

MUCORMICOSIS RINO-SINUSO-ORBITARIA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE DIABETES MELLITUS

RHINO-SINUSO-ORBITAL MUCORMYCOSIS AS A FIRST MANIFESTATION OF DIABETES MELLITUS

Oriana Belén Franceschinis, María Belén Redolfi, Solange Houssay, Guadalupe Vanoli, Myriam López, Graciela Ortensi, Fernando Castelli, Julio César Bragagnolo

RESUMEN

Introducción. Las mucormicosis son un grupo de infecciones causadas por hongos del orden *Mucorales*, clase *Zygomycetes*. Una de sus formas más frecuentes de presentación en individuos con compromiso inmunológico o metabólico es la mucormicosis rino-orbita-cerebral (MROC). **Caso.** Una mujer de 56 años, tabaquista, con antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, consultó en un hospital zonal por dolor y asimetría facial izquierda de quince días de evolución. A pesar del tratamiento antibiótico indicado –según diagnóstico presuntivo de sinusitis–, se agregaron fiebre, cefalea hemicraneana y disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo, por lo que concurrió a nuestro hospital y se decidió su internación. Al ingreso, en el examen físico y neurológico, se la halló lúcida, con ptosis palpebral y midriasis arreactiva izquierda. A las 48 horas, evolucionó con desorientación témporo-espacial, disartria moderada y paresia braquio-crural derecha leve. Una tomografía computarizada de encéfalo informó de hipodensidad cortical frontal y sinusopatía maxilo-esfenoidal izquierdas, y una resonancia magnética nuclear de encéfalo (Fig. 1) y de vasos intra y extracraneales, con una imagen que restringía la difusión en la región frontal y una imagen puntiforme témporo-parietal izquierda, evidenció la ausencia de flujo en la arteria carótida interna izquierda (ACI) en su porción intracraneal. Datos relevantes del laboratorio: leucocitosis; glucemia, 300 mg/dl; glucohemoglobina, 11,7%. Se inició insulino-terapia, con la que se logró un buen control glucémico, y se diagnosticó diabetes mellitus tipo 2 preexistente. Se realizó una biopsia del seno maxilar izquierdo y se inició un tratamiento empírico para mucormicosis con anfotericina B. En el informe de la anatomía patológica se constató la presencia de un hongo filamentoso cenocítico, sin aislamiento de germen en cultivo. Se diagnosticaron una neuropatía craneal múltiple izquierda por lesión infiltrante secundaria a MROC y un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico cortico-subcortical fronto-temporal izquierdo secundario a la compresión externa de la ACI izquierda. Se realizó una limpieza quirúrgica de las cavidades paranasales y se completó el tratamiento antifúngico. La paciente evolucionó con una franca mejoría del cuadro clínico. **Comentario.** Se describe el caso de una paciente con MROC que evolucionó con neuropatía craneal múltiple y ACV isquémico, en un contexto de hiperglucemia severa, sin diagnóstico previo de diabetes. En este caso se destaca la situación, poco descrita, de un diagnóstico simultáneo de diabetes mellitus sin descompensación metabólica aguda. **Conclusión.** La MROC se caracteriza por presentar una evolución grave, rápidamente progresiva y con elevada mortalidad (hasta del 70%) en pacientes con diabetes mal controlada o inmunosupresión de otro origen. Si bien es más frecuente en los pacientes que desarrollan cetoacidosis diabética, se puede observar en excepciones –como en este caso– como manifestación inicial de una diabetes no diagnosticada.

PALABRAS CLAVE. Diabetes no diagnosticada, neuropatía craneal múltiple, accidente cerebrovascular, mucormicosis rino-órbita-cerebral.

