

Rhino-orbital cerebral mucormycosis: case report and its approach at *Hospital Central Militar de México*

Mucormicosis rino-órbito-cerebral: reporte de caso y su abordaje en el Hospital Central Militar de México

 Jesús Omar Ibarra-González,¹

 Leonardo Alejandro González-Meléndez,¹

 Gabriela Muñoz-Hernández,¹

 Jorge Alberto Romo-Magdaleno,¹

 José Ricardo Sánchez-Santa-Ana.¹

¹Secretaría de la Defensa Nacional, Hospital Central Militar, Ciudad de México, México

Autor de correspondencia: *Jesús Omar Ibarra González. Dirección: Periférico Boulevard Manuel Ávila Camacho S/N (Av. Industrial Militar) CP. 11200, Miguel Hidalgo, Ciudad de México. Correo electrónico: omar_ibarra.96@hotmail.com

Citación: Ibarra-González J. O., González-Meléndez L. A., Muñoz-Hernández G., Romo-Magdaleno J. A., Sánchez-Santa-Ana J. R. *Mucormicosis rino-órbito-cerebral: reporte de caso y su abordaje en el Hospital Central Militar de México. Rev. Sanid. Milit.* 2024;78(2):pp. 1-9

Abstract:

Mucormycosis is a disease with a high percentage of mortality. This opportunistic disease is caused by pathogens of the Zygomycota family of the order Mucorales, which affect considerably, mainly immunocompromised patients. We present the case of a patient approached at the *Hospital Central Militar de México*, diagnosed with rhino-orbito-cerebral mucormycosis, with histopathological report of non-septated hyaline hyphae of 90 °, referring to the aforementioned diagnosis. A multidisciplinary approach to the pathology was carried out with diagnosis, timely medical and surgical treatment, achieving a favorable evolution and prognosis in a condition whose outcome is usually fatal.

Keywords: Mucormycosis, rhinocerebral, mortality, amphotericin B, orbital exenteration



Resumen

La mucormicosis es una enfermedad con un elevado porcentaje de mortalidad. Esta enfermedad oportunista, es causada por patógenos de la familia *Zygomycota* del orden de los mucorales, los cuales afectan de manera considerable, principalmente a los pacientes inmunocomprometidos. Presentamos el caso de un paciente abordado en el Hospital Central Militar de México, diagnosticado con mucormicosis rino-órbito-cerebral, con reporte histopatológico de hifas hialinas no septadas de 90 °, referentes al diagnóstico previamente mencionado. Se realizó un abordaje multidisciplinario de la patología con diagnóstico, tratamiento médico y quirúrgico oportuno, logrando una evolución y pronóstico favorable en un padecimiento cuyo desenlace suele ser fatal.

Palabras clave: Mucormicosis, rinocerebral, mortalidad, anfotericina B, exenteración orbitaria

CASO CLÍNICO

Se trata de masculino de 58 años de edad referido desde su escalón sanitario en Irapuato, Guanajuato. Antecedentes de diabetes tipo 2, de cinco años de evolución, en control con hipoglucemiantes orales.

