

Mucormicosis rino-orbito-cerebral angioinvasiva en dos pacientes diabéticos con COVID-19

Rhino-orbital-cerebral angioinvasive mucormycosis in two diabetic patients with COVID-19

JAIRO LIZARAZO-NIÑO, PATRICIA CRUZ-MOJICA, SAÍ CHINOME-ARAQUE,
RAFAEL OLARTE-ARDILA, FRANCY ARCHILA-FLÓREZ • CÚCUTA (COLOMBIA)
DAVID ANDRÉS LIZARAZO-ORTEGA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2732>

Resumen

La mucormicosis es una infección infrecuente cuyo principal factor de riesgo es la diabetes mellitus, cuya frecuencia ha aumentado durante la pandemia de COVID-19. Se describen dos casos de mucormicosis rino-orbito-cerebral angioinvasiva en pacientes adultos masculinos diabéticos y con COVID-19. Ambos casos cursaron con lesiones necróticas faciales y orbitarias, con afectación de los senos paranasales y compromiso del seno cavernoso y de la arteria carótida interna que produjo infartos cerebrales. El diagnóstico se hizo por la observación de las estructuras micóticas en tejido en uno de los pacientes y por examen directo de secreción en el otro. Ambos pacientes fueron tratados con anfotericina B desoxicolato y uno de ellos fue sometido a cirugía; sin embargo, el desenlace fue fatal en ambos casos. Se enfatiza en la necesidad de realizar el diagnóstico temprano y en la utilización inmediata de antifúngicos de probada eficacia. (*Acta Med Colomb* 2023; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2732>).

Palabras clave: *mucormicosis, COVID-19, diabetes mellitus, mucorales, infarto cerebral.*

Abstract

Mucormycosis is a rare infection whose main risk factor is diabetes mellitus, and whose frequency has increased during the COVID-19 pandemic. Two cases of rhino-orbital-cerebral angioinvasive mucormycosis are described in adult male diabetic patients with COVID-19. Both cases had necrotic facial and orbital lesions, affecting the paranasal sinuses and involving the cavernous sinus and the internal carotid artery, which caused cerebral infarcts. They were diagnosed by finding mycotic structures in tissue from one of the patients and by directly examining secretions in the other. Both patients were treated with amphotericin B deoxycholate and one of them was taken to surgery; however, both cases had a fatal outcome. We emphasize the need for early diagnosis and immediate use of antifungal medications with proven efficacy. (*Acta Med Colomb* 2023; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2732>).

Keywords: *mucormycosis, COVID-19, diabetes mellitus, mucorales, cerebral infarct.*

Dr. Jairo Lizarazo-Niño: Neurólogo. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Universidad de Pamplona; Dra. Patricia Cruz-Mojica: Patóloga. Laboratorio de Patología; Dr. Saí Chinome-Araque: Bacteriólogo. Laboratorio Clínico; Dr. Rafael Olarte-Ardila: Epidemiólogo. Unidad de Epidemiología; Dra. Francy Archila-López: Bacterióloga. Unidad de Docencia e Investigación. **Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta.** Cúcuta (Colombia).

Dr. David Andrés Lizarazo-Ortega: Departamento de Imágenes Diagnósticas, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad El Bosque. Bogotá D.C., (Colombia).

Correspondencia: Dr. Jairo Francisco Lizarazo-Niño. Cúcuta (Colombia).

E-Mail: jflizar@gmail.com

Recibido: 19/IX/2022 Aceptado: 26/IV/2023

Introducción

En diciembre de 2019 inició en China la pandemia por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (1). La respuesta inflamatoria observada en los pacientes con COVID-19 los hace susceptibles a numerosas infecciones, entre ellas las micosis, además, el uso rutinario de corticosteroides en la

COVID-19, y la diabetes mellitus asociada favorecen la aparición de la mucormicosis (1).

La mucormicosis es una grave infección micótica causada por un grupo de mohos clasificados en la división Glomeromycota, en la subdivisión Mucoromycotina, orden Mucorales, abarca varios géneros y las especies de *Rhizopus* son las más importantes identificadas (2).

La mucormicosis es una enfermedad poco frecuente, pero su incidencia ha aumentado durante la pandemia, especialmente en la India, entre las formas clínicas, la más común es la rino-orbito-cerebral (3).