ABSTRACT

Introduction. *Mucormycosis* are a group of fungal infections of the order of the *Mucorales*, class of *Zygomycetes*. One of the most frequent forms in individuals with immune and/or metabolic impairment is rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM). **Clinical case.** A 56-year-old female, smoker, with a family history of type 2 diabetes mellitus (DT2), attended a health center with 15 days of left facial pain and asymmetry. Despite the antibiotic treatment prescribed for presumptive diagnosis of sinusitis, fever, left hemicranial headache and decreased left eye visual acuity developed. She was referred to, and admitted in, our hospital. Upon admission, patient's neurological physical examination revealed a state of awareness, with left palpebral ptosis and left nonreactive mydriasis that progressed in 48 hours to temporal-spatial disorientation, moderate dysarthria, and mild right brachio-cural paresis. Brain computerized tomography scan (CT) reported a fronto-cortical hypodensity and a left maxillo-sphenoid sinusopathy, while brain and vessels magnetic nuclear resonance (MRI) showed images that restricted diffusion in the frontal region, and left temporo-parietal punctate image, with no flow in the intracranial portion of the left internal carotid artery (ICA). Relevant laboratory data: leukocytosis, blood glucose: 300 mg/dl, HbA1c: 11.7%. Insulin therapy was initiated, achieving good glycemic control, and a preexisting DT2 was diagnosed. Left maxillary sinus biopsy was performed, and assuming mucormycosis, empirical treatment with amphotericin B was initiated. Pathology report described a cenocytic filamentous fungus, that could not be isolated in culture. Diagnosis of an infiltrative ROCM lesion producing left multiple cranial neuropathy, and a left ischemic cortico-subcortical fronto-temporal cerebrovascular accident, due to external compression of the left ICA, was arrived at. Over the next weeks, surgical toilets of paranasal cavities were performed, and once the antifungal treatment was completed, she evolved with an evident clinical improvement. **Comment.** We describe the case of a patient with ROCM who evolved with multiple cranial neuropathy and ischemic stroke in the context of severe hyperglycemia, with no prior diagnosis of diabetes. In this case, the rarely reported clinical condition of simultaneous diagnosis of DM without an acute metabolic decompensation stands out. **Conclusion.** ROMC is characterized by its severity, fast progression and high mortality (up to 70%) in patients with poorly controlled diabetes or immunosuppression of other origin. Though it is more frequent in those who develop diabetic ketoacidosis, it can be also observed exceptionally, as in this case, as an initial manifestation of undiagnosed diabetes.

KEY WORDS. Undiagnosed diabetes mellitus, multiple cranial neuropathy, ischemic cerebrovascular disease, rhino-orbital-cerebral mucormycosis.

Introducción

Las mucormicosis son un grupo de infecciones causadas por hongos que pertenecen al orden *Mucorales* (4), clase *Zygomycetes* (1,3,5). Estos son muy comunes en la naturaleza. Sus esporas se encuentran en alimentos, plantas y tierra en descomposición. Ingresan al organismo por la inhalación de esporangiosporas, colonizan los cornetes nasales y pueden germinar para formar hifas e invadir los tejidos de huéspedes inmunocomprometidos y pacientes con diabetes no controlada (1,3,5).

La enfermedad puede manifestarse de seis maneras diferentes según el sitio afectado: rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, del sistema nervioso central o miscelánea (1,3,5). Una de sus formas más frecuentes de presentación en individuos con compromiso inmunológico o metabólico es la mucormicosis rino-órbito-cerebral (MROC) (1-5,8).

Caso clínico

La paciente, una mujer de 56 años con historial de tabaquismo y antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus tipo 2, trabajaba como ama de casa y realizaba tareas de jardinería.

Consultó en un hospital zonal por un dolor maxilar izquierdo, que cedía parcialmente con analgésicos no esteroideos, y una asimetría facial izquierda de quince días de evolución. Se realizó una tomografía computarizada (TC) de encéfalo y senos paranasales sin contraste, que evidenció una ocupación del seno maxilar izquierdo. Se le indicó antibioticoterapia por un diagnóstico presuntivo de sinusitis.

