



Hemimaxilectomía en mucormicosis rinocerebral. Caso clínico

Omar Jacob Vargas Apérez,* José Ernesto Miranda Villasana,§ Jhonston Baldomero Hernández^{II}

RESUMEN

La mucormicosis rinocerebral es una enfermedad fúngica letal poco común que usualmente afecta pacientes diabéticos o inmunocomprometidos, en casos muy raros, puede desarrollarse en pacientes inmunocompetentes. El tratamiento se realiza mediante control de la enfermedad de base, así como debridación radical del tejido infectado, comúnmente mediante maxilectomía total o parcial, que algunas veces incluye etmoidectomía y exenteración orbitaria. Así mismo se inicia tratamiento con amfotericina B liposomal. Este caso describe a un paciente masculino de 69 años de edad, con diagnóstico de mucormicosis rinocerebral, el cual presentó una evolución atípica, ya que la manifestación fue lenta y en un inicio el paciente no presentaba el descontrol metabólico característico de esta patología. Tras la confirmación del diagnóstico se inicia tratamiento antimicótico mediante amfotericina B, posteriormente se realiza procedimiento quirúrgico de hemimaxilectomía, mediante abordaje tipo Weber-Ferguson con debridación del tejido necrótico.

Palabras clave: Mucormicosis, amfotericina B, hemimaxilectomía, abordaje Weber-Ferguson.

Key words: Mucormycosis, amphotericin B, hemimaxillectomy, Weber-Ferguson approach.

ABSTRACT

The rhinocerebral mucormycosis is a fungal, lethal and uncommon disease usually observed in diabetic or immunodeficient patients. Usually the treatment is done by controlling the underlying disease, as well as a radical debridement, usually a partial or total maxillectomy is done and in some cases is also included ethmoidectomy and orbital exenteration. As well as therapy with Amphotericin B is initiated. This case report describes a 69-year-old male patient that suffered a rhinocerebral mucormycosis of an atypical evolution; due to the initial phase which did not present the typical metabolic chaos and the abnormal timing of appearance of the signs. As soon as the diagnosis was confirmed, a treatment with amphotericin B was established and an hemimaxillectomy was carried out with debridement by means of Weber-Ferguson approach.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente masculino de 69 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 de ocho años de evolución, así como hipertensión arterial sistémica de 7 años de evolución, ambos padecimientos bajo control médico desde su inicio.

El paciente acude al Servicio de Urgencias del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE el día 5 de febrero de 2004 con dolor en la región nasogeniana del lado izquierdo de 15 días de evolución, de intensidad leve, que posteriormente se complica con parestesia de la misma región acompañada de epífora, por lo que es ingresado a cargo del Servicio de Medicina Interna con una impresión diagnóstica de linfoma angiocéntrico de células T (también conocido como granuloma letal de la línea media). Lo anterior debido a que presentaba una zona de necrosis en el paladar (*Figura 1*) sin embargo los estudios hematológicos se encontraban dentro de parámetros normales.

El Servicio de Medicina Interna decide solicitarnos interconsulta para valorar la alteración palatina antes comentada, durante esta valoración inicial a cargo de nuestro Servicio se observó necrosis de aproximadamente dos centímetros de diámetro ubicada en el paladar duro, decidiéndose realizar frotis de la lesión.

El día 6 de febrero de 2004 se obtienen resultados del estudio citológico, el cual reporta la presencia de esporas e hifas, por lo que se orienta el diagnóstico a mucormicosis, así se decide solicitar valoración al Servicio de Infectología, mismo que considera que los datos clínicos del paciente no son concluyentes para establecer el diagnóstico de mucormicosis, dado que

* Residente de cuarto año de la Especialidad de Cirugía Maxilofacial HRGIZ, ISSSTE.

§ Jefe de Servicio de Cirugía Maxilofacial del HRGIZ, ISSSTE.