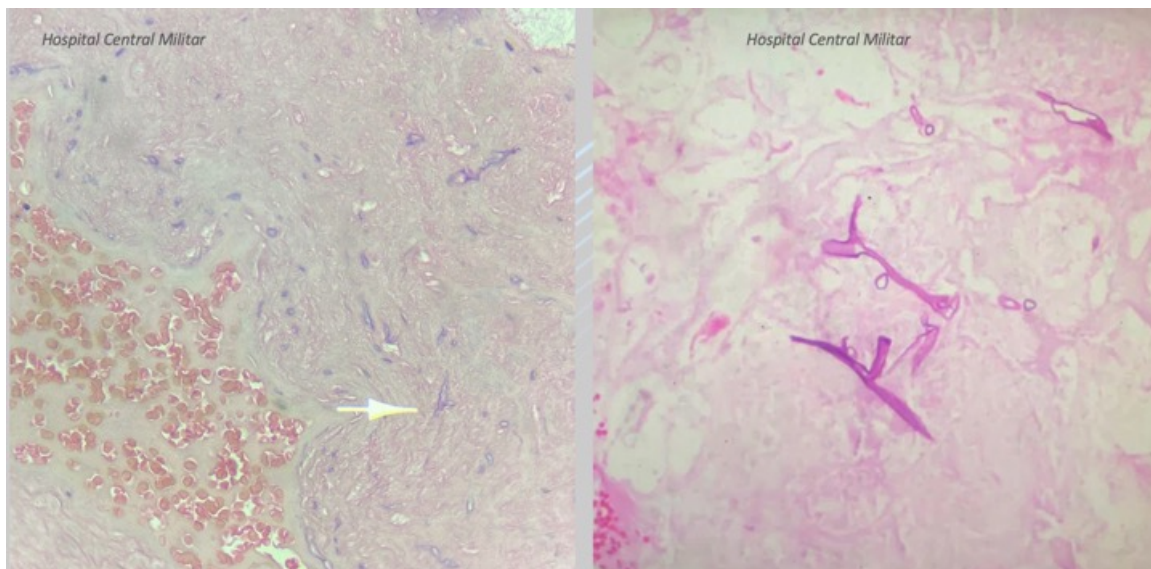
Al interrogatorio directo refirió cefalea holocraneana de tipo opresivo, en intensidad 9/10 según escala visual análoga, que mejoraba con la analgesicoterapia. Refirió iniciar hipoestesia en hemicara izquierda y dolor orbitario izquierdo ocho días previos a su atención médica en nuestro servicio, con consecuente disminución de la agudeza visual ipsilateral, progresiva. Dos días previos a su atención se agregó proptosis y ausencia de movimientos oculares en ojo izquierdo. Además, presentó cuadros intermitentes de epistaxis.

A la exploración neurológica: Paciente consciente, orientado, activo y reactivo, Glasgow 15; sin focalizaciones ni datos de meningismo.

Exploración de nervios craneales:

NC I:	Hiposmia.
NC II:	Ojo izquierdo no percibe luz. Ojo derecho 20/20.
NC III, IV, VI:	Ojo izquierdo con pupila en midriasis arrefléctica, reflejo consensual ausente, ptosis palpebral y movimientos oculares limitados. Ojo derecho normal. (Imagen 1).
NC V:	Hipoestesia en región V1-V2 izquierda. Reflejo corneal ausente. Resto sin alteraciones.
NC VII:	Sin alteraciones.
NC VIII:	Rinne positivo bilateral. Weber sin lateralizaciones.
NC IX, X, XI, XII:	Sin alteraciones

Imagen 1. Estructuras morfológicamente compatibles con hifas de mucormicosis observadas focalmente



Resto de exploración

Lengua móvil, piso de boca, surco gíngivoalveolar, carrillos, trígono retromolar, paladar duro y labios sin alteraciones. Restos radiculares de piezas dentales 15 y 16. Amígdalas intravélicas, úvula central, pilares amigdalinos sin alteraciones, pared posterior sin descarga. Orofaringe sin lesiones. Cilíndrico, traquea central y móvil, sin adenomegalias ni tumoraciones evidentes ni palpables. Pirámide nasal central, presencia de giba dorsal, no se observan lesiones cutáneas. Rinoscopia anterior derecha: mucosa eurémica, *septum* central, sin costras visibles, sin sangrado activo, cornetes eutróficos. Rinoscopia anterior izquierda: costras negruzcas en cornete inferior y en su inserción a pared lateral nasal. Septum anterior central con costras negruzcas en mucosa, sin exposición de cartílago septal, sin perforación.

