



COMUNICACIÓN BREVE

Manejo de la mucormicosis rino-orbito-cerebral. Estrategias para evitar o limitar afección intracraneal y mejorar la supervivencia



Olga Plowes Hernández*, Héctor M. Prado Calleros,
Galo Santiago Soberón Marmissolle Daguerre y Andrés Sadek González

División de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital General «Dr. Manuel Gea González», México DF, México

Recibido el 26 de agosto de 2014; aceptado el 25 de enero de 2015

Disponible en Internet el 3 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Mucormicosis
rino-orbito-cerebral;
Rinosinusitis micótica
invasiva

KEYWORDS

Rhino-orbito-cerebral
mucormycosis;
Invasive fungal
rhinosinusitis

Resumen La mucormicosis es una infección rara y oportunista. El objetivo del estudio fue revisar los casos presentados en nuestro servicio con mucormicosis rino-orbitaria y describir el protocolo clínico, diagnóstico y terapéutico empleado en estos pacientes.

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, en el que se evaluaron expedientes de pacientes con mucormicosis rino-orbitaria del periodo de enero a octubre de 2013.

Se encontraron 5 casos, con afección de fosa pterigomaxilar en el 100% de nuestros pacientes. Se realizó tratamiento médico y quirúrgico temprano mediante desbridamiento extenso endoscópico (incluyendo desbridamiento y resección de fosa pterigomaxilar) y exenteración orbitaria a los pacientes que se presentaron con síndrome de ápex orbitario en conjunto con el servicio de oftalmología de nuestro hospital, obteniendo excelentes resultados en la supervivencia (100% de supervivencia).

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. Todos los derechos reservados.

Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Management strategies to avoid or limit intracranial affection and improve survival

Abstract Mucormycosis is a rare opportunistic infection. The aim of the study was to review the cases presented in our department with rhino-orbital mucormycosis and to describe the clinical protocol, diagnosis and therapy used in these patients.

We conducted a retrospective, longitudinal, descriptive study, in which we evaluated the records of patients with rhino-orbital mucormycosis in the period from January to October 2013.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: draplowes@gmail.com (O. Plowes Hernández).

We found 5 cases. Pterigomaxillary fossa disease was found in 100% of our patients. Medical and surgical treatment performed early by extensive endoscopic debridement (including debridement and resection of pterygomaxillary fossa) and orbital exenteration in patients presenting with orbital apex syndrome in conjunction with the ophthalmology department of our hospital, with excellent results in the survival of our patients (all patients survived).

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. All rights reserved.

Introducción

La mucormicosis rino-orbito-cerebral es una infección oportunista, poco frecuente, potencialmente letal que ocurre principalmente en pacientes inmunocomprometidos¹, principalmente por enfermedades hematológicas, causada por hongos aerobios saprófitos y oportunistas de la clase Zygomycetos. Los mucorales tienen alta afinidad por las arterias: crecen a lo largo de la lámina interna, disecándola y causando daño endotelial extenso resultando en trombosis e isquemia de los tejidos circundantes. La condición acidótica del huésped favorece el crecimiento de *Mucor*, así como la invasión vascular, llevando a isquemia.

La enfermedad comienza en la cavidad nasal y los senos paranasales, y su progresión es por extensión directa o diseminación hematológica hacia el paladar, la faringe y la órbita, con posterior diseminación intracraneal por invasión a través de la fisura orbitaria superior, las venas oftálmicas, la lámina cribiforme o la carótida.

Los hallazgos típicos son signos y síntomas nasales y orbitarios. El grado de oftalmoplejía se correlaciona con la severidad de la inflamación orbitaria².

La supervivencia depende de los factores del huésped, del diagnóstico temprano y del inicio rápido del tratamiento. La tasa de mortalidad oscila entre el 40 y el 50%, a pesar de tratamiento precoz.

El pilar del tratamiento de la mucormicosis rino-orbito-cerebral es el desbridamiento quirúrgico, terapia médica con anfotericina B temprana y revertir el estado cetoácido o de inmunosupresión del huésped³. La extensión y el tiempo necesario para realizar el desbridamiento quirúrgico para maximizar los resultados nunca se ha definido⁴.

La exenteración orbitaria parece mejorar la supervivencia en pacientes con oftalmoplejía. Sin embargo, existe mucha controversia en la literatura respecto a las indicaciones para realizar este procedimiento y su influencia en la progresión de la enfermedad.

El objetivo de este trabajo fue describir la forma de presentación clínica, el tratamiento y la evolución en pacientes con mucormicosis rino-orbitaria, así como determinar la extensión de la infección particularmente hacia la fosa pterigomaxilar, infratemporal, fisura orbitaria superior, ápex orbitario e intracraneal.