^{II} Jefe del Departamento de Anatomía Patológica de HRGIZ, ISSSTE. (QEPD).

el paciente no presentaba el descontrol metabólico característico de esta patología, además de que la evolución era relativamente lenta, sugiriendo iniciar doble esquema de antibioticoterapia (clindamicina y ceftriaxona), postergando la administración de amfotericina B hasta la confirmación del diagnóstico.

El día 8 de febrero nuestro Servicio decide realizar biopsia incisional de la lesión (*Figura 2*), durante la cual se observa alteración de la vascularidad de la zona y escaso sangrado. Se envía la muestra para estudio anatomopatológico y cultivo.

También se solicita tomografía computarizada en la cual se observan datos de pansinusitis, sin datos de disrupción ósea (*Figura 3*).

El día 9 de febrero de 2004 se obtienen resultados de cultivo positivos para *Rhizopus* sp., así mismo se

obtiene resultado de estudio histopatológico positivo a Mucormicosis, confirmando así el diagnóstico, por otro lado, la herida quirúrgica se observa sin datos de cicatrización y el paciente inicia con datos de paresia del VII par craneal.

El día 10 de febrero se inicia tratamiento antimicótico mediante amfotericina B, así mismo se realiza procedimiento quirúrgico de hemimaxilectomía, mediante abordaje tipo Weber-Ferguson con debridación de tejido necrótico (*Figura 4*), tras lo cual el paciente pasa a Terapia Intensiva durante un lapso de nueve días, presentando una evolución favorable, por lo que se egresa a cargo del Servicio de Medicina Interna hasta completar su recuperación.

A la fecha, y tras seis meses de evolución, el paciente se encuentra en rehabilitación protésica y sin datos de la enfermedad (*Figura 5*).

DISCUSIÓN

La mucormicosis orbitorinocerebral, constituye en la actualidad una de las enfermedades con alto índice de mortalidad, con resultados estéticos y funcionales devastadores, pero que, por fortuna, se presenta en un bajo porcentaje de la población.

Esta infección es causada por un grupo de hongos oportunistas que pertenecen a la clase de los Zygomycetes, del orden de los Mucorales, que son saprobios del suelo o parásitos de invertebrados, tienen distribución mundial.²



Figura 1. Lesión palatina inicial.



Figura 2. Biopsia incisional.



Figura 3. Tomografía computarizada evidenciando pansinusitis.



Figura 4. Hemimaxilectomía mediante abordaje Weber-Ferguson.



Figura 5. Control postoperatorio a 6 meses.

Actualmente la mucormicosis se cuenta entre las cuatro micosis más frecuentes en el mundo, por otro lado, pese a que los mucorales se pueden encontrar en el ambiente que nos rodea cotidianamente, además de ser comensales de la cavidad bucal y senos paranasales, en realidad pocos hongos hifales colonizan efectivamente estos sitios anatómicos, a no ser que se trate de un paciente inmunosuprimido o que haya una concentración elevada de mucorales en el ambiente, son raros los casos en los que no se encuentran factores predisponentes.²

HISTORIA

En el año de 1847, Stoyer observó los primeros casos en humanos, y reportó una mucormicosis pulmonar que fue confundida con aspergilosis; posteriormente en 1877, Furbryger describió clínica y microbiológicamente 2 casos pulmonares. En 1885 Paltauf reporta mucormicosis gastrointestinal diseminada (reportada como micosis mucorina, y sobre la cual existe cierta duda por parte de algunos investigadores, ya que no se obtuvieron cultivos);² en el año de 1943, Gregory y cols.³ realizaron la descripción del primer caso de la forma rinocerebral de mucormicosis; por último, en 1955 Harris⁴ hizo el reporte del primer paciente que sobrevivió a la enfermedad.

En 1956 se inicia el tratamiento farmacológico con amfotericina B, aunado a desbridamiento quirúrgico y control de alteraciones de base; desde entonces han existido pocas modificaciones a esta terapia conjunta.