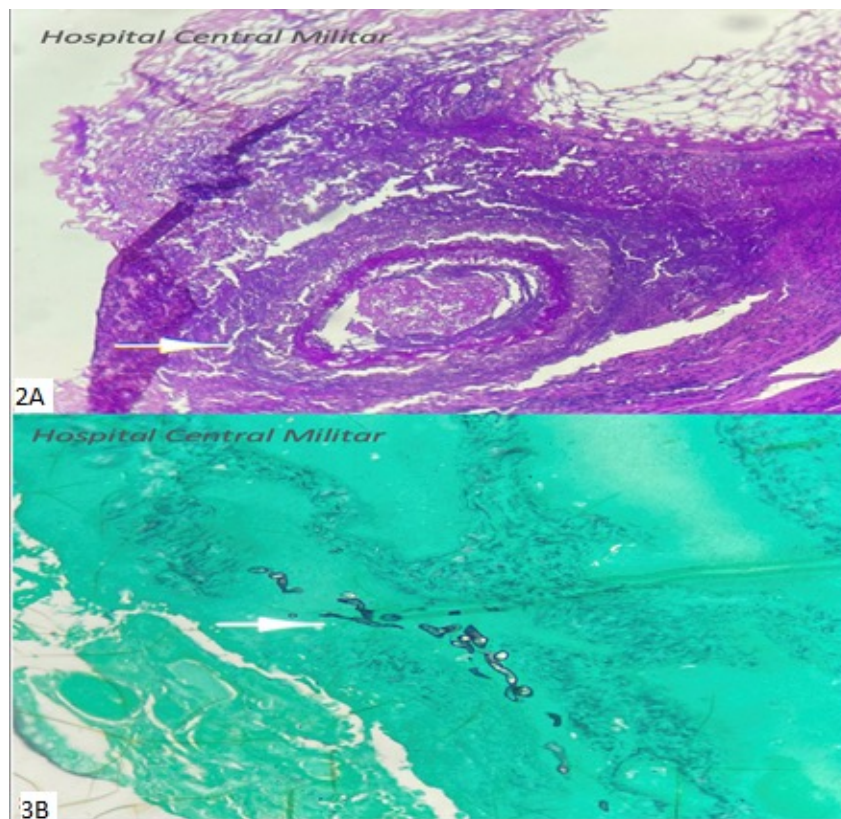
Se interconsulta al servicio de oftalmología, quien tras evaluación determinó que el paciente cumplía criterios para exenteración orbitaria. Así mismo se solicitó la valoración por el servicio de

infectología quien recomendó iniciar tratamiento médico con anfotericina y posaconazol. El reporte histopatológico de toma de biopsia previamente realizada en el servicio de urgencias arrojó resultado de biopsias de mucosa de cavidad nasal izquierda: mucosa respiratoria con inflamación aguda abscedada, necrosis extensa y estructuras morfológicamente compatibles con hifas de mucormicosis observadas focalmente (Imagen 1).

Laboratorios relevantes a su ingreso: glucosa 431 mg/Dl. Resto sin relevancia.

Se ingresó a quirófano para procedimiento quirúrgico de urgencia. Se realizó resección endoscópica de mucormucosis nasal difusa izquierda y exenteración de globo ocular izquierdo por parte de nuestro servicio. El reporte histopatológico definitivo de piezas anatomopatológicas de ojo izquierdo y cornete medio e inferior izquierdo reportó: infección por estructuras micóticas compatibles con mucormicosis sp., observando vasos de mediano calibre con trombosis (Imagen 2A) y adyacentes a su pared se observaron numerosas hifas alargadas, gruesas, con gemación a 90 ° (Imagen 2B).

Imagen 2A y 2B. Angioinvasión y trombosis e hifas con gemación $\geq 45-90^\circ$



Mediante tomografía, se evidenció en corte axial para tejido óseo un involucro de etmoides, esfenoides, adelgazamiento de lámina papirácea anterior al nivel de inserción de lamela basal del cornete medio y posterior a bula etmoidal (Imagen 3A). En corte axial para tejidos blandos: ingurgitación de los vasos centofaciales. Hiperdensidad en tercio orbitario posterior. No se observan hemorragias o colecciones intracraneales. El corte coronal para tejido óseo evidenció invasión de lámina papirácea

a nivel de la arteria etmoidal anterior y adelgazamiento de fovea etmoidal (Imagen 3B). En el corte coronal para tejidos blandos, se mostró ocupación del receso del frontal. Ocupación que coincide con porción invadida de lámina papirácea a la altura de la arteria etmoidal anterior. Hiperdensidad intraconal en cuadrante superonasal.

Imagen 3ª y 3B. Tomografía senos paranasales, simple, en corte axial para tejido óseo y tomografía senos paranasales, simple, en corte coronal para tejido óseo



En el posoperatorio inmediato evidenció datos de fístula de líquido cefalorraquídeo, para lo cual se ingresó nuevamente a quirófano. Se realizó cirugía endoscópica de senos paranasales de revisión y cierre de fístula en ápex orbitario.

