

# Mucormicosis rinocerebral con trombosis del seno cavernoso: informe de caso

Erwin González Maza<sup>1</sup>, Mylene Mejía Noguera<sup>2</sup>, Mario Cardenas<sup>3</sup>, Herbert Hacobo Dubón<sup>4</sup>, Carolina Castellanos<sup>5</sup>, César Conde Pereira<sup>6</sup>, Ana Elisa Suárez<sup>7</sup>, Ingrid Rosario Velásquez Lorenzo<sup>8</sup>

## Resumen

La mucormicosis es una infección fúngica muy invasiva que ha destacado en las últimas décadas, especialmente en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades subyacentes o concomitantes graves; como diabetes mellitus, neoplasias hematológicas, talasemias, trasplantes, cirrosis hepáticas, insuficiencia renal, inmunodeficiencias. Dichas micosis se producen por hongos oportunistas del orden Mucorales, principalmente *Rhizopus spp*, *Lichtheimia spp*, *Mucor spp* y *Rhizomucor spp*. Se presentan con diversas manifestaciones clínicas, entre ellas: cutánea, pulmonar, gastrointestinal y rinocerebral. Esta última, en nuestro caso, fue producida por *Rhizopus arrhizus* (*R. Oryzae*). Este hongo tiene predilección por los pacientes diabéticos cetoacidóticos. Tiene una distribución mundial del 90%. La clave del tratamiento es el desbridamiento agresivo inmediato junto con dosis altas de Anfotericina B por vía intravenosa. El pronóstico en estos pacientes es muy desfavorable. Se presenta un caso de un paciente masculino con diabetes mellitus descompensada con evolución de una micosis progresiva, agresiva y mortal.

## Palabras clave

Mucormicosis rinocerebral, diabetes mellitus, Zigomicetos, *Rhizopus arrhizus*.

## ■ CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 62 años, guatemalteco, con antecedente de diabetes mellitus e hipertensión arterial de aproximadamente 10 años de evolución, sin adecuado control de la enfermedad, con tratamiento de metformina y enalapril. El paciente consultó por dolor y claudicación de

miembro inferior derecho, refiriendo ardor y dolor con intensidad de 10/10, que no le permite deambular adecuadamente desde el inicio. Como dato adicional refiere diarrea de una semana de evolución y dolor de garganta, sin tratamiento para las mismas.

1. Médico, Jefe de Departamento de Medicina Interna Hospital Pedro de Bethancourt, Antigua, Guatemala

2. Médica, Ejercicio Profesional Supervisado de Dermatología. Hospital General San Juan de Dios, Guatemala

3. Médico, Jefe de Residentes de Dermatología. Hospital Pedro de Bethancourt, Antigua, Guatemala

4. Médico, Jefe de Residentes de Dermatología Hospital Pedro de Bethancourt, Antigua, Guatemala

5. Médica, Residente II. Medicina Interna Hospital Pedro de Bethancourt, Antigua, Guatemala

6. Médico, Jefe del área de Tuberculosis y Hongos del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios, Guatemala

7. Médica, Patóloga. Hospital General San Juan de Dios, Guatemala

8. Médica, Residente de patología. Hospital General San Juan de Dios, Guatemala.

Autor corresponsal: Erwin González Maza  
Correo electrónico: medintantigua@gmail.com

Al examen físico de mucosas orales, estas se ven secas y pálidas. El paciente presenta anodoncia parcial de premolares y molares, caries dentales y halitosis. A la evaluación ocular se observan pupilas de 4mm, isocóricas, no reactivas a la luz, ceguera bilateral, movimientos oculares con afectación del III y del V par craneal. El miembro inferior derecho se evidencia frío y pálido desde la región poplíteica hacia el talón, con áreas de cianosis distal en los dedos y costras necróticas, disminución de los pulsos pedios y poplíteos filiformes, y parestesias a la palpación.

