

Mucormicosis rino-órbito-cerebral crónica: una patología poco frecuente

Chronic rhino-orbital-cerebral mucormycosis: an uncommon pathology

Karen García C.¹, Rafael Iracheta G.¹, Álvaro Salas Z.²,
Neil Saldías V.³, Ricardo Zamorano S.¹, Paul Boettiger B.¹

Resumen

La mucormicosis rino-órbito-cerebral (ROC) crónica es una patología poco frecuente, con un número reducido de casos publicados en la literatura, cuyas manifestaciones son muy diversas e inespecíficas. El tratamiento se basa en la experiencia de casos y series de casos. Las herramientas terapéuticas incluyen el uso de antifúngicos endovenosos y orales por tiempo prolongado, asociado o no a debridamiento quirúrgico amplio, pudiendo requerir incluso exenteración orbitaria. Presentamos a continuación un caso de mucormicosis ROC crónica, junto con las dificultades para su diagnóstico y manejo, en el que destaca el enfrentamiento multidisciplinario. Dada la poca frecuencia de esta enfermedad, nos parece relevante difundirlo.

Palabras clave: mucormicosis, rino-órbito-cerebral, fúngico.

Abstract

Chronic rhino-orbital-cerebral mucormycosis is a rare condition with a small number of cases that have been published, whose manifestations are very diverse and nonspecific. The treatment is based on case series experiences. Therapeutic options include the use of long-term intravenous and oral antifungals, associated or not with extensive surgical debridement, and may even require orbital exenteration. We present below a case of chronic rhino-orbital-cerebral mucormycosis with the challenge of diagnosis and management in which multidisciplinary work is fundamental. Since it is an uncommon pathology, it seems relevant to share the information.

Keywords: mucormycosis, rhino-orbital-cerebral, fungal.

Introducción

La mucormicosis es una infección oportunista severa que afecta predominantemente a pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, existen reporte de casos en pacientes inmunocompetentes, que corresponden al 4%-43%¹⁻⁴. Si bien, la mucormicosis crónica puede afectar la piel, pulmón o riñón, la infección rino-órbito-cerebral (ROC) es la más frecuente⁵⁻⁷. En Chile la incidencia y prevalencia de infecciones fúngicas es desconocida. Se estima que las infecciones fúngicas pulmonares son las más frecuentes y la incidencia de mucormicosis en el país sería de 0,2/100.000 habitantes⁸. Según su presentación, puede ser

clasificada en aguda y crónica. La mayoría de las mucormicosis invasivas se presentan en forma aguda, constituyendo la forma crónica un total de 23 casos publicados entre los años 1964 y 2014¹. No existe una definición bien establecida para la presentación crónica (o indolente, según otros autores), con síntomas que varían de semanas a meses. Sin embargo, lo más aceptado, es un cuadro de más de 4 semanas de evolución, con un promedio de 7 meses en los casos publicados². En esta revista, el año 2008, se publicó la experiencia de mucormicosis ROC, incluyendo 16 pacientes, de los cuales sólo dos se presentaron en forma crónica⁹. Presentamos a continuación, a nuestro conocimiento, el tercer caso clínico

¹Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Radiología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Oftalmología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 25 de agosto de 2019. Aceptado el 10 de abril de 2020.

Correspondencia:
Paul Boettiger B.
Santos Dumontt 999, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.
Email: paulboettiger@gmail.com

CASO CLÍNICO

de mucormicosis crónica ROC reportado en Chile. Se discute la clínica, junto con las dificultades en su estudio y manejo, con la finalidad de divulgar entre los lectores la existencia de esta patología. Debido a que es una enfermedad muy infrecuente, la literatura se basa en publicación de casos clínicos, sin desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego^{1,2}. Por esto, resulta fundamental compartir esta experiencia.

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino, de 47 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo II con mal control metabólico e hipertensión arterial. Presenta historia de 2 meses de evolución con síntomas respiratorios altos. Evolucionó con dolor ocular izquierdo, asociado a ptosis palpebral y oftalmoplejía ipsilateral. Previo a consulta recibe tratamiento por odontología por pieza dentaria infectada con extracción y amoxicilina oral. Evaluada por oftalmología en

hospital de origen donde destaca edema palpebral con pupila arreactiva y proptosis izquierda, acompañado de dolor y limitación a la movilidad ocular. Es hospitalizada de urgencia con diagnóstico de celulitis orbitaria izquierda en contexto de diabetes mellitus descompensada. Recibe tratamiento con vancomicina durante 7 días, con respuesta clínica parcial. A los 7 días evoluciona con disminución de eritema, persistiendo proptosis y limitación de la movilidad ocular y del párpado superior izquierdo. Es evaluada por otorrinolaringología destacando compromiso nasosinusal con etmoides y seno frontal izquierdos comprometidos, por lo que se cambia esquema antibiótico a ceftriaxona más clindamicina por 7 días, con diagnóstico de sinusitis complicada. Debido a la ausencia de respuesta favorable es derivada a nuestro centro para evaluación y estudio endoscópico. Laboratorio de ingreso con proteína C reactiva elevada y leucocitosis discreta. Infectología indica piperacilina-tazobactam junto con vancomicina y corticoterapia endovenosa.