Durante su estancia hospitalaria, presentó complicaciones tales como infección por *Clostridium difficile*, enfermedad renal aguda e infección por COVID-19 con síntomas moderados, que se resolvieron adecuadamente con los servicios interconsultados.

Se ingresó en una tercera ocasión a quirófano para cirugía de revisión endoscópica de senos paranasales y desbridamiento.

El paciente se egresó tras evidenciar mejoría de su padecimiento actual y complicaciones. Manejado como paciente externo por el servicio de infectología con tratamiento basado en posaconazol durante los seis meses posteriores. En revisión constante por parte de nuestro servicio y con abordaje por el servicio de oftalmología quien otorgó prótesis oculopalpebral 6 meses después de su egreso, misma prótesis que se encuentra en remodelación y adaptación definitiva. Actualmente en seguimiento y con evolución favorable.

DISCUSIÓN

Los hongos mucor y sus esporas se encuentran en la vegetación en descomposición y es omnipresente en el suelo y comúnmente aislado de las cavidades sinonasales de huéspedes sanos e inmunocompetentes.

⁽¹⁾ Puede tener diferentes presentaciones, las cuales son: rino-órbito-cerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, mucormicosis diseminada y una presentación poco común, que es la renal. Los porcentajes de morbilidad y de mortalidad de esta enfermedad dependen del órgano afectado por la infección, la especie que la origina y el estado clínico del pacientes, por ejemplo, con un 46 % de mortalidad en pacientes con afectación de los senos paranasales, como lo es en este caso presentado.⁽¹⁾

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de mucormicosis es una diabetes mal controlada y el sexo masculino. La presentación más común de la enfermedad es la rinocerebral, lo cual vuelve a esta presentación de gran interés para los otorrinolaringólogos.⁽²⁾

La sospecha diagnóstica de esta enfermedad, es en pacientes inmunocomprometidos, con cefalea, dolor facial, dolor orbitario o síntomas oftalmológicos asociados como ptosis, proptosis, disminución de la agudeza visual o limitación a los movimientos oculares.⁽³⁾

El diagnóstico se basa en análisis histopatológico, con nasendoscopia y tomografía computarizada para evaluar la extensión de la enfermedad. Es esencial el reconocimiento y diagnóstico tempranos, seguidos de tratamiento quirúrgico agresivo con desbridamiento, la terapia antifúngica prolongada y el control estricto de las comorbilidades.⁽⁴⁾

Los pacientes con diabetes *mellitus*, como en el caso de nuestro paciente, son más predispuestos a la variante rinocerebral de la infección mucormicótica. Con llegada del COVID-19 y el abuso de esteroides, se detectó un incremento marcado en la incidencia de la infección por *Mucor* en México y el resto del mundo, particularmente países como la India y Estados Unidos.⁽⁵⁾

El hallazgo más consistente, pero no siempre constante al examen físico de los pacientes es un cambio en el aspecto de la mucosa nasal, típicamente, la presencia de una escara nasal negra o grisácea. Nuestro paciente presentó esta lesión a nivel del cornete medio, sitio muy frecuente y un hecho concordante con lo reportado en la literatura. El compromiso orbitario es usualmente sobre el 66 %, y en ciertas ocasiones llega hasta el 100 %. Es importante considerar que la ausencia de la lesión no descarta en absoluto el diagnóstico, ya que también se ha descrito como un elemento tardío en el curso de la enfermedad.^(4,5)

Los mucorales tienen una singular capacidad de angioinvasión que causa vasculitis y trombosis de vasos sanguíneos, lo que resulta en grandes áreas de infarto y necrosis. Existen dos elementos que claramente predisponen a la enfermedad: la presencia de acidosis metabólica y déficit en la función de neutrófilos o monocitos. La acidosis metabólica interfiere en la capacidad de la transferrina de unirse al hierro, generando un alza tisular de estos elementos, lo que en conjunto con la elevación de la glucosa, favorece el crecimiento micótico. En el tipo rinocerebral, la espora inhalada infecta la cavidad nasal, los senos paranasales y la mucosa palatina, se expande a lo largo de los vasos y los nervios, pudiendo alcanzar la órbita, fosa pterigopalatina, fosa craneal media y el seno cavernoso logrando llegar al cerebro.