Por la persistencia de la signosintomatología, a la cual se agregaron cefalea hemisférica punzante, disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo e hipoestesia facial izquierda en el territorio de los nervios oftálmico (V1) y maxilar (V2), asociada a registros febriles, la paciente concurre al servicio de urgencias de nuestro hospital, donde se decidió

su internación. Al ingreso se la encontró lúcida y hemodinámicamente estable, y en el examen físico neurológico se constataron midriasis arreactiva, ojo congelado y ptosis palpebral izquierda.

Se le hicieron estudios de laboratorio que arrojaron los siguientes resultados: hematocrito, 39%; hemoglobina, 13 g/dl; glóbulos blancos, 15.600 mm³; plaquetas, 332.000 mm³; glucemia, 176 mg/dl; urea, 25 mg/dl; creatinina, 0,37 mg/dl; electrolitos de sodio, 135 mmol/l; electrolitos de potasio, 3,2 mmol/l; alanino aminotransferasa, 14 U/l; aspartato aminotransferasa, 8 U/l; iones de calcio corregido, 8,7 mmol/l; albúmina, 2,8 g/dl; glucohemoglobina, 11,7%; proteína C reactiva, 36; velocidad de sedimentación globular, 55. Estado ácido base: pH, 7,47; bicarbonato, 28. Serologías: test para sífilis, negativo; test para virus de inmunodeficiencia humana, negativo. Hemocultivos: dos.

La paciente fue evaluada por el servicio de Infectología y sus profesionales sugirieron que se le practicase una punción lumbar posterior a la realización de neuroimágenes. Indicaron antibioticoterapia de forma empírica para la cobertura de meningoencefalitis, que se suspendió a las 48 horas por descarte del diagnóstico presuntivo inicial.

Estos fueron los resultados de la punción lumbar: presión de apertura, 22 cm H₂O; líquido límpido; glucoorraquia, 231 (glucemia, 308); proteinorraquia, 43; glóbulos blancos, 26 (leucocitos mononucleares, 75%); test para sífilis, negativo; reacción en cadena de la polimerasa de líquido cefalorraquídeo para virus de herpes simple de tipos 1 y 2, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, negativa.

La paciente fue evaluada luego en el servicio de Otorrinolaringología. Con hallazgos en la otoscopia izquierda de estigmas de sangrado en el conducto auditivo externo, no se logró visualizar membrana timpánica homolateral.

El servicio de Oftalmología evaluó parálisis completa de los III, IV, V ramas V1 y V2 y VI par craneales izquierdos, parálisis facial periférica izquierda, examen de agudeza visual: visión

luz de ojo izquierdo y fondo de ojo con edema de nervio óptico izquierdo, con el diagnóstico –hasta el momento– de neuropatía craneal múltiple con afección de los pares craneales antes mencionados en contexto de diabetes mellitus tipo 2 recientemente diagnosticada.

La paciente evolucionó en 48 horas con desorientación temporoespacial, disartria y paresia braquiocrural derecha leve.

Se le realizó una TC de encéfalo sin contraste en la que se observó una imagen hipodensa a nivel del centro semioval izquierdo y una lesión expansiva, mal caracterizada, que comprometía el seno maxilar izquierdo, se extendía dorsalmente, infiltraba el seno esfenoidal e ingresaba en el endocráneo, desde donde se extendía hacia la fosa media, lo que generó cambios osteolíticos en el hueso circundante.

En una resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo se observaron múltiples imágenes mal delimitadas (“collar de perlas”) en el territorio limítrofe entre la arteria cerebral media (ACM) y la arteria cerebral anterior (ACA), hiperintensas en T2 y FLAIR, hipointensas en T1, que restringían en difusión y no se realizaban tras la administración de contraste paramagnético. Se constató la presencia de una lesión expansiva, que comprometía el seno maxilar izquierdo, se extendía dorsalmente, infiltraba el seno esfenoidal e ingresaba en el endocráneo, desde donde se extendía hacia la fosa media izquierda y hacía contacto con el lóbulo temporal, lo que le generó un edema por contacto. Esta lesión era isohipointensa en T1 e isohiperintensa en T2, se restringía en difusión y se realizaba de modo irregular tras la administración de contraste. Se observó, a su vez, una restricción del nervio óptico izquierdo.