Material y método

Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de pacientes con

diagnóstico de mucormicosis rino-orbitaria atendidos en nuestro hospital por la división de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello en 2013 para describir la forma de presentación clínica, el tratamiento y la evolución, así como determinar la extensión de la infección.

Resultados

El grupo de estudio consistió en 5 pacientes (3 hombres y 2 mujeres; relación 1,5:1) con una media de edad de 57 años, todos con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada (tabla 1).

El tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología hasta que los pacientes buscaron atención médica fue de 4 a 30 días; el 100% de los pacientes comenzaron con sintomatología oftalmológica, encontrando síndrome de ápex orbitario en el 60%. Los signos y síntomas otorrinolaringológicos más frecuentes fueron obstrucción nasal, cornetes pálidos y costras nasales (80%), hipoestesia facial (60%), parálisis facial (40%), y un paciente (20%) con escarcha necrótica en paladar (fig. 1).

A su ingreso se les realizó valoración otorrinolaringológica completa, oftalmológica, cultivo de secreción nasal, frotis directo para hongos, tomografía simple y contrastada de cráneo y resonancia magnética de cráneo.

Con los estudios de imagen se evidenció afección intracraneana (trombosis de seno cavernoso) en 3 pacientes (60%), de los cuales 2 cursaron con parálisis facial, desorientación, estado de alerta fluctuante y somnolencia. El hallazgo más frecuente reportado en la tomografía fue engrosamiento mucoso y ocupación parcial unilateral de senos paranasales, con engrosamiento de tejidos orbitarios,

Tabla 1 Presentación clínica de pacientes con mucormicosis rino-orbitaria

Signos y síntomas	Pacientes (n = 5)
Alteración de movimientos oculares	5
Proptosis	4
Compromiso de agudeza visual	3
Quemosis	2
Hipoestesia facial	3
Parálisis facial	2
Cefalea	2
Alteración en el estado de alerta	1
Rinorrea	1
Costras nasales	4
Necrosis de paladar	1
Fiebre	1

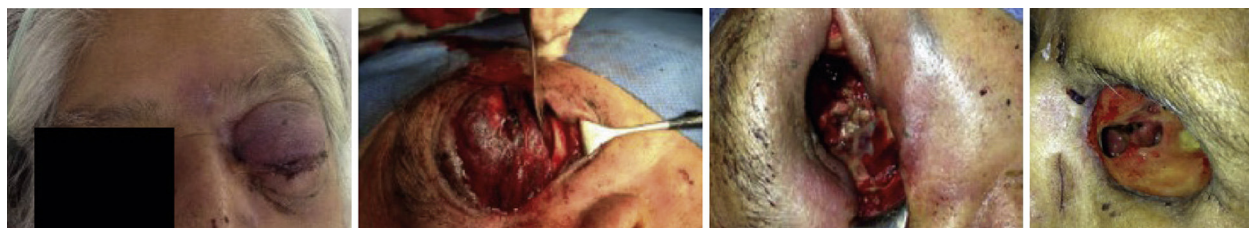


Figura 1 Evolución favorable de paciente con síndrome de ápex orbitario.

incluyendo músculos extraoculares (5/5); se observó afectación en la fosa pterigomaxilar en el 100%, mientras que solamente el 60% presentaron diseminación hacia la fosa infratemporal; los pacientes que cursaron con síndrome de ápex orbitario presentaron una infección agresiva (fig. 2).

Los pacientes fueron manejados con control metabólico estricto, antimicótico sistémico (anfotericina B a dosis 1-1,5 mg/kg/día), llegando a una dosis acumulada de 3,112 g en promedio, lavados nasales cada 8 h con anfotericina B 50 mg/500 ml de solución fisiológica, terapia anticoagulante (enoxaparina s.c. a 1 mg/kg/día).

Se realizó desbridamiento quirúrgico mediante cirugía endoscópica nasosinusal a todos los pacientes antes de las 24 h de su ingreso. A 3 pacientes que cursaron con trombosis de seno cavernoso y síndrome de ápex orbitario se les realizó exenteración de órbita. Dos pacientes (40%) precisaron una segunda intervención quirúrgica, ampliando los márgenes de desbridamiento de tejido necrótico por vía endoscópica.

A todos los pacientes se les realizaron desbridamientos postoperatorios en el consultorio. En el 100% de nuestros pacientes se confirmó el diagnóstico histopatológico de mucormicosis rino-orbitaria.

Todos los pacientes evolucionaron favorablemente; nuestra tasa de mortalidad fue del 0%.