En el estudio con imágenes destaca: tomografía computada (TC) de órbitas al ingreso en hospital de origen (Figura 1) con compromiso etmoidal, proptosis izquierda y signos sugerentes de celulitis orbitaria y tromboflebitis de la vena oftálmica ipsilateral. Resonancia magnética de cerebro al control en hospital de origen (Figura 2) muestra proptosis izquierda junto a celulitis y compromiso de la vena oftálmica superior ipsilateral.

En cuanto al diagnóstico diferencial; dada la evolución prolongada y respuesta parcial a diversos esquemas antibióticos, hacen poco probable una infección bacteriana clásica, ni una infección fúngica invasiva, por lo que se realiza evaluación multidisciplinaria para completar estudio y manejo. La paciente es evaluada por oftalmología, infectología, reumatología, otorrinolaringología, medicina interna, y neurorradiología, para estudio y manejo. Se maneja patología de base con esquema de insulina NPH e insulina cristalina según esquema. Se realiza estudio extendido con anticuerpos antinucleares (ANA), anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), antinucleares extraíbles (ENA) y factor reumatoideo negativos; niveles de complemento C3, C4 y anticuerpo antimieloperoxidasa (MPO) y antiproteínasa 3 (PR3), subclases de inmunoglobulina G

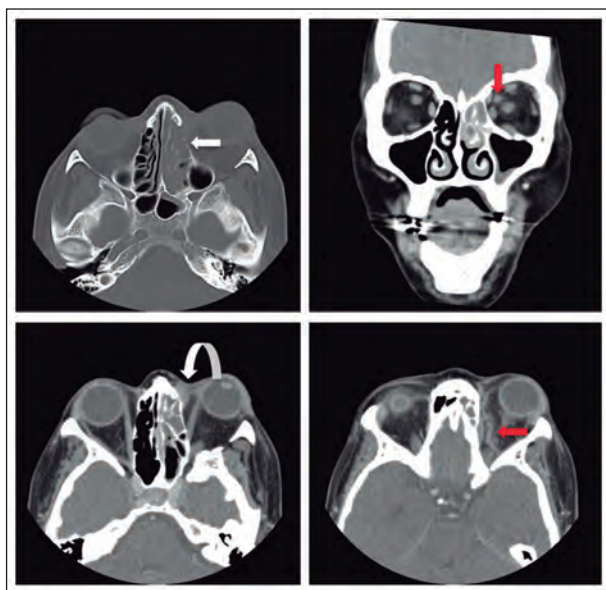


Figura 1. Tomografía computada de órbitas demuestra compromiso inflamatorio del laberinto etmoidal, osteólisis de lámina papirácea (flecha blanca), compromiso del saco lagrimal (flecha curva) y proptosis izquierda. Aumento de densidad de la grasa intraconal y dilatación de la vena oftálmica superior (flecha roja), sin evidente realce tras el uso de contraste endovenoso, sugerente de celulitis orbitaria y tromboflebitis.

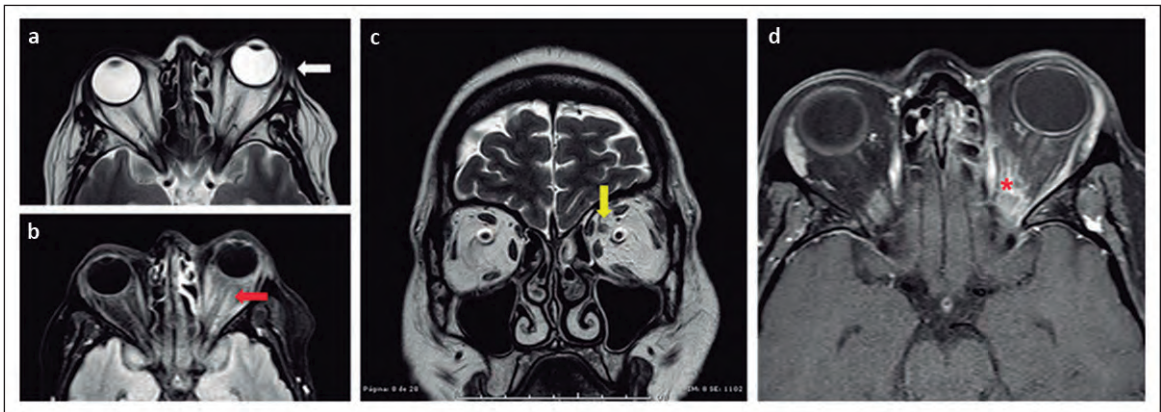


Figura 2. (a) En la resonancia magnética de cerebro, se reconoce proptosis izquierda (flecha blanca). (b) Evaluada la secuencia con inversión de la señal de la grasa y el líquido cefalorraquídeo, se reconoce aumento de señal de grasa intraorbitaria izquierda en relación a celulitis orbitaria izquierda (flecha roja). (c) En la RM de órbitas en secuencia T2 coronal, se demuestra asimetría de calibre de la vena oftálmica superior izquierda en el contexto de tromboflebitis (flecha amarilla). (d) En secuencia T1 FATSAT posterior al uso de gadolinio, se muestra realce intraorbitario intraconal y afectación del vértice orbitario, en el contexto de celulitis orbitaria (asterisco rojo). Moderada proptosis izquierda. Hallazgos concordantes con celulitis orbitaria izquierda y posible tromboflebitis de la vena oftálmica superior.