En 1926 se inicia la terapia adjunta de oxígeno hiperbárico, introducida por Karsner y Saphir,⁵ quienes demostraron que ciertos hongos limitaban su crecimiento al exponerlos a presiones parciales de oxígeno, pero fue hasta 1980 que Price y Stevens,⁶ y posteriormente Ferguson y Mitchell⁷ en 1988, utilizaron de manera exitosa la terapia hiperbárica de oxígeno en pacientes con mucormicosis rinocerebral.

PATOGENIA

El orden de los hongos mucorales son saprófitos que pueden hallarse en forma natural en una amplia variedad de lugares desde desechos orgánicos, moho de pan y frutas, hasta en cintas adhesivas no estériles.⁸ Se ha descrito que los mucorales prefieren el ambiente cálido y húmedo.⁹ Son termorresistentes, y a pesar de ser un comensal de cavidad bucal, fosas nasales y faringe, sólo es capaz de iniciar infección en presencia de compromiso inmunológico.

La vía de entrada más común es la aérea, donde las esporas son inhaladas, anidando en la mayoría de los casos, en la mucosa nasal y oral. Si el huésped es inmunocompetente las esporas son fagocitadas normalmente en un periodo de varias semanas¹⁰ y sólo ante una inmunosupresión aparecen las hifas para posteriormente diseminarse a través del torrente sanguíneo o, más frecuentemente, iniciar el proceso infeccioso a nivel de cornetes medio e inferior en pacientes inmunocomprometidos.¹¹ Además puede inocularse a través de la piel en heridas grandes o quemaduras profundas y/o extensas.¹²

El suero humano normal inhibe el crecimiento de los mucorales, a diferencia del suero obtenido de pa-

cientes diabéticos que no es inhibitorio, y que en realidad puede estimular el crecimiento del hongo.¹³

Cuando las esporas han proliferado en un sitio, sus hifas comienzan a invadir los tejidos, nervios linfáticos y vasos sanguíneos (tienen predilección por las arterias); con esto se inicia un círculo vicioso que comprende trombosis, infartos, necrosis y disminución del pH, esto último, contribuye a formar un medio ácido que facilita la proliferación de los mucorales. Se ha determinado que estos hongos poseen un sistema ácido-reductasa que facilita su crecimiento en medios ácidos y ricos en glucosa. Además se ha observado que los pacientes con cetoacidosis poseen una disminución en la actividad de fagocitosis de los neutrófilos polimorfonucleares, con un retraso en la agregación de los granulocitos y los fibroblastos.¹³

También, a diferencia de otros hongos, éstos son capaces de crecer en anaerobiosis. La invasión linfática y venosa se produciría a posteriori de la afección arterial. Estos microorganismos se desarrollan en un promedio de 2-5 días *in vitro*.¹⁴

La infección comienza en la mucosa oral y/o nasal, y a través de senos paranasales (etmoidal o maxilar) o por el conducto nasolagrimal, entra en la órbita.¹⁵ Con relación al seno esfenoidal, su erosión en la parte superior puede llevar a compromiso de la silla turca, lateralmente puede comprimir el nervio óptico o erosionar la arteria carótida y el seno cavernoso.

Se puede considerar que existe invasión orbitaria si existe edema palpebral con presencia de oftalmoplejía por parálisis de los nervios craneales motores y ceguera.¹⁶

FACTORES PREDISPONENTES

- Diabetes descontrolada (cetoacidosis metabólica).
- Pacientes en tratamiento para trasplante de órganos.
- Enfermedades hematológicas malignas (principalmente leucemia)
- Receptores de trasplantes de médula ósea (4.17), muchos de los cuales están bajo tratamiento con desferrioxamina.
- Pacientes con insuficiencia renal.
- Personas en terapia quelante para sobrecarga de hierro o aluminio.¹⁸⁻²⁰
- Pacientes con heridas por quemaduras extensas.^{12,20}
- Los adictos a fármacos intravenosos son más susceptibles a desarrollar la forma cerebral de mucormicosis.²¹
- Actualmente están en aumento los reportes de mucormicosis secundaria a infección por VIH.²¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes incluyen síntomas oculares y nasales como: dolor retroorbitario, diplopía, parestesia periorbitaria y pérdida de la visión uni o bilateral, proptosis, quemosis, cefalea, rinorrea y/o epistaxis, o bien flujo nasal de color pardo. La endoscopia nasal revela edema de la mucosa, olor fétido, deshidratación de la mucosa con restos sanguíneos antiguos, así como escaras negras, las cuales se consideran patognomónicas de esta enfermedad.¹⁰