Discusión

La mucormicosis rino-orbitaria es la forma de presentación más frecuente de esta entidad; en publicaciones previas referían la forma pulmonar como la de mayor incidencia.

A pesar de los múltiples reportes en la literatura de la predominancia de mucormicosis en pacientes con malignidades hematológicas como leucemia⁵, y de ser la neutropenia uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta infección⁶, en nuestra serie todos los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 como factor de inmunocompromiso, 3 de ellos con un episodio de cetoacidosis reciente. En una de las mayores revisiones de la literatura (de 1985 a 2004) se encontró que el 36% (n = 337) de los 929 casos de mucormicosis confirmada cursaban con diabetes mellitus, de los cuales el 34% tenían cetoacidosis documentada⁷.

La afectación de senos paranasales parece ser el sitio de mayor afectación en pacientes diabéticos⁸. De los 929 casos

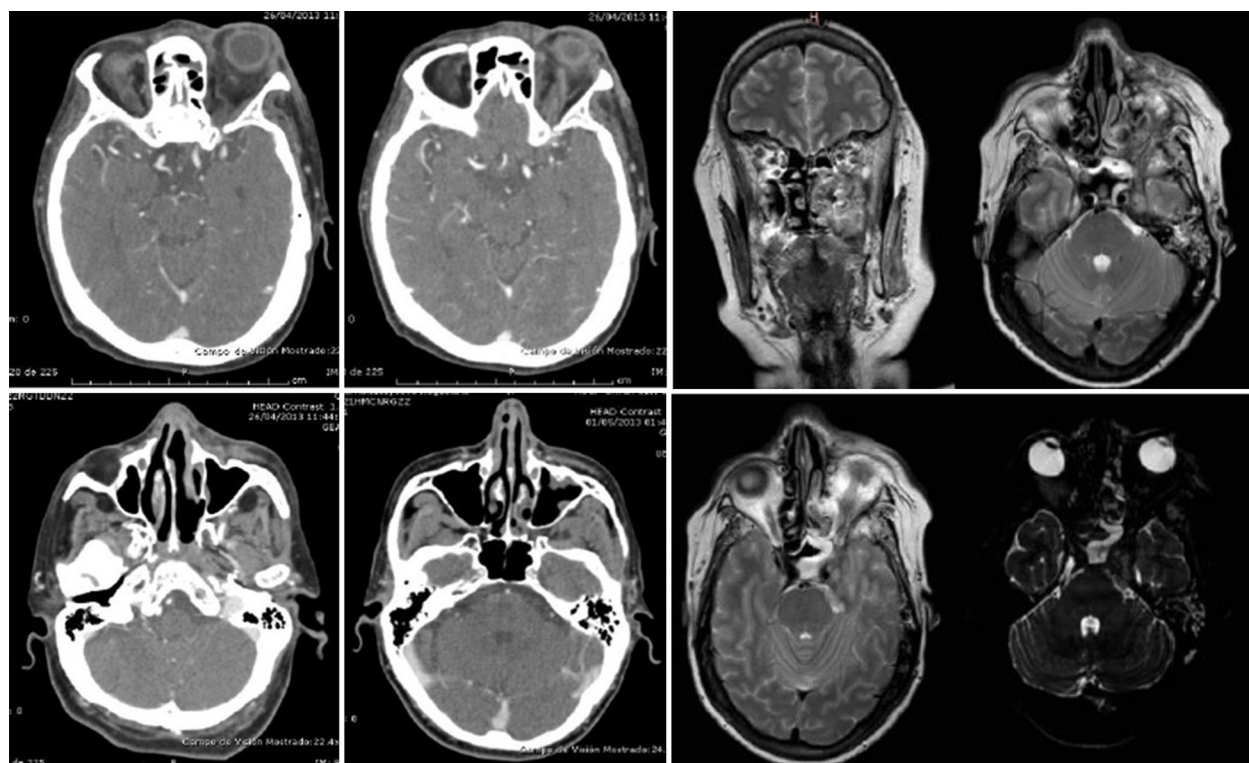


Figura 2 Tomografía axial computarizada y resonancia magnética de cráneo.

descritos por Roden et al., el compromiso de senos paranasales fue la forma más común de infección, representando el 39% de los casos, los cuales se presentaron con lesiones en nariz, senos paranasales (seno maxilar más frecuentemente afectado), órbita y seno cavernoso⁵, coincidiendo con los hallazgos encontrados en nuestra cohorte.

El compromiso orbitario se observa en el 66 al 100% de los casos⁹, y el 100% de nuestros pacientes cursó con afección oftalmológica.