En una angiografía magnética nuclear de vasos de cuello intracraneales no se halló señal a nivel de la arteria carótida interna izquierda (ACI).

En una ecografía Doppler de vasos de cuello se evidenció un flujo bilateral conservado.

Se interpretó todo el cuadro como una neuropatía craneal múltiple y un ACV isquémico secundario a la oclusión de

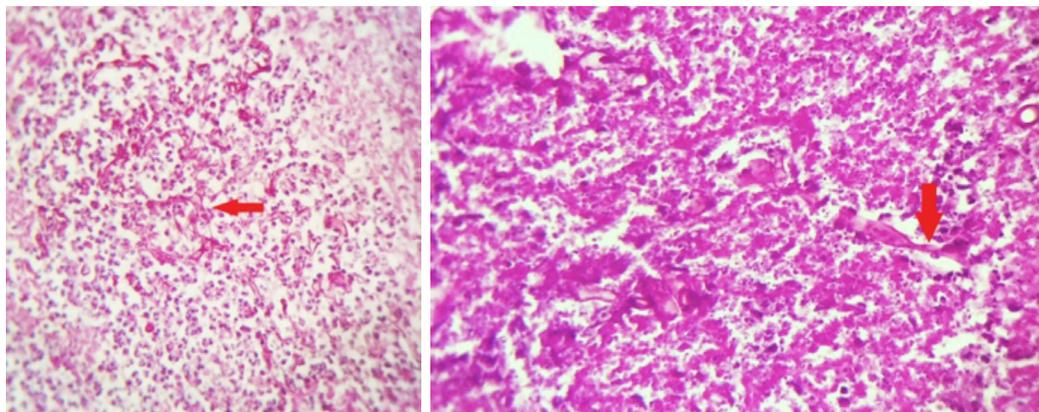


Figura 1. Evidencia de hongo: hifas de hongo filamentosas cenocíticas. **A.** Técnica de tinción hematoxilina-eosina. **B.** Técnica de Schiff.