Presentamos dos casos de mucormicosis rino-orbito-cerebral (MROC) angioinvasiva en dos pacientes diabéticos con COVID-19. El conocimiento de esta micosis emergente es de interés clínico debido a la gravedad de la afección y su desenlace potencialmente fatal.

Caso 1

Hombre de 48 años, proveniente de Venezuela, remitido por cuadro clínico de cinco días de evolución de dolor, edema y rubor en hemicara izquierda, ptosis palpebral y pérdida de visión por el ojo izquierdo. Tenía antecedente de una reciente exodoncia superior izquierda e historia de

diabetes mellitus 2 tratada con glibenclamida y de sinusitis crónica.

Ingresó el 05/7/2021 y lo más importante del examen físico fue la presencia de una lesión necrótica negruzca en paladar duro, además de ptosis palpebral y pérdida de la visión por el ojo izquierdo con una pupila dilatada no reactiva. Se interpretó como una celulitis periorbitaria y fue tratado con antibióticos e insulino terapia. La lesión fue empeorando y luego presentó edema palpebral izquierdo, proptosis, secreción conjuntival, quemosis, hemorragias subconjuntivales y opacidad de la córnea. Posteriormente, se evidenció necrosis palpebral inferior y del hemipaladar izquierdo. El 16 de julio se le hizo evisceración del globo ocular izquierdo y retiro de material necrótico. El 18 le encontraron una afasia no fluida y una hemiparesia flácida derecha con signo de Babinski positivo. La tomografía