normales. Además, niveles de vitamina B12, folato, ferritina y saturación de transferrina normales. Serología para virus de hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana adquirida y ensayo de *immunospot* ligado a enzimas (ELISPOT) para tuberculosis negativos. En el control imagenológico de RM de órbita

a los 36 días de su ingreso (Figura 3), persisten hallazgos concordantes con celulitis izquierda y tromboflebitis de la vena oftálmica superior del lado izquierdo.

Se programa biopsia diferida endoscópica por otorrinolaringología en pabellón. Se realiza uncinectomía y antrostomía maxilar izquierda.

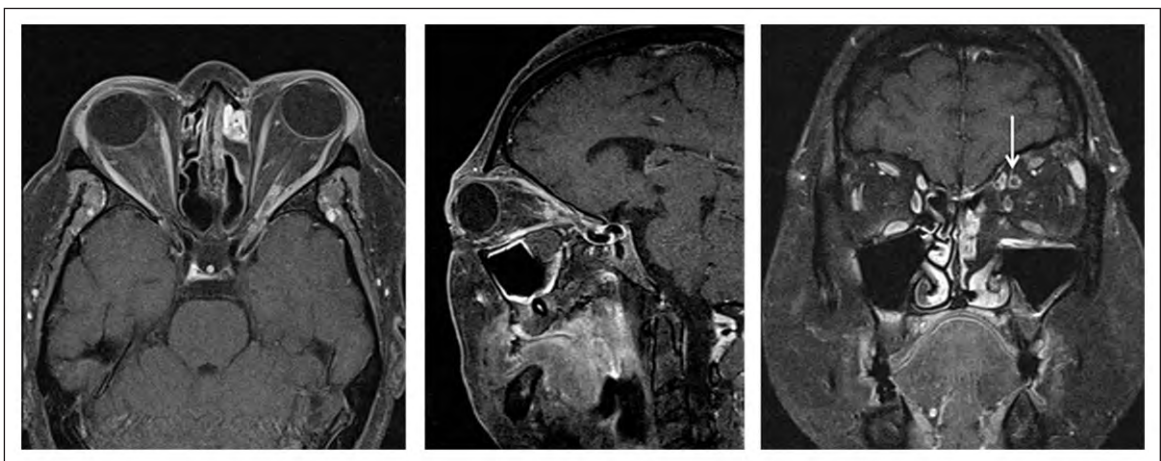


Figura 3. Resonancia magnética de control. En la resonancia magnética de órbitas en secuencia T1 FATSAT posterior al uso de gadolinio, se muestra realce intraorbitario intraconal y afectación del vértice orbitario, en el contexto de celulitis orbitaria, moderada proptosis izquierda. En la imagen coronal destaca dilatación de la vena oftálmica superior con defecto de llene y realce periférico (flecha blanca). Hallazgos concordantes con celulitis orbitaria izquierda y posible tromboflebitis de la vena oftálmica superior.

CASO CLÍNICO

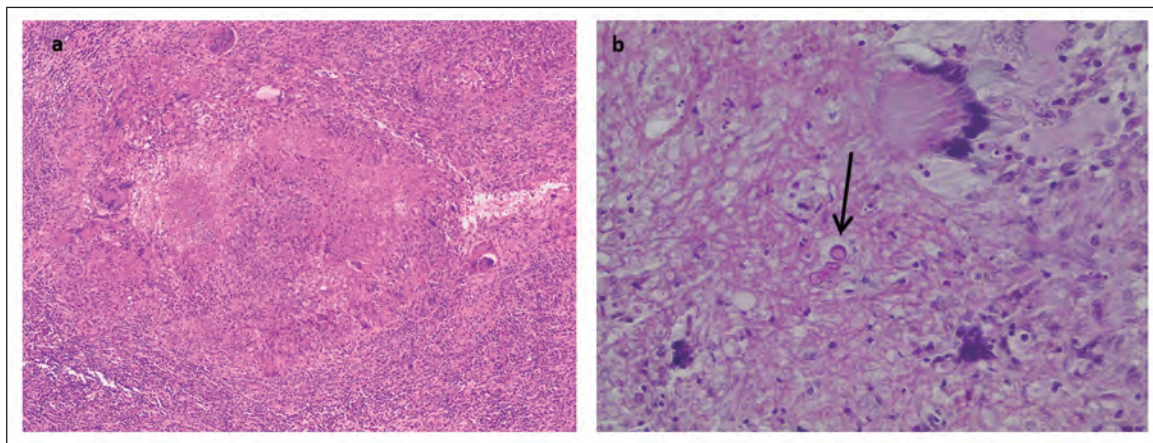


Figura 4. (a) Biopsia diferida. Tinción con hematoxilina eosina x100. Granuloma con histiocitos, células gigantes, necrosis e inflamación linfocitaria. (b) Tinción con ácido peryódico de Schiff x 400. Necrosis, histiocito, células gigantes, hifa hialina concordante con mucor (flecha negra).