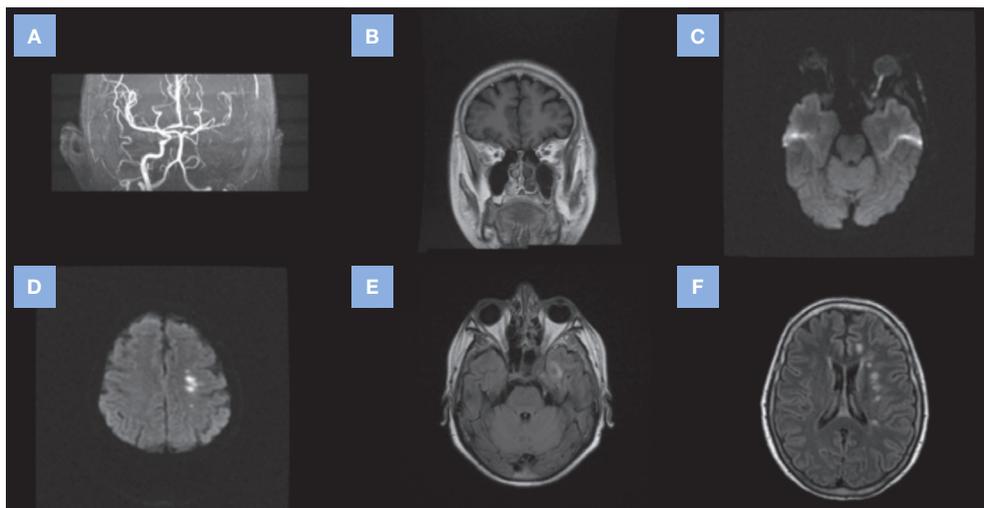


Figura 2. A. Angiorresonancia magnética nuclear que evidencia la ausencia de flujo de la arteria carótida interna izquierda. **B.** Resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste, corte coronal en T1, que evidencia la ausencia de realce de los cornetes izquierdos, signo de la turbina negra. **C.** RMN, corte axial, de la secuencia de difusión que restringe el nervio óptico izquierdo. **D.** RMN, corte axial, de la secuencia de difusión. Se observan imágenes mal definidas en el territorio límite entre la arteria cerebral media (ACM) y la arteria cerebral anterior (ACA), que restringen en difusión. **E.** RMN, corte axial, recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR, su sigla en inglés), que evidencia un proceso infiltrante en el nivel del seno esfenoidal, seno cavernoso que genera compromiso del polo temporal, región anterior medial, que es isohiperintensa. **F.** RMN, corte axial, de secuencia FLAIR, donde se ven imágenes redondeadas mal delimitadas con aspecto de collar de perlas hiperintensas en el territorio límite entre la ACM y la ACA.

la ACI por un proceso infiltrante, por lo que se instauró un tratamiento específico de patología vascular (atorvastatina, 80 mg/día y ácido acetilsalicílico, 100 mg/día).

Durante la internación se realizó un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Se solicitó una evaluación al servicio de Nutrición y Diabetes, cuyos profesionales tomaron medidas antropométricas: peso, 55 kg; talla, 155 cm; índice de masa corporal (IMC), 23; sin evidencia de signos de descompensación aguda. La paciente inició un tratamiento con insulina isófana (20 unidades diarias administradas en dos dosis), con buen control metabólico.

Se efectuó una biopsia de la lesión del seno maxilar izquierdo en el servicio de Otorrinolaringología y, en consenso con el de Infectología, se inició un tratamiento empírico con anfotericina B por una fuerte sospecha de infección fúngica.

En el informe de anatomía patológica se constató la presencia de un hongo filamentoso cenocítico (hifas), sin aislamiento de germen en cultivo.

Se realizó una limpieza quirúrgica de las cavidades paranasales y se completó el tratamiento antifúngico (por 24 semanas). La paciente evolucionó con una franca mejoría del cuadro clínico.

Discusión

La forma rino-órbito-cerebral de la mucormicosis es, con frecuencia, agresiva en su evolución (1,3-5). Se inicia con una infección en la nariz, con síntomas de congestión u obstrucción nasal, secreción mucosa y disestesia facial, a lo que se agregan quemosis, ptosis, proptosis, ceguera y neuropatía craneal múltiple con la progresión del cuadro clínico (3,5). En el caso de la ceguera, esta puede deberse a la oclusión de la arteria retiniana central o al compromiso

del nervio óptico a través de la extensión orbital directa (4). En las primeras etapas, el tejido infectado puede parecer normal; luego, progresa con eritema, con edema o sin él, y el desarrollo subsiguiente de escaras necróticas con trombosis de los vasos sanguíneos y necrosis tisular (1,3-5). La presencia de escaras intranasales o palatinas es altamente sugestiva de mucormicosis. Dentro de los factores de mal pronóstico se describen el compromiso intracraneal u orbitario, la terapia inmunosupresora, la cetoacidosis diabética (1,3) y el tratamiento médico exclusivo (no quirúrgico).

La alta mortalidad de la MROC se debe al carácter angioinvasivo del hongo, lo que provoca trombosis de los vasos sanguíneos y necrosis tisular (1,3,5).

La MROC se caracteriza por su evolución grave, rápidamente progresiva (7) y con elevada mortalidad (de hasta el 70%) en pacientes con diabetes mal controlada o inmunosupresión de otro origen (1-4,8,9). Si bien es más frecuente en aquellos pacientes que desarrollan cetoacidosis diabética, se puede observar en excepciones –como en este caso– como una manifestación inicial de diabetes no diagnosticada.