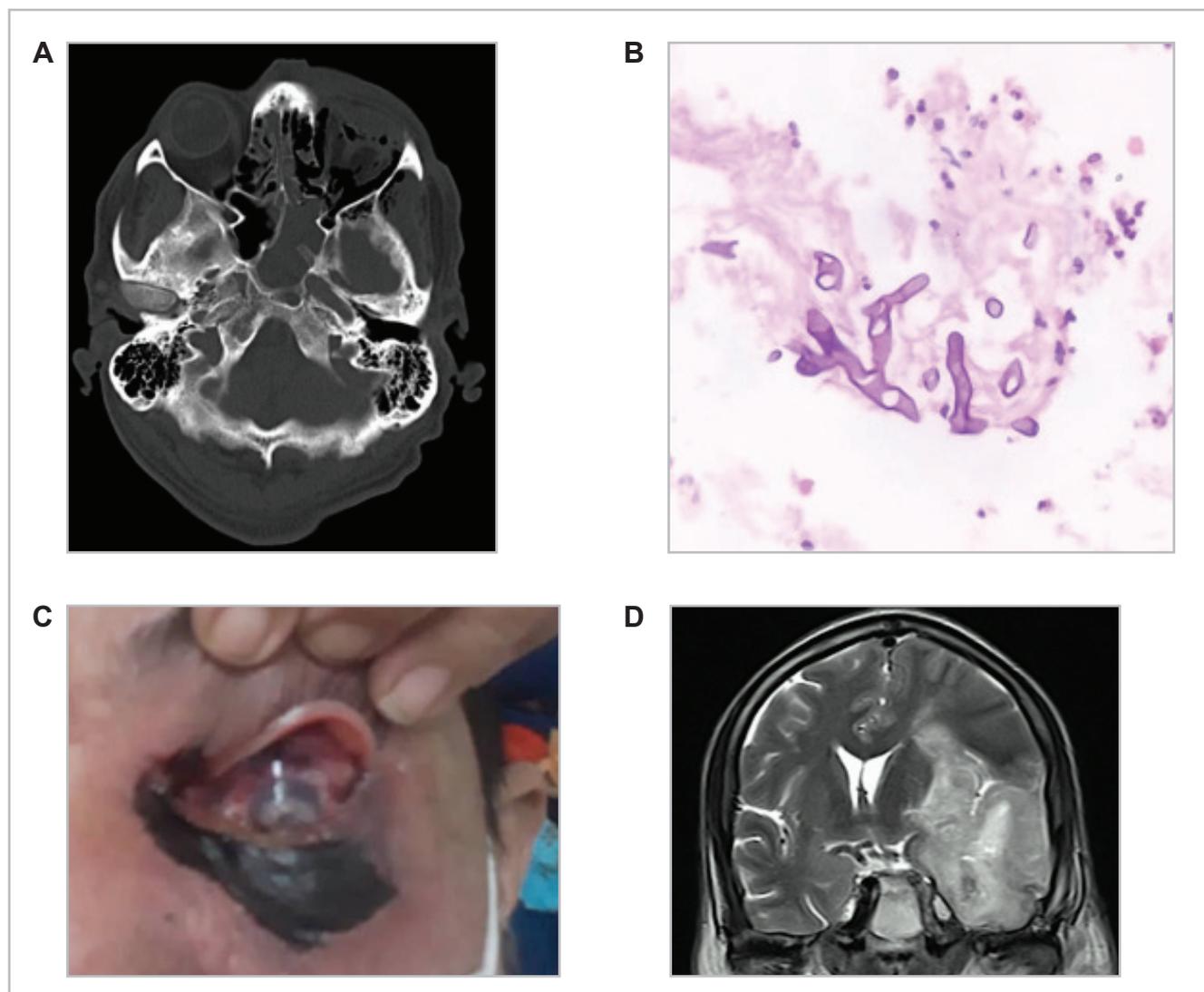


Figura 1. Paciente 1. A: TC de senos paranasales: inflamación sinusal etmoidoesfenoidal con cambios postoperatorios de evisceración ocular izquierda. B: biopsia del tejido necrótico del paladar (HE 40x): Hifas no septadas ramificadas compatibles con un mucoral. C: lesión necrótica negra en párpado inferior y mejilla izquierda. Cambios necróticos residuales en cavidad orbitaria. D: RM cerebral simple corte coronal (T2): trombosis de la porción cavernosa de la arteria carótida interna izquierda con área isquémica ipsilateral corticosubcortical temporoinsular y de los núcleos basales adyacentes en territorio de la arteria cerebral media, con transformación hemorrágica y efecto de masa.

computadorizada (TC) de senos paranasales demostró sinusitis etmoidal, esfenoidal y del maxilar derecho (Figura 1-A), la TC de cráneo simple evidenció infarto cerebral temporal izquierdo. El 19 de julio se le hizo biopsia incisional en encías y paladar que reportó hifas no septadas (Figura 1-B) y con diagnóstico de mucormicosis se inició anfotericina B desoxicolato 1 mg/Kg/día IV). El 26 de julio una prueba PCR fue positiva para SARS-CoV-2 (tenía una prueba negativa de antígenos al ingreso); el paciente no tenía clínica respiratoria y la radiografía del tórax fue normal. Las lesiones necróticas faciales izquierdas aún persistían el 27 de julio (Figura 1-C). El examen directo y el cultivo de la secreción de las lesiones realizados luego del inicio del tratamiento antifúngico fueron negativos. La resonancia magnética (RM) de cerebro simple (Figura 1-D) mostró trombosis de la arteria carótida interna izquierda

en su trayecto cavernoso, además de un extenso infarto cerebral agudo frontotemporoparietal y de núcleos basales izquierdos con transformación hemorrágica.

El paciente fue sometido a etmoidectomía endoscópica y a descompresión de la órbita izquierda, además de limpieza de las lesiones necróticas. A pesar del tratamiento quirúrgico y antifúngico, el paciente falleció el 22/8/2021.

Caso 2

Hombre de 39 años, proveniente de Cúcuta, quien consultó el 19/08/2021 por cuadro clínico de 12 días de evolución de inflamación en la hemicara izquierda y cefalea, tratado con ceftriaxona, dexametasona y diclofenaco. Tenía el antecedente de diabetes tipo 2, mal controlada. En el examen físico se observó extensa lesión necrótica de color negro en hemicara izquierda y oftalmoplejía to-