Entre los signos más comunes se encuentran celulitis periorbitaria, y/o facial; quemosis, proptosis y alteraciones neurológicas, con lesiones a nervios craneales II, III, IV, V, VI y VII, pero en etapas más avanzadas pueden involucrarse los pares I y VIII alterándose también el estado de conciencia del individuo. Se ha descrito fiebre en más del 50% de los casos.¹¹

Son evidentes las áreas de necrosis en fosas nasales con perforación del septum, así como necrosis en paladar duro, las cuales aumentan en extensión de manera rápida si el paciente no recibe tratamiento temprano.

Los signos oculares son indicativos de extensión retrobulbar, mientras que la alteración del estado de conciencia es un signo de lesión cerebral.

De las complicaciones que pueden llegar a presentarse se encuentran: la trombosis del seno cavernoso por extensión venosa a través de las venas oftálmicas, síndrome del ápice orbitario o el síndrome de la fisura orbitaria superior y trombosis de la arteria carótida interna por extensión de la vena oftálmica.²²

HISTOLOGÍA

El hongo se observa en forma de hifas anchas de 10 a 20 μm de ancho, con angulaciones de 90°, no septadas, ramificadas en ángulo recto, sin pared celular,¹⁰ lo cual hace la diferencia microbiológica con la aspergilosis. Los mucorales se identifican con tinciones como hematoxilina-eosina, pero son mejor visualizados con ácido peryódico shiff, (PAS) o bien con tinciones de plata como metenammina de plata de gomori.¹ Se observa necrosis tisular y áreas de infartos y trombosis de vasos sanguíneos.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse de mucormicosis cuando se cumplan 2 o más de las siguientes condiciones:

1. Áreas extensas de necrosis en paladar duro, fosas nasales, punta nasal, flujo nasal de color negro o pardo, y epistaxis.

2. Enfermedades metabólicas (diabetes mellitus no controlada, cetoacidosis metabólica).
3. Enfermedades inmunosupresoras (leucemia, mieloma múltiple).
4. Terapia farmacológica inmunosupresora (esteroides, ciclofosfamida, ciclosporina) o quelante (desferrioxamina).
5. Alteraciones neurológicas (nervios craneales II al VII principalmente y estado de conciencia).
6. Alteraciones faciales (proptosis, celulitis periorbitaria y/o facial).

Se debe realizar diagnóstico diferencial con infecciones bacterianas necrotizantes, aspergilosis, tuberculosis, sífilis y otros procesos granulomatosos.

El diagnóstico de mucormicosis se establece por la demostración de las hifas en el material de biopsia. De ser ésta negativa, al igual que el cultivo, pero ante la sospecha clínica, no debe descartarse la presencia del proceso micótico. El examen directo es mucho más significativo que el cultivo, ya que como se comentó, los mucorales son contaminantes comunes del medio ambiente y de los esputos. El tratamiento debe ser precoz para lograr la curación, aun así la mortalidad asciende al 50% de los casos.²

Los mucorales implicados en la enfermedad crecen en los medios de laboratorio estándar, sin agregar cicloheximida. El desarrollo es rápido y por lo general se observa de las 12 a las 18 horas de haber hecho la siembra de la muestra.

Las secreciones, los raspados, y el material de biopsia se pueden sembrar en agar Malta, agar-patata-glucosa o agar de Sabouraud e incubarse a 37 a 25 °C. En ocasiones, la intensa capacidad sacarolítica de los microorganismos es una ventaja para colocar la muestra en un trozo de pan estéril, el cual a su vez, se coloca en la superficie de la placa de agar.