La necrosis nasal puede explicarse por trombosis de las ramas de la esfenopalatina en la fosa pterigopalatina y/o ramas etmoidales anteriores en la órbita, por lo que las costras negruzcas deben considerarse indicativas de necrosis vascular, más que sitio de inoculación del *Mucor*¹⁰.

De acuerdo con Seiff et al., la fosa pterigopalatina, a través del foramen esfenopalatino, es el principal reservorio para *Mucor* y actúa como un conducto para la diseminación de la infección a otros sitios. Esta es la razón por la cual nosotros siempre removemos la pared posterior de seno maxilar, exponiendo esta fosa, independientemente del abordaje o de la extensión de la cirugía¹¹.

Posterior a la invasión de la fosa pterigopalatina y fisura orbitaria superior, ocurre trombosis vascular regional, con rápida progresión hacia tejidos orbitarios, resultando en síndrome de ápex orbitario¹². En pacientes con afectación ocular progresiva la exenteración orbitaria, junto con desbridamiento de la fosa pterigopalatina y la fisura orbitaria superior, debe realizarse para eliminar el reservorio fúngico y evitar invasión intracraneana. De acuerdo con Hargrove et al., pacientes con la misma sintomatología y los mismos factores de riesgo, al ser exenterados, tienen una supervivencia más alta¹³. Es controvertida la indicación para exenterar a estos pacientes¹⁴; nuestro criterio de exenteración fue únicamente a los pacientes con Síndrome de Ápex Orbitario con trombosis de seno cavernoso ya que implica mayor riesgo de extensión intracraneal¹⁵.

Dos de nuestros pacientes cursaron con parálisis facial periférica, representando el 40% de nuestra población, cifra mucho mayor a lo reportado en la literatura, lo cual puede explicarse por la irrigación extratemporal del nervio facial, por afección de fosa infratemporal, como fue descrito por Meas et al.¹⁶.

El diagnóstico debe iniciarse con la sospecha clínica temprana para mejorar la supervivencia del paciente, y se debe incluir tomografía axial computarizada para describir la lesión y determinar la extensión de la enfermedad. La resonancia magnética es mucho más sensible y específica, ya que característicamente las infecciones micóticas se observan hipointensas tanto en T1 como en T2, y debe

confirmarse con la realización de cultivos o de biopsias de las zonas afectadas que demuestren la invasión de tejidos por las hifas características¹⁴.

El tejido isquémico crea un ambiente favorable que promueve la proliferación fúngica, y el poco aporte sanguíneo por la trombosis propia de la enfermedad evita que la terapia antifúngica llegue a tejidos y erradique la infección. Seiff et al. consideraron que la irrigaciones locales con anfotericina B son útiles como terapia adyuvante en el control de infecciones fúngicas rino-orbitarias, particularmente en pacientes con inmunosupresión reversible¹⁵.

A nuestros pacientes se les indicaron en su postoperatorio inmediato lavados nasales con solución fisiológica (500 ml) con un vial de anfotericina B de 50 mg cada 8 h, administrados por el servicio de otorrinolaringología de nuestro hospital.

El tratamiento exitoso de la mucormicosis requiere de 4 puntos: 1) diagnóstico temprano; 2) revertir los factores de riesgo predisponentes; 3) desbridamiento quirúrgico temprano adecuado, y 4) terapia antifúngica pronta. La extensión y el tiempo del desbridamiento quirúrgico necesario para maximizar los resultados no está claramente definido, aunque sabemos que es una enfermedad rápidamente progresiva; en nuestros casos se realizó en las primeras 24 h posterior a la confirmación del diagnóstico por impronta en todos nuestros pacientes; a los pacientes que requirieron una segunda intervención se realizó basándonos en los hallazgos clínicos y endoscópicos que sugerían persistencia de tejido necrótico en la cavidad nasal y en los senos paranasales.

La trombosis vascular que resulta en necrosis tisular durante la mucormicosis justifica el uso de los anticoagulantes que empleamos, aunque se requeriría de un estudio controlado para determinar su utilidad¹⁶.