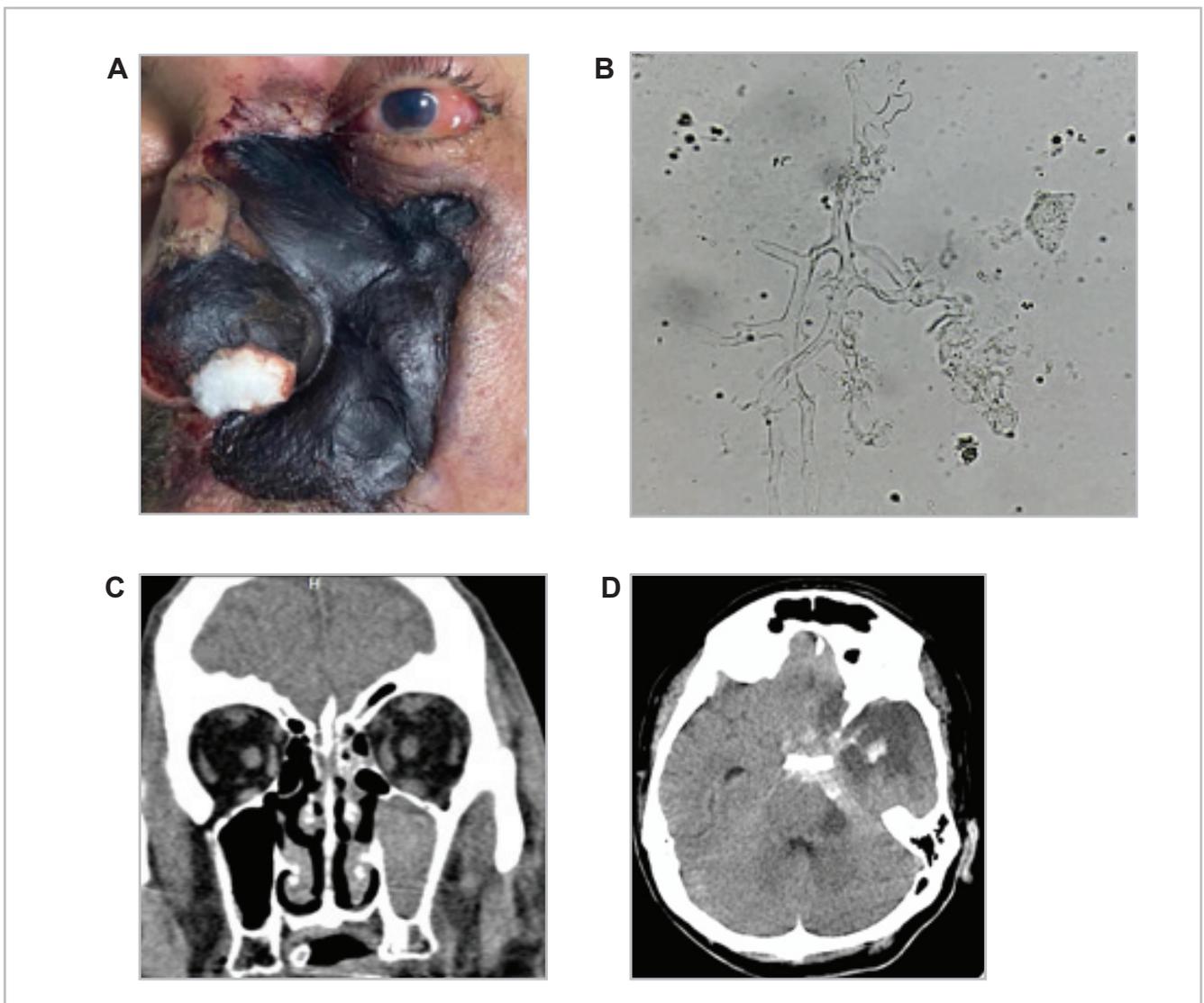


Figura 2. Paciente 2. A: lesión necrótica negra que compromete nariz, mejilla y región periorbitaria medial izquierda, oftalmoplejía izquierda. B: examen directo con hisopado nasal con KOH (40x): hifas cenocíticas ramificadas, compatible con un mucoral. C: TC de senos paranasales: inflamación sinusal predominantemente etmoidomaxilar izquierda. D: TC de cráneo simple: transformación hemorrágica de isquemia aguda frontotemporal izquierda en territorio de la arteria cerebral media con hemorragia subaracnoidea en cisternas basales y en cisura de Silvio, del lado izquierdo