El caso es evaluado por el departamento de cirugía en el cual solicitan un USG Doppler arterial, que reporta: femoral común con ateromas calcificados y estenosis directa medible del 20% y dúplex menor al 49% con flujos monofásicos de baja velocidad, femoral superficial con ateroma de Monkeberg, arteria poplíteica sin flujos demostrables y ateromas calcificados con trombo y ecos en

su interior que se extienden a cayado tibial anterior y tronco tibioperoneo, arterial anterior sin flujos y ateroma de Monkeberg, tibial posterior con flujos de muy baja velocidad. Los resultados fueron evaluados por los cirujanos que describen un miembro letal. Por ello es llevado a la sala de operaciones para amputación supracondílea. Seis horas después de la cirugía presenta acidosis metabólica, edema palpebral, oftalmoplejía con afectación del III y del V par craneal.(Figura 1)

La evaluación de la piel presenta dermatosis localizada en la cabeza que afecta párpado superior derecho, nariz, mejilla derecha, paladar duro y blando. Se caracteriza por



Figura 1 Oftalmoplejía con afectación del III y del V par craneal.

una placa violácea y necrótica hacia la periferia de bordes definidos, dolorosos. Al evaluar la orofaringe presenta estomatosis que afecta al paladar duro y al blando y la encía gingival, caracterizada por necrosis con mal olor de 24 horas de evolución. (Figuras 2 y 3)

Por ello se le realizan estudios con KOH (hidróxido de potasio), que permite observar el micelio hialino cenocítico sugestivo de hongo mucoral +++. (Figuras 4a y b) Al microscopio se observan hifas cenocíticas, hialinas, contorneadas y plegadas sobre sí mismas. Las hifas son gruesas (5  $\mu\text{m}$  aproximadamente) y con un largo mayor a 20  $\mu\text{m}$ . Se toma muestra y se cultiva por siembra en agar Sabouraud dextrosa. Se incubó a 25°C, y aproximadamente a los 5 días de cultivo se aisló un hongo filamentoso de rápido crecimiento de color blanco, de apariencia algodonosa, que con los días se tornó grisáceo. El hongo aislado fue resembrado en agar papa dextrosa para su identificación microscópica.(Figuras 5a y b) Microscópicamente se observaron hifas hialinas cenocíticas gruesas. Los esporangióforos se observaban mayoritariamente solitarios y algunos pocos en mechones, casi ninguno estaba ramificado. (Figuras 6 a y b) El esporangio se observó esférico de 50–250  $\mu\text{m}$  de diámetro de color negro y apófisis corta. Tanto la morfología microscópica como la macroscópica corresponden a la



Figura 2 Dermatitis localizada en la cabeza.



Figura 3 Estomatosis que afecta paladar duro, blando y encía gingival.

especie *Rhizopus arrhizus*. La identificación fue confirmada por medio de la técnica de espectrometría de masas MALDI-TOF.

Se realizó biopsia cutánea de piel infranasal derecha, observándose signos de necrosis y superficie erosionada con presencia de algunas hifas gruesas. La dermis reticular y el tejido celular subcutáneo mostraron hifas gruesas. (Figuras 7 a y b) Por ello, se realizó tinción de PAS observándose hifas en la pared de un vaso infiltrando la dermis profunda.(Figura 8)

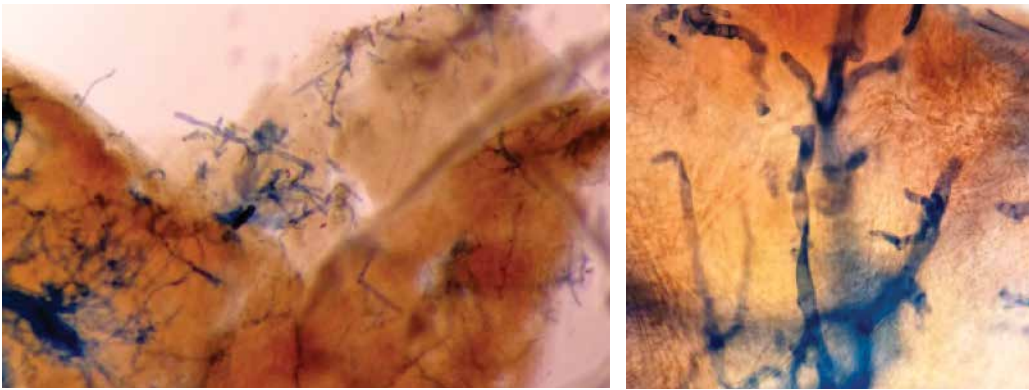


Figura 4 KOH: a) micelio hialino cenocítico sugestivo de hongo mucoral +++. b) hifas al microscópio.