El manejo médico temprano a base de antifúngicos (anfotericina B) es uno de los pilares fundamentales en la supervivencia de estos pacientes. En nuestra institución no contamos con anfotericina liposomal, a pesar de ser el antifúngico de elección por tener mayor eficacia y ser menos nefrotóxica que la anfotericina tradicional¹⁷. La duración de la terapia una vez completados 2 g se basó en la mejoría clínica y en biopsias de los tejidos que no demostraran la persistencia de infección necrótica. La terapia con azoles no ha demostrado buenos resultados en comparación con la anfotericina B; sin embargo, se considera una opción terapéutica en pacientes con mucormicosis intolerantes o los polioles⁴. Algunos autores utilizan como tratamiento complementario el oxígeno hiperbárico, el cual disminuye la hipoxia tisular y la acidosis¹⁸, favoreciendo el porcentaje de curación; sin

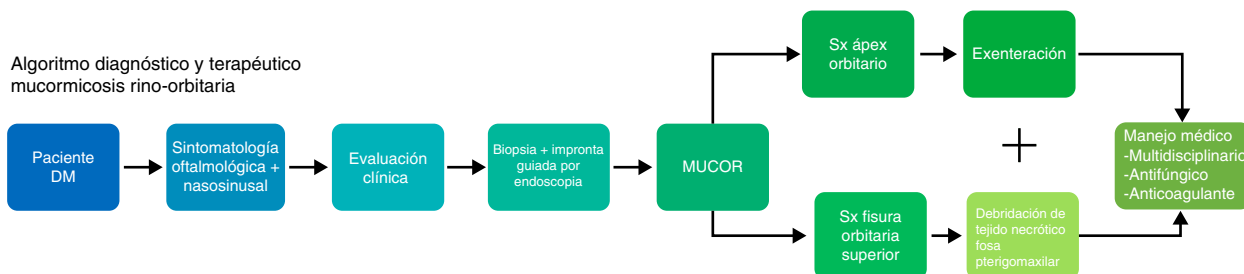


Figura 3 Propuesta de algoritmo diagnóstico y tratamiento.

embargo, no contamos con el equipo en nuestro hospital, motivo por el cual no se utilizó.

Conclusiones

En todo paciente diabético con afección oftalmológica de rápida instauración debe considerarse como diagnóstico mucormicosis, a pesar de ser una entidad poco frecuente, y realizar una evaluación clínica, endoscópica, radiológica y microbiológica completa para corroborar o descartar la infección micótica y determinar su extensión.

El tratamiento médico y quirúrgico multidisciplinario, temprano, adecuado, en donde se desbride de manera amplia el tejido necrótico, se explore la fosa pterigomaxilar en todos los casos y se decida la excentración en base a si existe o no síndrome de ápex orbitario, ha tenido buenos resultados en nuestra experiencia, por lo que se propone un algoritmo diagnóstico y terapéutico (fig. 3).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Saegman V, Maertens J, Ectors N, Meesserman W, Lagrou K. Epidemiology of mucormycosis: Review of 18 cases in a tertiary hospital. *Med Mycol*. 2010;48:245–54.
2. Talmi Yoav P, Bakon M, Wolf M. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:22–31.
3. Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, Biller HF. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope*. 1980;90:635–48.
4. Spellberg B, Walsh T. Recent advances in the management of mucormycosis: From bench to bedside. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1743–51.
5. 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.
6. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: A review of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:31–47.
7. Peterson KL, Wang M, Canalis RF. Rhinocerebral mucormycosis: Evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope*. 1997;107:855–62.
8. Seiff SR, Choo PH, Carter SR. Role of local amphotericin B therapy for sino-orbital fungal infections. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1999;15:28–31.
9. Mousa S, Peyman B. Rhinocerebral mucormycosis: Pathways of spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:932–8.
10. Hargrove R, Wesley R, Klippenstein K. Indications for orbital exenteration in mucormycosis. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2006;22:286–91.
11. Songu M, Unlu HH, Gunhan K, Ilker SS, Nese N. Orbital Exenteration: A dilemma in mucormycosis presented with orbital apex syndrome. *Am J Rhinol*. 2008;22:98–103.
12. Gartrell B, Hansen M, Gantz B. Facial and lower cranial neuropathies after preoperative embolization of jugular foramen lesions with ethylene vinyl alcohol. *Otol Neurotol*. 2012;33:1270–5.
13. Meas T, Mouly S, Kania R. Zygomycosis: An uncommon cause for peripheral facial palsy in diabetes. *Diabetes Metab*. 2007;33:227–9.
14. Santos P, Blanco P. Mucormicosis rinoorbitocerebral: un estudio retrospectivo de 7 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61:48–53.
15. Terk MR, Underwood DJ, Zee CS. MR Imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathologic correlation. *Magn Reson Imaging*. 1997;10:81–7.
16. Saedi B, Seilani P. Endoscopic management of rhinocerebral mucormycosis with topical and intravenous amphotericin B. *J Laryngol Otol*. 2011;125:807–10.
17. Artal R, Agreda B. Mucormicosis rinocerebral: a propósito de ocho casos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61:301–5.
18. Ferguson J, Mitchell J, Moon R. Hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormicosis. *Rev Infect Dis*. 1998;10:551.