Etmoidectomía anterior izquierda que permite identificar lesión de aspecto polipoideo, de la cual se toma muestra. Se envía a biopsia diferida, PCR universal, PCR para tuberculosis y cultivos corriente de hongos y de Koch. Se identifica dehiscencia de lámina papirácea izquierda que se respeta. Se rescata biopsia diferida que informa mucor sin angioinvasión, presente en trabéculas óseas (Figura 4).

Evoluciona sin complicaciones derivadas de la cirugía. Al examen físico progresa con arreflexia pupilar. Se inicia anfotericina B liposomal 300 mg al día a través de catéter central de instalación periférica. Evoluciona con insuficiencia renal aguda KDIGO 2, acidosis tubular renal distal tipo 1, que se interpreta secundario a tratamiento con antifúngico. Por este motivo, al séptimo día, se disminuye la dosis a 200 mg (3,2 mg x kg). Se discute el caso extensamente en forma interdisciplinaria, con paciente y familia cercana, se decide realizar exenteración orbitaria. Once días posterior al inicio de anfotericina, se realiza exenteración orbitaria ampliada, resección amplia de etmoides, lámina papirácea y pared medial del seno maxilar izquierda, sin complicaciones intraquirúrgicas. Es trasladada a unidad de cuidados intensivos, donde evoluciona satisfactoriamente, sin requerimiento de drogas vasoactivas, con buen manejo analgésico y resolución de falla renal, por lo que se aumenta

dosis de anfotericina B liposomal a 300 mg al día (5 mg x kg/día), que se mantiene hasta alcanzar 6 g. Finalmente, luego de 26 días de tratamiento con terapia endovenosa, se realiza traslape a posaconazol oral 400 mg cada 12 h por 4 semanas vía oral. El control con TC de órbitas (Figura 5) muestra los cambios postquirúrgicos sin nuevas complicaciones.

Se mantiene en seguimiento y curaciones por equipo de órbita de oftalmología y otorri-



Figura 5. Tomografía computada de órbitas demuestra enucleación izquierda y etmoidectomía, con resección de la lámina papirácea izquierda.

nolaringología. Luego de 49 días en nuestro centro, la paciente es trasladada a su hospital de origen y es dada de alta a los 2 días a completar posaconazol oral. A los 7 meses de alta, la paciente se encuentra asintomática del punto de vista rinosinusal.

Discusión

Gutiérrez y cols. realizó una revisión de todos los casos de infección crónica ROC causados por mucorales, publicados en inglés, en Pubmed, desde 1964 hasta 2014. Se identificaron 23 casos. El género predominantemente afectado fue el masculino con 15 casos, la edad promedio de presentación fue 45 años, con un rango de 10 meses a 85 años. El microorganismo no pudo ser aislado en 18 casos. Los casos identificados corresponden a: *Rhizopus spp* (2), *Rhizopus nigrans* (1), *Mucor irregularis* (1), *Mucor ramosissimus* (1). El tratamiento de elección fue cirugía asociado a anfotericina B, con una duración variable de 10 días hasta 8 meses. En el seguimiento, 3 pacientes fallecieron y 3 presentaron recaída entre 11 a 36 meses¹. Las manifestaciones clínicas iniciales son inespecíficas y variables. Se enumera un listado de síntomas y signos de mucormicosis ROC crónica junto con su porcentaje de presentación en la Tabla 1.

Los síntomas y signos de esta afección pueden ser similares a la forma aguda, sin embargo, destaca la diferencia en el tiempo de presentación⁹. Los síntomas pueden prolongarse por hasta 12 a 24 años previo al diagnóstico^{1,2,5}. Resaltamos que si bien, afecta a pacientes con condiciones que generan inmunosupresión, como la diabetes mellitus, también puede afectar a pacientes inmunocompetentes, por lo que el estado inmune no es una herramienta para descartar o no la presencia de una mucormicosis ROC crónica^{1,2}. Algunos casos pueden ser asintomáticos, encontrándose como hallazgos en las imágenes, con diagnóstico de mucormicosis no angioinvasiva en la biopsia diferida². La trombosis de la arteria carótida interna y del seno cavernoso son frecuentes en la presentación crónica^{1,10}. Otras formas más agresivas incluyen síndrome del ápex orbitario y abscesos cerebrales^{2,10,11}. Los pacientes con cetoacidosis diabética, neoplasia hematológica,

neutropenia inducida por quimioterapia y uso de deferoxamina, favorecen la angioinvasión fúngica¹². Los pacientes inmunocompetentes también son susceptibles, pero con formas menos severas². En cuanto al diagnóstico, dentro del laboratorio general, en el hemograma puede haber aumento del recuento de neutrófilos¹³, mientras que los hemocultivos de estos pacientes son negativos¹⁴.