Se dice que es micosis invasiva si cumple con los criterios de:

1. Hifas en la submucosa con invasión angiocéntrica o sin ella.
2. Necrosis tisular con mínimo infiltrado de células inflamatorias del huésped.²

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mucormicosis rinocerebral consiste en un enfoque tripartito, que consiste en:

1. Tratamiento quirúrgico, con debridación extensa del tejido necrótico, hasta encontrar tejido sangrante con los siguientes objetivos:

- Hacer más lenta la progresión de la enfermedad, permitir tiempo para la recuperación de la médula ósea.
- Reducir la carga de hongos, para la recuperación de los neutrófilos.
- Proporcionar muestra para cultivo.¹⁵

2. Tratamiento de la enfermedad de base, por ejemplo, en el control metabólico y ácido básico de pacientes diabéticos.
3. Tratamiento farmacológico, cuya principal arma continúa siendo la amfotericina B.

La principal precaución con el uso de amfotericina B es su nefrotoxicidad, sin embargo, hay que mencionar que existen formas menos tóxicas, como la amfotericina liposomal, la de dispersión coloidal o el complejo lipídico de amfotericina B; dichos agentes son de un precio más elevado, pero su eficacia fungicida es adecuada, incluso cuando ya existe una extensión intracerebral.²³

La dosis de amfotericina B se inicia con 1 mg IV, continuando con aumentos diarios de 5 mg, hasta llegar a la dosis óptima de 0.7 a 1 mg/kg de peso. La amfotericina liposomal, se debe usar en los casos que se pretenda disminuir la toxicidad de la amfotericina B, pero su dosis terapéutica es más alta, llegando hasta 2.5 mg/kg/día.

Es conveniente monitorizar la función renal, no sobrepasando niveles de creatinina de 3.0 mg/dL. En caso que esto suceda y sea necesario continuar el uso del fármaco, se valorará el inicio de una diálisis renal.²⁴

En los pacientes inmunocomprometidos el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas ha sido postulado como coadyuvante del tratamiento²⁵ con la finalidad de promover la recuperación de la médula ósea en sujetos neutropénicos, una respuesta a este factor determina una médula ósea funcional, así como una recuperación activa de la enfermedad por la proliferación celular.

El pronóstico de la mucormicosis depende básicamente de la posibilidad de compensar la inmunidad del huésped mediante el control de la enfermedad de base, así como un tratamiento médico-quirúrgico oportuno, si bien el seguimiento de estos pacientes debe realizarse con mayor asiduidad, valorando la actuación quirúrgica, en cada visita que realice el paciente.

El caso que comentamos en este artículo presenta un paciente que desarrolla mucormicosis rinocerebral, sin embargo, la manifestación es atípica, ya que la bibliografía refiere una evolución rápida y letal, diferente de la evolución lenta que presentó este pa-

ciente, por otro lado, pese a tener antecedentes de diabetes mellitus de varios años de evolución, a su ingreso se encontraba con adecuado control de sus niveles séricos de glucosa (120 g/dL), lo cual dificultó su diagnóstico y retardó su tratamiento, ya que si bien, el tratamiento descrito para un caso de mucormicosis diagnosticado, requiere de resección quirúrgica radical, inmediata al diagnóstico, (la literatura menciona que el rango de supervivencia se relaciona directamente con el tiempo entre la identificación del diagnóstico y el inicio del tratamiento, que idealmente se realizaría entre 2 y 72 horas),¹³ control de enfermedad de base y tratamiento farmacológico, básicamente con amfotericina B, al no tener datos concluyentes se decidió postergar el inicio del tratamiento con amfotericina B, considerando la nefrotoxicidad ampliamente reportada cuando se administra este medicamento, y por otro lado no se realizó el tratamiento quirúrgico hasta confirmar el diagnóstico, considerando el efecto estético devastador para el paciente, así mismo se consideró el hecho de que se trataba de un paciente controlado, por lo que la evolución de la enfermedad no se exhibió con la rapidez que caracteriza esta infección, ya que no presentaba la disminución fagocítica de los granulocitos, ni el ambiente ácido y rico en glucosa característicos de los pacientes con diabetes mellitus descontrolada y que los estudios del Dr. Mc Nulty permitieron demostrar, favorecen el crecimiento de los mucorales.¹³