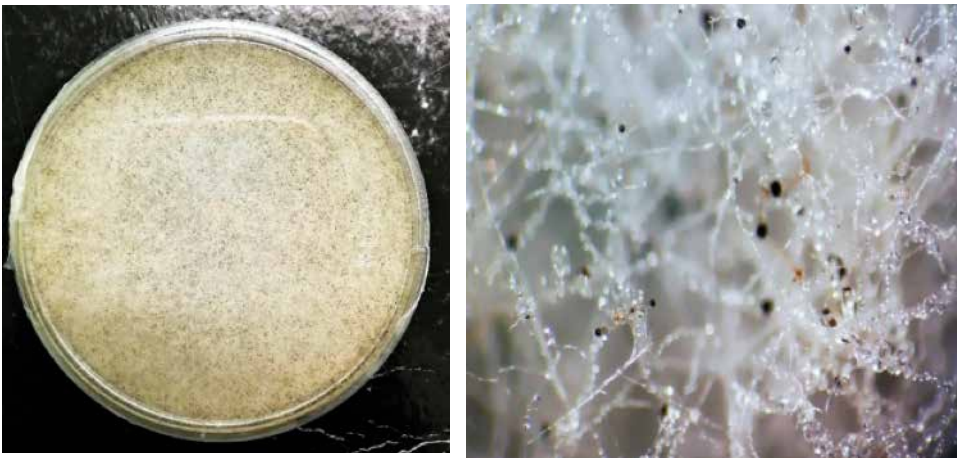


Figura 5 a) cultivo del material. b) el hongo aislado resembrado en agar papa dextrosa para su identificación microscópica.

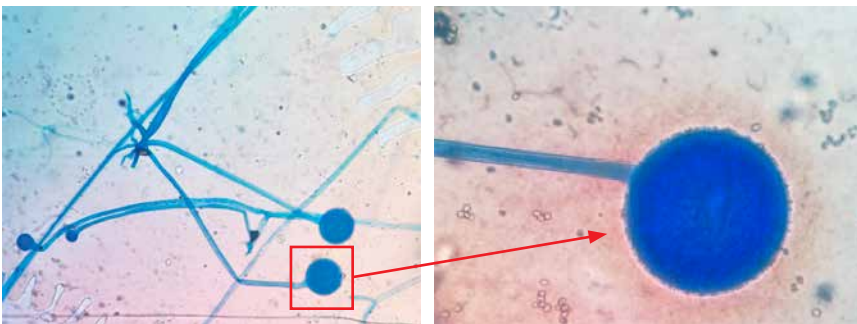


Figura 6. a) Al microscopio se observaron las hifas. b) esporangio esférico.

Con todos los hallazgos clínicos, de laboratorio y patológicos se define el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral con trombosis del seno cavernoso. El paciente fallece 24 horas después de diagnosticado, sin dar tiempo para iniciar tratamiento antimicótico.

## ■ REVISIÓN

Los senos cavernosos son unas cavidades venosas intracraneales adyacentes a la silla turca (uno a cada lado), que se extienden desde la fisura esfenoidal hasta el ápex del peñasco del temporal. Descansan por delante en el canal excavado en la parte lateral del cuerpo del esfenoides. Están limitados lateralmente por la fosa pituitaria, que contiene la hipófisis. Por su interior pasan los pares craneales III, IV y VI, las ramas oftálmica y maxilar del trigémino y la arteria

carótida interna rodeada por su plexo simpático. Reciben el drenaje de las venas oftálmicas a través de la hendidura esfenoidal, así como también de los senos esfenoidales por la vía de las venas comunicantes.(8) A su vez, drenan en sentido posteroinferior, buscando el seno sigmoideo y la vena yugular a través de los senos petrosos superior e inferior.(5,6,16)