La mucormicosis rinocerebral se caracteriza radiológicamente por el engrosamiento de la mucosa sinusal, que es su principal hallazgo. También se describen la opacificación de los senos paranasales sin niveles de líquido y la destrucción irregular de sus paredes óseas (3). En las fases iniciales, las imágenes pueden mostrar cambios muy sutiles o ser normales. La evidencia de erosión ósea en la TC sugiere el diagnóstico en un contexto clínico apropiado.

Se ha propuesto que ante cualquier paciente con diabetes –principalmente, con cetoacidosis diabética– que presente hallazgos clínicos e imagenológicos de rinosinusitis debe sospecharse una infección por mucormicosis hasta que se demuestre lo contrario (3).

El diagnóstico se confirma por histología, mediante la demostración de una angioinvasión por hifa (Fig. 2) (1,2,4,5). La presencia de una angioinvasión es esencial para el diagnóstico (3), ya que el organismo puede estar en la muestra de la biopsia como un colonizador o un contaminante. El cultivo rara vez es suficiente para fines diagnósticos, dado que el hongo es ubicuo y difícil de aislar (1).

Si se sospecha mucormicosis, se debe comenzar un tratamiento antifúngico de forma empírica hasta que se confirme el diagnóstico. Dicha monoterapia no es suficiente para el control de la infección, ya que la angioinvasión, la trombosis y la necrosis tisular resultantes dificultan que el antifúngico penetre en los tejidos isquémicos. El

desbridamiento quirúrgico del tejido infectado y necrótico se considera un componente esencial para lograr un tratamiento óptimo (2,3,5,6,8). Hay evidencia de que la combinación de tratamiento médico y desbridamiento quirúrgico aumenta la supervivencia en un 78%, en comparación con el tratamiento médico aislado (supervivencia del 57%) (8).

Se describe el caso de una paciente con MROC que evolucionó con neuropatía craneal múltiple y ACV isquémico en el contexto de hiperglucemia severa, sin diagnóstico previo de diabetes. En este caso se destaca la situación, poco descrita, del diagnóstico simultáneo de diabetes mellitus sin descompensación metabólica aguda. **RAM**

Referencias bibliográficas

1. Abdollahi A, Shokohi T, Amirrajab N, et al. Clinical features, diagnosis, and outcomes of rhino-orbito-cerebral mucormycosis—A retrospective analysis. *Curr Med Mycol* 2016;2(4):15-23
2. Toumi A, Larbi Ammari F, Loussaief C, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: five cases. *Med Mal Infect* 2012;42(12):591-8
3. Sachdeva K. Rhino-oculo cerebral mucormycosis with multiple cranial nerve palsy in diabetic patient: review of six cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;65(4):375-9
4. Jiang N, Zhao G, Yang S, et al. A retrospective analysis of eleven cases of invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis presented with orbital apex syndrome initially. *BMC Ophthalmol* 2016;16:10
5. Narayanan S, Panarkandy G, Subramaniam G, et al. The “black evil” affecting patients with diabetes: a case of rhino orbito cerebral mucormycosis causing Garcin syndrome. *Infect Drug Resist* 2017;10:103-8
6. Thajeb P, Thajeb T, Dai D. Fatal strokes in patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis and associated vasculopathy. *Scand J Infect Dis* 2004;36(9):643-8
7. Sugiyama T, Kuroda S, Nakayama N, et al. Invasive paranasal sinus fungal infection developing orbital apex syndrome and causing internal carotid artery infiltration: report of 3 cases. *No Shinkei Geka* 2011;39(2):155-61
8. Munir N, Jones NS. Rhinocerebral mucormycosis with orbital and intracranial extension: a case report and review of optimum management. *J Laryngol Otol* 2007;121(2):192-5
9. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis—from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 6:60-6