CONCLUSIÓN

Así pues, el presente caso representa una manifestación poco agresiva de mucormicosis rinossinusal, en donde la valoración clínica nos permitió decidir retrasar el tratamiento tanto médico como quirúrgico hasta la confirmación histológica del padecimiento, tal como lo sugiere la literatura, evolucionando el paciente satisfactoriamente y sin recurrencia de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Marx RE, Stern D. *Oral and maxillofacial pathology*. A rationale for diagnosis and treatment. USA. Quintessence publishing Co; 2003.
2. Willard RJ. *Micología médica*. 3a edición. México. ed Interamericana- Mc Graw-Hill; 1990.
3. Gregory JE, Golden A, Haymaker W. Mucormycosis of the central nervous system; a report of three cases. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943; 73: 405-419.
4. Harris J. Mucormycosis: Report of a case. *J Pediatr* 1955; 16: 857-867.
5. Karsner HT, Saphir O. Influence of high partial pressures of oxygen on the growth of certain molds. *J Infect Dis* 1926; 39: 231-236.
6. Price JC, Stevens DL. Hyperbaric oxygen in the treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 737-747.
7. Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R. Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 551.
8. Szttern CD, Begue P, Greco M, Cechinni E. Mucormicosis rinossinusal en paciente inmunocomprometido (serial online). 2003 Sept [cited may 2000]. Available from: URL: http://www.A:Mucormicosis_rinosinusal.htm.
9. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 2ª edición. México. Ed Méndez editores; 2002.
10. Tristano A, Chollet MaE. Mucormicosis. Reporte de tres casos. *Invest Clin Maracaibo* 2002; 43(3).
11. Ferguson BJ. Fungal rhinosinusitis: a spectrum of disease. *Otolaryn Clin North Am* 2000; 3(2).
12. Tsoutsos D, Tsati E. Extensive Burn injury complicated by mucormycosis: a case report. *Ann Burn and Fire Disast* 2001; XIV: 3.
13. Jone K, James KF, Harold EC. A fatal outcome from rhinocerebral Mucormycosis after extractions: A case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 693-697.
14. Topazian GR, Goldberg HM. *Oral and maxillofacial infections*. USA Saunders Co; 1994.
15. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Sun Ophthalmol* 1994; 39: 3-22.
16. Bodenstein NP. Clinical signs of orbital ischemia in rhino-orbitocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1993; 103: 1357-61.
17. Maertens. *Bone marrow transplant*. 1999; 24(3): 307-12.
18. Boelaert. *Clin Nephrol* 1988; 29(5): 261-6.
19. Boelaert. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 660-7.
20. Waizel-haiat S, Cohn-Zurita F, Vargas A, Ramírez AR, Vivar AE. Mucormicosis rinocerebral invasora crónica. *Cir Ciruj* 2003; 71: 145-149.
21. Hopkins D. *Clin Infect Dis* 1994; 19(6): 1133-7.
22. Chun S, Stevens DA. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. USA. Saunders Company; 2000: 1884-1886.
23. Strasser R. *Arch Intern Med* 1996; 156(3): 337-9.
24. Hardman JG, Limbird LE, editors. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Octava ed. México: McGraw-Hill-Interamericana., 1996.
25. Nussbaum ES, Hall WA. Rhinocerebral mucormycosis: Changing pattern of disease. *Surg Neurol* 1994; 41: 152-155.

Dirección para correspondencia:

Omar Jacob Vargas Apáez
Av. Magdalena Mz. D Lote 5,
Col. Alfredo del Mazo
Naucaipan, Estado de México
Tel. 2618 0095