La presencia de trombosis del seno cavernoso debe sospecharse en todo paciente que tenga una alteración de la función motora ocular que incluya a más de un par oculomotor y, en especial, cuando se asocia con edema conjuntival, proptosis y/o dolor ocular o periorbitario. Pueden infectarse de dos maneras diferentes: por acceso directo de los microorganismos provocando tromboflebitis/flebitis contagiosa o mediante embolia séptica que se queda atrapada en las trabéculas del seno.(6–8)

El síndrome del seno cavernoso se manifiesta por una afectación de los pares craneales que pasan por el mismo (III, IV, VI y las dos primeras ramas del V).(1,14,20) A pesar de la gran especificidad anatómica que se deriva de esta presentación clínica resulta a menudo difícil determinar la etiología del síndrome. Las causas pueden ser múltiples: procesos inflamatorios, vasculares (fístula carótido-cavernosa, aneurisma de arteria carótida interna), traumáticos, tumorales y por supuesto, infecciosos. La trombosis de seno cavernoso constituye un bajo porcentaje (no mayor al 5%) en el total de las trombosis venosas cerebrales.(7,19)

La mucormicosis, fomicosis o zigomicosis es una infección micótica aguda causada por zigomicetos del orden de los mucorales, familia Mucoraceae. Los agentes más frecuentes son los géneros: *Mucor circinelloides*, *Absidia corymbifera* y *Rhizopus oryzae*.(1,2,11,14,28,30) Estos son microorganismos oportunistas ubicuos, inocuos para huéspedes inmunocompetentes, a menudo colonizan los aparatos respiratorio e intestinal, esporulando en el polvo, las heces, las plantas, los alimentos con alto contenido de azúcar y el moho del pan, transportándose a distancia en el aire.(3,5,12,17) Han sido identificados incluso en el ámbito hospitalario representando un riesgo para pacientes en condiciones de inmunodeficiencias como cetoacidosis

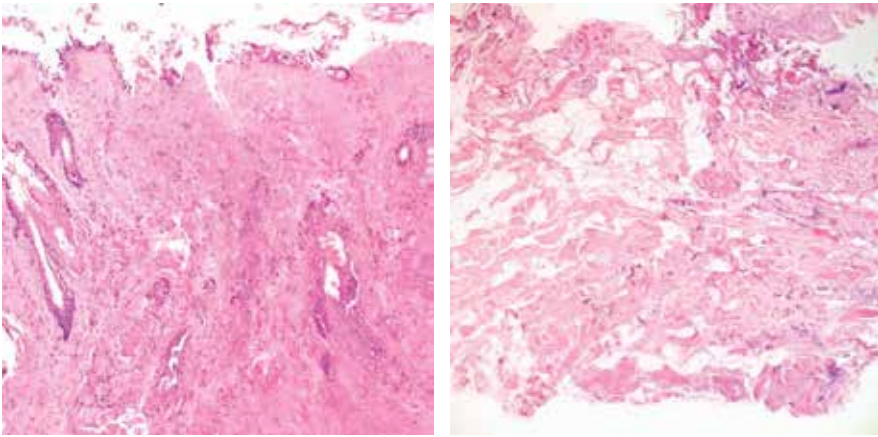


Figura 7 a) Tinción de hematoxilina-eosina (HE, 20X). Piel con signos de necrosis y superficie erosionada con presencia de algunas hifas gruesas. b). Tinción HE, 40X. Dermis reticular y tejido celular subcutáneo con hifas gruesas.

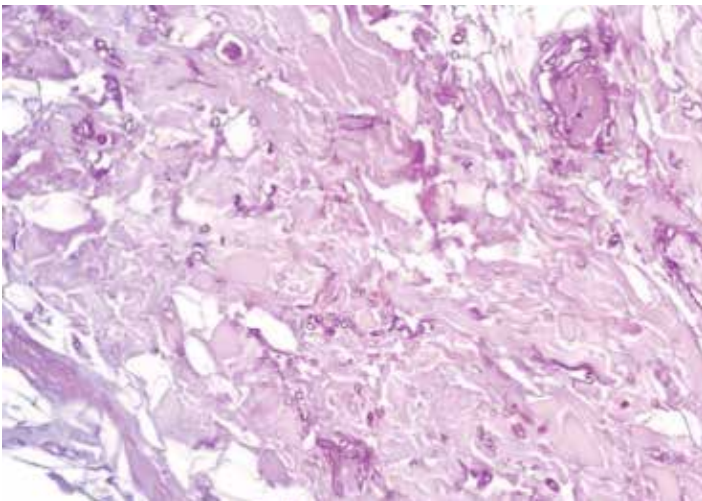


Figura 8. PAS. 40X. Hifas en la pared de un vaso infiltrando la dermis profunda.