Es relevante indagar mediante exámenes de laboratorio la presencia de hiperglicemia y cetoacidosis¹⁵. No existen test serológicos disponibles actualmente para el diagnóstico de mucormicosis⁷.

Los agentes microbiológicos, generalmente identificados, corresponden al género *Rhizopus* y *Mucor*. Sin embargo, la identificación del agente se logra sólo en el 11%-22% de los casos, lo cual dificulta el diagnóstico¹. Los mucorales

Tabla 1. Síntomas y signos en mucormicosis rino-órbito-cerebral crónica. Adaptado de Prakash y cols., 2019

Síntomas y signos	%
Fiebre	26-44
Cefalea	5-25
Edema facial	27-34
Algias faciales	3-22
Descarga nasal	2-18
Epistaxis	0,5-9
Sinusitis	1-26
Hemiplejía	0-4
Ulceración nasal	3-38
Escara en paladar	5-14
Dolor dental	0,5-3,5
Entumecimiento facial	3-7
Parálisis facial	0,5-11
Destrucción ósea y alteración estado mental	2-22
Dolor ocular, disminución agudeza visual, oftalmoplejía	15-29
Proptosis	11-16
Quemosis	4,5-9
Ptosias palpebrales	3,5-18
Celulitis orbitaria	2-16
Necrosis periorbitaria	2-4

CASO CLÍNICO

se caracterizan por hifas no septadas, con un ángulo de 90°^{1,16}. El cultivo es difícil de obtener, por lo que se realiza su búsqueda con las tinciones adecuadas en los cortes histopatológicos. Las tinciones útiles para estos fines incluyen: hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff y Grocott Gomori^{1,2,16,17}. Macroscópicamente el tejido comprometido presenta necrosis^{2,4}. Pueden tener formaciones de granuloma, edema de mucosa con infiltración linfocítica, eosinofílica y plasmocitaria^{1,2,4}. En el caso presentado, las tinciones de Gram y Grocott revelan presencia de hifas hialinas gruesas no septadas, de contornos irregulares y ángulos de bifurcación diversos, localizados en el centro de los granulomas, compatible con *Mucor*.

En cuanto al examen físico, los hallazgos en la endoscopia nasal son inespecíficos, con edema del meato medio². La endoscopia nasal puede revelar áreas de necrosis del tabique óseo¹³. Es necesario realizar un adecuado examen oftalmológico, dados los signos que pueden presentar estos pacientes, como se describe en la Tabla 1. En el intraoperatorio puede observarse degeneración polipoidea del cornete medio que, al removerlo, evidencia abundante cantidad de material gris-verdoso similar a la arcilla y necrosis de la mucosa del seno maxilar^{2,3}. Estos hallazgos fueron evidenciados en el caso presentado. La ausencia de necrosis en la endoscopia nasal no descarta la mucormicosis crónica ROC.

En el estudio imagenológico, en tomografía computada con contraste, se puede observar erosión del hueso malar con extensión al borde orbitario, cornete medio, arco cigomático y paladar^{1,3,10,13,16}. Sin embargo, no es necesaria la presencia de erosión ósea para el diagnóstico, ya que hay casos en los que sólo se observa ocupación heterogénea de las cavidades paranasales, predominantemente, en el seno maxilar en forma unilateral², o masas que refuerzan con contraste en cavidades paranasales, etmoidales o esfenoidales¹¹. En el ápex orbitario puede haber ocupación orbitaria por material isodenso a tejidos blandos, que produce proptosis y en las partes blandas; edema preseptal^{1,10,11}. La resonancia magnética permite complementar los resultados obtenidos en la TC, siendo de especial utilidad para delinear la extensión intracraneana, que puede incluir: trombosis del seno cavernoso, masa intracraneana, absceso

cerebral, zonas de isquemia¹¹. El seguimiento con imágenes es fundamental, especialmente en pacientes con compromiso orbitario². El diagnóstico diferencial debe incluir mucormicosis invasiva, neoplasia, sinusitis bacteriana, trastornos granulomatosos, trombosis del seno cavernoso, pseudotumor.