tal izquierda (Figura 2-A). Los exámenes de laboratorio confirmaron una cetoacidosis diabética. Inicialmente, se manejó con líquidos intravenosos, insulina, antibióticos y aciclovir. El 20 de agosto se apreció ptosis palpebral izquierda y una lesión hiperpigmentada en paladar blando y duro izquierdos. Por sospecha de mucormicosis se añadió anfotericina B desoxicolato. El 22 de agosto empeoró la conciencia y el 24 se confirmó oftalmoplejía izquierda con exoftalmos, afasia no fluida, hemiplejía flácida derecha con signo de Babinski positivo y empeoramiento de las lesiones faciales. El examen directo de secreción obtenida por hisopado nasal (Figura 2-B) demostró hifas no septadas ramificadas; el cultivo fue negativo. La TC de senos paranasales (Figura 2-C) señaló inflamación de los senos paranasales y maxilares. La TC de cráneo simple del 23 de agosto (Figura 2-D) evidenció inflamación del seno cavernoso izquierdo, infarto cerebral frontotemporoparietal izquierdo con transformación hemorrágica y hemorragia subaracnoidea. Una prueba PCR múltiple (FilmArray®) en muestra respiratoria identificó SARS-CoV-2 y en la TC de tórax se vieron opacidades alveolares pulmonares en la base derecha. El 24 de agosto es traslado a la UCI, allí empeora y fallece el 3 de septiembre. No recibió tratamiento quirúrgico debido a su condición crítica.

Discusión

La mucormicosis era considerada como una micosis rara. No obstante, desde principios de este siglo ha emergido como una micosis importante en pacientes hematológicos. El número de casos ha aumentado durante la pandemia de la COVID-19, especialmente en la India atribuido a la alta prevalencia de diabetes mellitus y a la exposición ambiental a las esporas de mucorales generada por la quema de biomasa (3).

La mucormicosis asociada con la COVID-19 afecta más a los hombres adultos, y aparece en todas las fases de la enfermedad (3). La diabetes mellitus es el principal factor de riesgo (4). Otros factores de riesgo son la neutropenia prolongada asociada a malignidades hematológicas, la terapia esteroidea, la terapia de quelación de hierro, la enfermedad renal crónica y la inoculación del hongo a través de la piel por heridas causadas por desastres naturales, quemaduras, heridas quirúrgicas e inyección de drogas (4).

La mucormicosis del sistema nervioso central sin evidencia de enfermedad extracraneana se denomina mucormicosis cerebral aislada o, más frecuentemente MROC. También, se puede originar en el pulmón y progresar hasta comprometer el sistema nervioso central (5). La MROC afecta inicialmente a los cornetes y a los senos paranasales y sus manifestaciones clínicas son las de una sinusitis (5). La presencia de escaras necróticas en la mucosa nasal o en el paladar duro y la secreción nasal sanguinolenta sugieren el diagnóstico. La progresión de la enfermedad es usualmente en pocos días. Menos de la mitad de los pacientes presentan fiebre. La afectación orbitaria se caracteriza por

edema periorbitario, proptosis y oftalmoplejía. Frecuentemente, el seno cavernoso es afectado y su trombosis compromete los pares craneanos III, IV, V y VI. El infarto cerebral se presenta con alteración de la conciencia y signos focales neurológicos como la hemiparesia, la afasia o las convulsiones (5).

La invasión micótica de la carótida interna lleva a la trombosis intraarterial (Figura 1-D) y en ocasiones a la formación de aneurisma y su ruptura (Figura 2-D). Esta carotiditis micótica invasiva produce infarto cerebral y hemorragia subaracnoidea que puede llevar a la muerte (6). En los pacientes con mucormicosis y COVID-19 se ha encontrado afectación cerebrovascular en 11.8% de los pacientes y casi todos los pacientes tienen MROC (6). El infarto cerebral es la forma de presentación más común (91.8%), seguido por la hemorragia cerebral (6.1%) y la hemorragia subaracnoidea (2%) (6).

Las imágenes diagnósticas, la histopatología y los estudios microbiológicos son esenciales para el diagnóstico de MROC. La mucormicosis sinusal evidencia en la TC y en la RM un engrosamiento mucoso nodular inespecífico (Figuras 1-A y 2-C). Frecuentemente, hay infiltración de los tejidos blandos e invasión de las fosas temporal e infratemporal. La falta de realce en la RM de la mucosa de los cornetes y senos paranasales inflamados, llamado el signo del “cornete negro”, es muy sugestivo de la micosis. También, se puede observar destrucción de los cornetes, paredes de los senos paranasales y de las órbitas, base de cráneo y paladar duro. En el diagnóstico diferencial de la MROC están otras enfermedades inflamatorias como la orbitopatía tiroidea, el síndrome de Sweet ocular, el síndrome inflamatorio orbitario idiopático y las masas intraorbitarias, como el linfoma, la leucemia ocular, las metástasis y los tumores de las glándulas lacrimales (1, 5). Los hallazgos más frecuentes de la mucormicosis intracraneana en las imágenes diagnósticas son la trombosis del seno cavernoso, la oclusión de la arteria carótida interna y el infarto cerebral (5).