diabetes, leucemia o linfomas, quimioterapia inmunosupresora y en menor frecuencia, en quemaduras extensas, prematuridad neonatal y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.(6,18,21,29)

La observación directa del tejido extraído, tratado con KOH al 10%, permite apreciar formas irregulares, hifas características largas y con ancho de 10 a 30  $\mu$ m, no septadas que adoptan a menudo formas curvas o de cintas ramificadas en ángulo recto. Las esporas inhaladas germinan en hifas dentro del endotelio vascular, produciendo trombosis arteriovenosa, e infarto tisular. (1,4,7,22,23) Causan cinco tipos clínicos de enfermedad: rinocerebral, gastrointestinal, pulmonar, cutánea y diseminada.(8,9,15) El primer caso de mucormicosis rinocerebral fue descrito por Paltauf, en 1885. La evolución de estos pacientes siempre había sido fatal hasta 1954 en que Harris reportó el caso de un niño sobreviviente con gran déficit neurológico.(10,15)

El tratamiento de primera línea para la mucormicosis rinocerebral es la anfotericina B liposomal, seguido de

posaconazol y savuconazol, un antifúngico aprobado recientemente para su uso clínico, seguro y eficaz, similar a la anfotericina B, para el tratamiento invasivo de la mucormicosis.(26, 27,29)

### ■ CONCLUSIÓN

En nuestro paciente el antecedente de diabetes mellitus descompensada, con afección del SNC, con estudios histológico y microbiológico positivos nos llevó al diagnóstico de mucormicosis rinocerebral con trombosis del seno cavernoso. Pero la evolución del paciente fue muy rápida y fatal, lo que no permitió aplicarle ninguna terapia quirúrgica ni medicamentos antifúngicos a tiempo.

### Case Report: Rhinocerebral mucormycosis with thrombosis of the cavernous sinus

#### Abstract

*Mucormycosis is a highly invasive fungal infection that has stood out in recent decades, especially in immunosuppressed patients or with serious underlying or concomitant diseases; such as diabetes mellitus, hematological neoplasms, thalassemia, transplants, liver cirrhosis, kidney failure, immunodeficiencies. These mycoses are caused by opportunistic fungi of the order Mucorales, mainly Rhizopus spp, Lichtheimia spp, Mucor spp and Rhizomucor spp. They present with diverse clinical manifestations, among them: cutaneous, pulmonary, gastrointestinal and rhinocerebral. Rhinocerebral mucormycosis, in our case, was caused by Rhizopus arrhizus (R. oryzae). This fungus has a preference for ketoacidotic diabetic patients. It has a 90% distribution worldwide. The key to treatment is immediate aggressive debridement along with high doses of intravenous amphotericin B. The prognosis in these patients is very unfavorable. We present a case of a male patient with decompensated diabetes mellitus and development of a progressive, aggressive and fatal mycosis.*

#### Keywords

*Rhinocerebral mucormycosis, diabetes mellitus, Zygomycetes, Rhizopus arrhizus.*

### ■ BIBLIOGRAFÍA

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. Crit Rev Microbiol. 2010; 36:1–53.
2. Bonifaz A. Mucormicosis y entomofetomicosis (zigomicosis). Cap. 28. En: Micología médica básica. 4a ed. México: McGraw-Hill; 2012. pp. 399–415.
3. Vilela VM, Marques HC, Diniz da Silva Carvalho RE, Zavelinske E, Silva Duque AG, Dutra BL. Cavernous sinus syndrome due to rhino-orbitalcerebral mucormycosis. Radiol Bras 2013; 46: 187–9.
4. Kraus CL, Culican SM. Challenging presentations of cavernous sinus thrombophlebitis. J Ophthalm Inflamm Infect 2012; 2: 133–6.

