no hay respuesta o no se tolera la anfotericina B. También son de utilidad para hacer el cambio de vía endovenosa a vía oral cuando hay mejoría de signos y síntomas; generalmente se indica durante varios meses.^(11,12)

El poco aporte sanguíneo por la trombosis propia de la enfermedad evita que la terapia antifúngica llegue a tejidos y erradique la infección. Seiff et al. consideraron que las irrigaciones locales con anfotericina B son útiles como terapia adyuvante en el control de infecciones fúngicas rinoorbitarias, particularmente en pacientes con inmunosupresión reversible.⁽⁵⁾

La trombosis vascular que resulta en necrosis tisular durante la mucormicosis justifica el uso de los anticoagulantes, aunque faltan estudios para determinar su utilidad.⁽¹³⁾

Algunos autores utilizan como tratamiento complementario el oxígeno hiperbárico, el cual disminuye la hipoxia tisular y la acidosis, favoreciendo el porcentaje de curación.⁽¹⁴⁾

La supervivencia depende tanto del diagnóstico oportuno como del tratamiento usado, obteniendo mejores resultados con la combinación del antifúngico y cirugía.⁽¹⁾

Conclusiones

La mucormicosis es una enfermedad infrecuente y peligrosa. Es importante conocerla y sospecharla, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno favorece la supervivencia del paciente. Para esto es importante combinar la terapia antifúngica con el manejo quirúrgico, y la resolución de los factores predisponentes.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Plowes O, Prado H, Soberan G, Sadek A. Manejo de la mucormicosis rino-orbito-cerebral. Estrategias para evitar o limitar afección intracraneal y mejorar la supervivencia. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;66(6):348-352.
2. Pozo J, Ponte A, Robles JC. Mixed invasive fungal infection due to *Rhizomucor pusillus* and *Aspergillus niger* in an immunocompetent patient. *Rev Iberoam Micol.* 2015; 32 (1): 46-50.
3. Roden MM, Zaoutis TE, Knudsen TA. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):634.
4. Shumilo E, Bacher U, Perkse C. In situ validation of the endothelial cell receptor GRP78 in a case of rhinocerebral mucormycosis. *Antimicrob. Agents Chemother. American Society for Microbiology.* 2018; 26. [Consulta: 20 de julio de 2018]. Disponible en: <http://aac.asm.org/an>. March 1, 2018.
5. Artal R, Serrano M, Alfonso D. Mucormicosis rinocerebral: a propósito de 8 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010; 61 (4): 301-305.
6. Turner J, Soudry E. Survival Outcomes in Acute Invasive Fungal Sinusitis: A Systematic Review and Quantitative Synthesis of Published Evidence. *Laryngoscope.* 2013; 123:1112-1118.
7. Warkentien T, Rodríguez C, Loyd B, Dunne JR. Infectious Disease Clinical Research Program Trauma Infectious Disease Outcomes Study Group. *Clin Infect Dis.* 2012;55(11):1441.
8. Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *Antimicrob Chemother* 2017; 72 Suppl 1: i39-i47.
9. Cheng Y, Gao Y. Rhinocerebral mucormycosis caused by *Rhizopus arrhizus* var. *Tonkinensis*. *Journal de Mycologie Médicale.* 2017; 733: 1-3
10. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(4):503.
11. Arendrup MC, Jensen RH, Meletiadis J. In Vitro Activity of Isavuconazole and Comparators against Clinical Isolates of the Mucorales Order. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(12):7735-42.
12. Marty FM, Ostrosky L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):828
13. Ibrahim As, Edwards JE, Fu Y. Deferiprone iron chelation as a novel therapy for experimental mucormycosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 1070.
14. Spellberg B, Edwards J, Ashraf I. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 556-69.