El examen microscópico es fundamental para hacer un diagnóstico precoz de la mucormicosis. Se puede realizar en fresco, con hidróxido de potasio (KOH) al 10% o en examen con blanco de calcofluor. Se observan las hifas cenocíticas (no tabicadas), anchas (6-16 μm), ramificadas (generalmente en ángulo de 90°). Los mucorales crecen rápidamente en los medios de cultivos para hongos (2).

Los hongos que más frecuentemente causan la mucormicosis son las especies de *Rhizopus*, especialmente *R. arrhizus* (también llamado *R. oryzae*) que es causante del 90% de los casos de MROC (1, 6). Además, se han identificado *Mucor* spp. y *Lichtheimia* spp. entre otros (1).

La sensibilidad diagnóstica de los diferentes métodos microbiológicos es la siguiente: microscopía directa de muestras obtenidas con hisopo nasal de tejidos profundos o guiadas por endoscopia de los senos paranasales o tejido orbitario 90%, histopatología 80%, pruebas moleculares 75% y cultivo 50% (7).

El tratamiento de la MROC es una emergencia médica. Los tres pilares del tratamiento son: cirugía, medicación antifúngica y el manejo de las comorbilidades (7). La cirugía consiste en el extenso desbridamiento de los restos necróticos, que con frecuencia implica la enucleación del globo ocular o la resección extensa de tejido óseo: El antifúngico de elección es la anfotericina B liposomal en su fase inicial, luego, se continúa con isavuconazol o posaconazol (3). En los sitios en donde no se dispone de la anfotericina liposomal, se puede utilizar la anfotericina B desoxicolato. El manejo de las comorbilidades, especialmente de la cetoacidosis diabética y de la neumonía multilobar por SARS-CoV-2, es esencial para mejorar el pronóstico (3). La mucormicosis es una enfermedad rápidamente progresiva y cuando existe compromiso cerebral la mortalidad es alta (30-90%) (6).

El diagnóstico de la MROC debe hacerse temprano. La sospecha clínica en pacientes con factores de riesgo debe llevar a un rápido diagnóstico microbiológico y al inicio del tratamiento. El pobre desenlace de nuestros pacientes evidencia la falta de conocimiento de esta grave enfermedad y las limitaciones terapéuticas de nuestras instituciones de salud.

Agradecimientos

A Elizabeth Castañeda por sus importantes recomendaciones, que mejoraron sustancialmente la presentación del artículo.

Referencias

1. **Yasmin F, Najeeb H, Naeem A, et al.** COVID-19 Associated Mucormycosis: A Systematic Review from Diagnostic Challenges to Management. *Diseases*. 2021;**9**:65. doi: 10.3390/diseases9040065.
2. **Bonifaz A, Córdova B.** Mucormicosis y Entomofitormicosis. En: González A, Gómez B, Tobón A, Restrepo A (Editores). *Fundamentos de las micosis humanas*. Medellín: Fondo Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas, 2018; 237-265.
3. **Sen M, Honavar SG, Bansal R, et al, members of the Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC) Study Group.** Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol*. 2021;**69**(7):1670-1692. doi: 10.4103/ijo.IJO_1565_21.
4. **Narayanan S, Chua JV, Baddley JW.** Coronavirus Disease 2019-Associated Mucormycosis: Risk Factors and Mechanisms of Disease. *Clin Infect Dis*. 2022;**74**(7):1279-1283. doi: 10.1093/cid/ciab726.
5. **Chikley A, Ben-Ami R, Kontoyiannis DP.** Mucormycosis of the Central Nervous System. *J Fungi (Basel)*. 2019;**5**(3):59. doi: 10.3390/jof5030059.
6. **Kulkarni R, Pujari SS, Gupta D, et al.** Cerebrovascular Involvement in Mucormycosis in COVID-19 Pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;**31**(2):106231. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106231.
7. **Honavar SG.** Code Mucor: Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021;**69**(6):1361-1365. doi: 10.4103/ijo.IJO_1165_21.