El tratamiento del mucor crónico implica una serie de intervenciones que van desde la corrección de factores predisponentes como la hiperglicemia y/o inmunosupresión hasta el uso de antifúngicos y cirugía amplia de debridamiento, en que muchas veces hay que recurrir a la exenteración orbitaria. Como se menciona en la introducción, la literatura se basa en series de casos, por lo que el tratamiento no está estandarizado. Algunos autores plantean el uso de anfotericina B o cirugía como monoterapia o en forma complementaria^{1,2,13} por lo que, el tratamiento debe decidirse en forma multidisciplinaria analizando cada caso en particular. Los niveles elevados de glucosa en sangre contribuyen a la patogenia de infección por mucor¹², por lo que su manejo es fundamental en el tratamiento. Debido al bajo número de pacientes, no existe un protocolo que compare diferentes enfrentamientos de manejo de glicemia específicamente en este grupo. El equipo de nutrición y diabetes indicó en nuestro paciente insulina NPH y cristalina. La anfotericina B es el medicamento usado con mayor frecuencia. En su forma liposomal es preferible por su menor toxicidad y mejor tolerancia, así como mayor eficacia en comparación a otras formulaciones de anfotericina B. También se reporta el uso de ketoconazol, posaconazol, isavuconazol y griseofulvina. La dosis y duración de la anfotericina B es variable en la literatura. Para la formulación no liposomal, la dosis habitual es 1 mg/kg/día hasta una dosis acumulada de 2,5 a 3 g, mientras que para la formulación liposomal se recomienda una dosis de 5 mg/kg/día endovenosa hasta conseguir la resolución de la enfermedad, aunque se han llegado a utilizar dosis de 7,5 a 10 mg/kg/día^{1,2,10,14,15}. Frente a una respuesta satisfactoria al tratamiento endovenoso, puede completarse con posaconazol o isavuconazol oral hasta un plazo incluso mayor a 6 meses¹⁴. También está descrito en la literatura el uso de antifúngicos locales^{10,15}. Los abordajes quirúrgicos utilizados para el manejo de la afectación rinosinusal

Tabla 2. Características de pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral crónica reportadas previamente

Autor	Edad	S	Comorbilidad	Presentación	Microorganismo	Tratamiento	Seguimiento
Gutiérrez y cols. 2016 ¹	47	M	DM II	Parestesia, dolor, edema cigomático izq. 3 m	<i>Zygomycetes</i>	AS 2.575 g	3 m. SEE
Celis-Aguilar y cols. 2019 ²	38	F	Inmunosupresión	Dolor maxilar, proptosis, midriasis, limitación movimientos oculares. 1 m	<i>Mucor</i>	ABL 3 g, posconazol. CL, etmoidectomía, EO	4 a. SEE
	61	F	DM	Cefalea, algia facial, rinorrea purulenta, halitosis, cacosmia. 6 m	<i>Mucor</i>	AB 750 mg, antrostomía maxilar endoscópica	2, 5 a. SEE
	54	M	DM, ERC	Asintomático. Hallazgo en TC pretrasplante renal	<i>Mucor</i>	Posoconazol, CL	2 a. SEE
	46	F	Dermatomiositis	Obstrucción nasal, plenitud facial, rinorrea, descarga posterior, tos. 28 m.	<i>Mucor</i>	CL	2 m. SEE
	77	M	Inmunocompetente	Asintomático. Pólipo nasal contralateral	<i>Mucor</i>	CL y antrostomía maxilar endoscópica	1 a. SEE
	54	M	Inmunocompetente	Cefalea, cacosmia. 8 m	<i>Mucor</i>	CL y antrostomía maxilar endoscópica	1,6 a. SEE
			Inmunocompetente	Descarga mucosa, obstrucción nasal, cefalea. 2 a.	<i>Mucor</i>	CL y antrostomía maxilar endoscópica	1 a. SEE
Scharf y cols. 2004 ³	33	M	HTA SAHOS, sarcoidosis	Congestión nasal de 9 m y proptosis indolora unilateral de 3 s	<i>Rhizopus</i>	ABL 10 mg x kg/día, CENS: antrostomía maxilar, etmoidectomía, esfenoidotomía, revisión receso frontal. 1 s después: craneotomía frontal bicoronal con reconstrucción fosa craneal anterior	4 m. SEE
Angali y cols. 2014 ⁴	18	M	Sano	Sinusitis 3 s tratada. Úlcera malar y ocular der, proptosis, celulitis 1,5 m. Fiebre, amaurosis, cefalea, convulsiones	<i>Zygomycetes</i>	Variados esquemas antibióticos oral y endovenoso previo al diagnóstico. Debridamiento quirúrgico de úlcera y tejido necrótico. ABL 250 mg/d + itraconazol 200 mg c/12 h por 10 días	Fallece durante el tratamiento
Hemashettar y cols. 2011 ⁵	18	M	NE	Lesión hipopigmentada, gomosa, elevada, malar izq. con crecimiento progresivo a los 6 a. A los 15 a úlcera paladar duro, blando y septo	<i>Mucor irregularis</i>	Fluconazol 200 mg C/12 h x 7 d EV + 200 mg/d x 30 d VO + 150 mg/d x 30 d VO + local 4 veces al día Debridamiento quirúrgico	Paciente rechaza cirugía reconstructiva y opta por medicina alternativa

CASO CLÍNICO

Tabla 2. Características de pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral crónica reportadas previamente