5. Rouvière H, Delmas A. Vasos de la cabeza y el cuello. En: Tratado de Anatomía humana. descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 1. Cabeza y cuello. Masson, Barcelona, España; 1994; pp. 204–52.
6. Calderón ME, Camacho M, Fernández E. Trombosis del seno cavernoso. *Gac Med Bol* 2009; 32: 44–7.
7. Haber DM, Fernandes AM, De Santi Neto D, Schiavetto RR. Rhino-orbitocerebral mucormycosis associated with cavernous sinus thrombosis: case report. *Intl Arch Otorhinolaryngol* 2008; 12: 574–578.
8. Nussbaum ES, Hall WA. Rhinocerebral mucormycosis: Changing patterns of disease. *Surg Neurol* 1994; 41: 152–6.
9. Shah PD, Peters KR, Reuman PD. Recovery from rhinocerebral mucormycosis with carotid artery occlusion: A pediatric case and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:68–71.
10. Ochi JW, Harris JP, Feldman JI, Press GA. Rhinocerebral mucormycosis: Results of aggressive surgical debridement and Amphotericin B. *Laryngoscope* 1988; 98: 1338–42.
11. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 1:S8.
12. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 1:S16.
13. Levy E, Bia MJ. Isolated renal mucormycosis: case report and review. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2014–9.
14. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30:143–63.
15. Lelievre L, Garcia-Hermoso D, Abdoul H, Hivelin M, Chouaki T, Toubas D, et al. Posttraumatic mucormycosis: a nationwide study in France and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:395–404.
16. Legrand M, Gits-Muselli M, Boutin L, Garcia-Hermoso D, Maurel V, Soussi S, et al. Detection of Circulating Mucorales DNA in Critically Ill Burn Patients: Preliminary Report of a Screening Strategy for Early Diagnosis and Treatment. *Clin Infect Dis* 2016; 63:1312–17.
17. Kanamori H, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ. Review of fungal outbreaks and infection prevention in healthcare settings during construction and renovation. *Clin Infect Dis* 2015; 61:433–44.
18. Cheng VCC, Chen JHK, Wong SCY, Leung SSM, So SYC, Lung DC, et al. Hospital Outbreak of Pulmonary and Cutaneous Zygomycosis due to Contaminated Linen Items From Substandard Laundry. *Clin Infect Dis* 2016; 62:714–21.
19. Benedict K, Park BJ. Invasive fungal infections after natural disasters. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:349–55.
20. Xia ZK, Wang WL, Yang RY. Slowly progressive cutaneous, rhinofacial, and pulmonary mucormycosis caused by *Mucor irregularis* in an immunocompetent woman. *Clin Infect Dis* 2013; 56:993–5.
21. Corey KE, Gupta NK, Agarwal S, Xiao HD. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 32-2013. A 55-year-old woman with autoimmune hepatitis, cirrhosis, anorexia, and abdominal pain. *N Engl J Med* 2013; 369:1545–53.
22. Dhakar MB, Rayes M, Kupsky W, Tselis A, Norris G. A Cryptic Case: Isolated Cerebral Mucormycosis. *Am J Med* 2015; 128:1296–9.
23. Terry AR, Kahle KT, Larvie M, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 5-2016. A 43-Year-Old Man with Altered Mental Status and a History of Alcohol Use. *N Engl J Med* 2016; 374:671–80.
24. Hammond SP, Bialek R, Milner DA, Petschnigg EM, Baden LR, Marty FM. Molecular methods to improve diagnosis and identification of mucormycosis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2151–3.
25. Ling H, Yuan Z, Shen J, Wang Z, Xu Y. Accuracy of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of clinical pathogenic fungi: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2014; 52:2573–82.
26. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case–control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:828–37.
27. Spellberg B, Edwards Jr J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:556–69.
28. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of Zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41:634–53.
29. Petrikos G, Skiada A, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:67–73.
30. Abe A, Oda Y, Asano K, Sone T. *Rhizopus delemar* is the proper name for *Rhizopus oryzae* fumaric-malic acid producers. *Mycologia* 2007; 99:714–22.

Recibido: 25 septiembre 2018  
 Revisado: 11 diciembre 2018  
 Aprobado: 20 enero 2018