Las cepas de los mucorales tienen gran afinidad hacia las arterias y se adhieren a la pared arterial, crecen a lo largo de la lámina elástica interna de los vasos sanguíneos causando trombosis, isquemia y necrosis de los tejidos circundantes, esto se produce mediante el reconocimiento específico de la proteína

reguladora de glucosa 78 del receptor del huésped. El ligando fúngico que se une durante la invasión del endotelio pertenece a la familia de proteínas de revestimiento de esporas. Este reconocimiento causa la muerte celular del huésped por inducción de la endocitosis del hongo mediada por células endoteliales. Se pueden usar varias técnicas como el tratamiento con hidróxido de potasio al 20 %, tinción con metenammina plata de Grocott, tinción con hematoxilina y eosina, tinción con ácido peryódico-Schiff para la detección microscópica directa de mucorales.

El examen histológico del tejido de la biopsia es el estándar de oro para el diagnóstico, los hallazgos histopatológicos revelan hifas y esporas anchas de 10 a 20 micrómetros, irregulares sin septos; por lo general ramificadas en ángulos de 90 grados.⁽⁵⁻⁸⁾

Es necesario establecer el diagnóstico diferencial con las neoplasias rinosinusales, enfermedades granulomatosas tales como la granulomatosis de Wegener, la sinusitis crónica bacteriana, enfermedad de Graves aguda, tumores orbitarios, pseudotumor orbitario y trombosis del seno cavernoso.^(1,9)

El diagnóstico se basa en análisis histopatológico, con nasendoscopia y tomografía computarizada para evaluar la extensión de la enfermedad. Es esencial el reconocimiento y diagnóstico tempranos, en parte, lo cuál fue punto clave para el éxito en la atención del caso presentado, ya que pasaron horas desde el ingreso del paciente en urgencias, a la detección de su padecimiento e inicio del tratamiento quirúrgico y médico, de manera multidisciplinaria. Inicialmente la tomografía computada demuestra un engrosamiento inespecífico de la mucosa de las cavidades nasales y paranasales para luego dar paso a los hallazgos más característicos, entre los que destacan: erosión ósea, ausencia de nivel hidroaéreo y ausencia de contraste de la vena oftálmica superior y arteria oftálmica, engrosamiento del músculo recto medial, aumento de la densidad del ápex orbitario y ensanchamiento del nervio óptico.^(3,5)

La presencia de necrosis en las estructuras afectadas puede demostrarse con mucha mejor calidad en la resonancia magnética con contraste. Proporciona una mejor visualización de la extensión de la fosa periantral e infratemporal, la afectación de los tejidos blandos orbitarios y la invasión de la base del cráneo. La amplia gama de mecanismos de contraste disponibles en la resonancia magnética permite la detección de signos de imagen que son difíciles o incluso imposibles de demostrar en la tomografía computarizada. Por ejemplo, la afectación del seno cavernoso, invasión vascular, diseminación perineural, infarto del nervio óptico y diferenciación de la invasión del parénquima cerebral del infarto. Además, la resonancia magnética es más adecuada que la tomografía computarizada para diferenciar la mucormicosis rino-órbito-cerebral de otras enfermedades con una presentación clínica similar, como la sinusitis fúngica alérgica y bacteriana, la celulitis orbitaria bacteriana, los tumores nasales y paranasales, la enfermedad inflamatoria y la fístula carótido-cavernosa.⁽¹⁰⁾

El manejo exitoso de la mucormicosis se basa en un enfoque integral y multidisciplinario, incluida la reversión o interrupción de factores predisponentes subyacentes (si es posible), administración temprana de agentes antifúngicos activos a la dosis óptima, con eliminación completa de todos los tejidos infectados y el uso de varias terapias adyuvantes. Es obligatoria la corrección rápida de alteraciones metabólicas en paciente diabéticos con sospecha de mucormicosis. Existe una amplia evidencia en la literatura respecto a la importancia del debridamiento quirúrgico; evidenciando que se retrasa la progresión de la enfermedad, disminuye la carga fúngica y provee muestras para estudio histopatológico y cultivos. El principal objetivo del debridamiento es remover el material necrótico hasta obtener bordes clínicamente libres de enfermedad.^(1,6)