Autor	Edad	S	Comorbilidad	Presentación	Microorganismo	Tratamiento	Seguimiento
Marín-Mendez H y cols. 2005 ¹⁰	70	M	DM no IR	Obstrucción nasal, rinoorrea, ptosis izq., compromiso IV, V, VI PC. Amaurosis	<i>Mucor</i>	AB 1 mg/kg. CENS: remoción pared medial órbita, antriotomía maxilar, etmoidectomía y esfenoidotomía	1 s. alta. No recupera visión
Dimaka y cols. 2014 ¹³	70	M	DM no IR	Obstrucción nasal, ptosis der, astenia, hiporexia, diplopia, disminución de agudeza visual	<i>Mucor</i>	AB 1 mg x kg/d. Rinotomía lateral. EO, etmoidectomía, esfenoidotomía	Trombosis seno cavernoso y ACM. Fallece
Harrill y cols. 1996 ¹⁶	46	F	DM no IR	Rinoorrea purulenta, anosmia, epistaxis. 6 m	<i>Mucor</i>	AB 5 mg x kg/d EV + posoconazol 200 mg c/12 h x 2 sem VO al alta	3 a y medio. Progresión lenta de enfermedad
Harrill y cols. 1996 ¹⁶	46	F	DM no IR	Disminución de agudeza visual, ptosis, oftalmoplejía y obstrucción nasal der	<i>Mucor</i>	Etmoidectomía endoscópica y exploración medial de la órbita por abordaje abierto. AB 650 mg	21 m, sin progresión de enfermedad
Karadeniz y cols. 2014 ¹⁸	66	F	DM no IR	Algia facial y retrobulbar izq. 6 s	<i>Mucor</i>	Antibiótico oral previo al diagnóstico. Debridamiento seno esfenoidal y AB tópica. AB	Fallece por falla respiratoria secundaria a lobectomía por cáncer escamoso
Karadeniz y cols. 2014 ¹⁸	63	M	DM, ERC en HD	Ojo rojo doloroso, edema e hipoestesia malar der., costra necrótica en paladar duro. 1 m.	<i>Mucor</i>	Debridamiento quirúrgico. Resonancia magnética muestra infiltración nervio óptico. ABL 3 mg x kg/d. Se decide EO	Rechaza tratamiento y alta voluntaria. Fallece 6 m
	57	M	DM	Dolor y edema facial. Edema periorbitario y ptosis, induración hiperémica malar y labio sup izq. Úlcera necrótica paladar duro y blando. 1 m	<i>Mucor</i>	Piperacilina/tazobactam + metronidazol + AB 3 mg x kg/d. CL, maxilectomía medial, resección paladar duro. Aseo con AB tópico. Posoconazol 400 mg c/12 h VO al alta	NE

Abreviaciones: S: sexo, F: femenino, M: masculino, DM: diabetes mellitus, IR: insufilino requiriente, der: derecho, izq: izquierdo, s: semanas, d: días, m: meses, a: años, AB: anfotericina B, ABL: anfotericina B liposomal, CL: Caldwell-Luc, EO: exenteración orbitaria, SEE: sin evidencia de enfermedad, NE: no especificado, ACM: arteria cerebral media. Comentarios: Comorbilidad: el tipo de diabetes no es especificado en todos los casos, así como el uso de insulina. Microorganismo: el diagnóstico microbiológico es otorgado con diferente detalle por los autores. Tratamiento: algunos autores especifican la dosis diaria o total, o no la especifican. Caso de Hemashettar y cols. 2011⁵ recibe fluconazol pese a resistencia conocida de microorganismo aislado, por motivo económico. El caso de Dimaka y cols. 2014¹³ solo recibe manejo con antifúngico debido a alto riesgo quirúrgico y rechazo de debridamiento por el paciente, a los 3 años y medio decide no continuar seguimiento. El paciente de Harrill y cols. 1996¹⁶ rechaza continuar tratamiento con AB. Ambos casos reportados por Marín el 2005¹⁰ fueron en un inicio erróneamente diagnosticados por médico general como parálisis facial por la presencia de ptosis.

son variables, dependiendo de la ubicación y extensión de la lesión. En caso de compromiso maxilar, se menciona reiteradamente el uso de Caldwell-Luc^{1,2,10,16,18}. Aquellos casos con compromiso intracraneano pueden requerir abordajes abiertos extensos y reparación de la base de cráneo³. Por lo que los neurocirujanos deben estar al tanto de estos pacientes según corresponda. El caso presentado fue manejado exitosamente con abordaje extenso endoscópico. Esto requiere adecuado instrumental quirúrgico y entrenamiento en cirugía endoscópica nasosinusal dada la complejidad que significan estos casos, debido a la alteración anatómica secundaria al compromiso fúngico crónico.