La anfotericina B es la droga más activa y utilizada en la mucormicosis. Los efectos adversos comunes que se pueden presentar durante la infusión son cefalea, fiebre, calosfríos, malestar general, artralgias y mialgias, náuseas y vómito e hipotensión arterial, reacción anafiláctica. La toxicidad renal disminuye con un estado de hidratación aceptable. Para controlar la hipocalcemia e hipomagnesemia es necesario monitorizar la concentración de potasio y magnesio tres veces por semana y reponer el potasio en las soluciones. El problema autolimitante de la anfotericina B es la nefrotoxicidad y está relacionada con la dosis acumulativa del fármaco. La dosis máxima tolerada es de 0.5 a 1 mg/kg/día. La encapsulación de la anfotericina B en liposomas formando un complejo lipídico ha mostrado ser útil en la disminución de los efectos adversos conservando la actividad antifúngica pero siendo mucho más costosa, siendo esto último su principal desventaja pero presentando ventajas como la disminución de la nefrotoxicidad.⁽¹⁰⁾

El posaconazol o el isavuconazol pueden ser usados como terapia de mantenimiento o continuación. El posaconazol, administrado preferiblemente en tabletas gastroresistentes (300 mg cada 12 h durante el primer día y después 300 mg al día) es una buena opción. Existe experiencia de uso durante ≥6 meses en mucormicosis invasivas. No existen datos clínicos para posicionarlo como tratamiento inicial de la mucormicosis.⁽¹⁰⁾

Existe controversia respecto a la exenteración orbitaria y se refiere que no siempre es obligatoria sólo por el hecho de existir compromiso orbitario. Existen repercusiones oftálmicas, cosméticas y psicológicas a largo plazo de la exenteración. La decisión debe ser un equilibrio cercano entre preservar el ojo o prevenir una mayor propagación intracraneal y, finalmente, la muerte.

El resultado obtenido en el abordaje de nuestro paciente fue producto del trabajo multidisciplinario en el diagnóstico, tratamiento médico y quirúrgico, ya que se pudo contar con la intervención de los servicios de: urgencias, oftalmología, radiología, infectología, medicina interna, anatomía patológica, laboratorio, etc.

REFERENCIAS

1. **Palejwala S, Zangeneh T, Goldstein S, Lemole Gm.** An aggressive multidisciplinary approach reduces mortality in rhinocerebral mucormycosis. *Surgical Neurology International*. 2016;7(1): 61. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.182964>.
2. **Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al.** The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(1): 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>.
3. **Balai E, Mummadi S, Jolly K, Darr A, Aldeerawi H.** Rhinocerebral Mucormycosis: A Ten-Year Single Centre Case Series. *Cureus*. 2020; <https://doi.org/10.7759/cureus.11776>.
4. **Kolekar JS.** Rhinocerebral Mucormycosis: A Retrospective Study. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2015;67(1): 93–96. <https://doi.org/10.1007/s12070-014-0804-5>.
5. **Rahal E M, Moreno V M, Villa N J.** Mucormicosis rino-orbito-cerebral: Experiencia en doce años. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. 2008;68(1). <https://doi.org/10.4067/s0718-48162008000100005>.
6. **Hassan MIA, Voigt K.** Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. *Medical Mycology*. 2019;57(Supplement_2): S245–S256. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz011>.

7. **Julián Castrejón A, Crespo Reinoso PA.** Mucormicosis rinocerebral: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial*. 2020;16(1): 22–26. <https://doi.org/10.35366/93384>.
8. **Iñiguez-García MA, Villar-Trujillo A del, Cardona-Infante V, Carrillo-Ponce C, Téllez-Becerra JL, Iñiguez-García MA, et al.** Diagnóstico y tratamiento de la mucormicosis pulmonar. Reporte de un caso. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. 2016;59(2): 28–38.
9. **Waizel-Haiat S, Cohn-Zurita F, Vargas-Aguayo AM, Ramírez-Aceves R, Vivar-Acevedo E.** Mucormicosis rinocerebral invasora crónica. *Cirugía y Cirujanos*. 2003;71(2): 145–149.
10. **Shah K, Dave V, Bradoo R, Shinde C, Prathibha M.** Orbital Exenteration in Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis: A Prospective Analytical Study with Scoring System. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2019;71(2): 259–265. <https://doi.org/10.1007/s12070-018-1293-8>.