La exenteración orbitaria es una cirugía mutilante para el paciente, con secuelas estéticas, funcionales y psicológicas. Pese a esto, en aquellos casos con compromiso orbitario progresivo y confirmación de patología intraconal, los autores lo recomiendan dado la alta mortalidad agregada^{2,10,18}. En una serie chilena publicada en esta revista en 2008, que incluyó 16 pacientes con mucormicosis ROC, dos de ellos en forma crónica, en seis pacientes se realizó exenteración orbitaria, uno de los cuales fue de presentación crónica, todos con compromiso de la agudeza visual severa⁹. El compromiso intraconal incluye la presencia de masas focales intraorbitarias y necrosis generalizada. Tanto los hallazgos clínicos como imagenológicos son necesarios para la toma de decisión^{10,18}. Por otra parte, la exenteración orbitaria en pacientes con esta indicación puede empeorar la sobrevida, probablemente asociado a la agresividad de la patología más que la cirugía en sí misma¹⁵. El manejo conservador es preferible frente a compromiso muscular extraocular aislado, con visión preservada y en ausencia de progresión¹⁹. Concordamos con los autores que utilizan la cirugía con debridamiento quirúrgico amplio rinosinusal, que en este caso requirió, además, exenteración orbitaria, junto con anfotericina B endovenoso y continuación con antifúngico oral al alta¹⁻³ con buen resultado en el caso presentado.

La recaída se define como nueva sintomatología en 4 semanas o menos posterior a la resolución de los síntomas, por otra parte, recurrencia si es luego de la quinta semana.

Éstas se presentan en el 13% y 33% de los casos respectivamente¹. La recurrencia se presenta en forma tardía, hasta 3 años después del diagnóstico, por lo que resulta fundamental el seguimiento¹. No está establecido cuál es el mejor método de seguimiento, pero resulta fundamental controlar al paciente por un período prolongado. En la Tabla 2 se resumen los datos epidemiológicos y esquemas de tratamiento, que están disponibles, en base a los casos publicados por los autores incluidos en esta discusión, para que el lector pueda realizar un análisis detallado y eventualmente servir como referencia al enfrentarse a un caso similar.

Conclusiones

La mucormicosis ROC crónica es una patología poco frecuente, y dada su clínica inicial poco específica, puede ser subdiagnosticada, con lo cual, el diagnóstico puede tardar meses, incluso años. Se debe tener un alto índice de sospecha, no solo en pacientes inmunocomprometidos, ya que, como expusimos, puede presentarse en pacientes inmunocompetentes. El diagnóstico resulta complejo y debe considerarse la clínica, examen físico otorrinolaringológico y oftalmológico completo, junto con imágenes. Debido a la morbimortalidad asociada es necesario evaluación y manejo multidisciplinario, en el cual, nuestra especialidad juega un rol fundamental.

Bibliografía

1. Gutiérrez-Delgado EM, Treviño-González JL, Montemayor-Alatorre A, et al. Chronic rhino-orbito-cerebral mucormycosis: A case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)* 2016;6:87-91. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2016.02.003>.
2. Celis-Aguilar E, Burgos-Páez A, Villanueva-Ramos N, et al. An Emergent Entity: Indolent Mucormycosis of the Paranasal Sinuses. A Multicenter Study. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2019;23:92-100. Disponible en <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667005>
3. Scharf JL, Soliman AM. Chronic rhizopus invasive fungal rhinosinusitis in an immunocompetent host. *Laryngoscope* 2004; 114:1533-1535. doi: 10.1097/00005537-200409000-00005.

CASO CLÍNICO

4. Angali RK, Jeshtadi A, Namala VA, Gannepalli A. Fatal rhino-orbito-cerebral mucormycosis in a healthy individual. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014; 18:460-463. Disponible en <https://doi.org/10.4103/0973-029X.151355>.
5. Hemashettar BM, Patil RN, O'Donnell K, Chaturvedi V, Ren P, Padhye AA. Chronic rhinofacial mucormycosis caused by *Mucor irregularis* (*Rhizomucor variabilis*) in India. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2372-2375. Disponible en <https://doi.org/10.1128/JCM.02326-10>.
6. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)* 2019;21:5. doi: 10.3390/jof5010026.
7. Richardson M, Page I. Role of Serological Tests in the Diagnosis of Mold Infections. *Curr Fungal Infect Rep* 2018; 12:127-136. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s12281-018-0321-1>.
8. Álvarez Duarte E, Denning DW. Serious fungal infections in Chile. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36:983-986. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2925-8>.
9. Rahal M, Moreno M, Villa J. Mucormicosis rino-orbito-cerebral: experiencia en 12 años. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2008; 68:27-34.
10. Marín-Méndez H, Monroy-Aguirre D, Rodríguez-Perales M, Caretta Barradas S. Síndrome de ápex orbitario causado por mucormicosis órbito-cerebral crónica e indolente: reporte de dos casos. *An ORL Méx* 2005; 50:64-68.
11. Mohindra S, Mohindra S, Gupta R, Bakshi J, Gupta SK. Rhinocerebral mucormycosis: the disease spectrum in 27 patients. *Mycoses* 2007; 50:290-296. Disponible en <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01364.x>.
12. Ibrahim AS, Kontoyiannis DP. Update on mucormycosis pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:508-515. 10.1097/QCO.0000000000000008.
13. Dimaka K, Mallis A, Naxakis SS, et al. Chronic rhinocerebral mucormycosis: a rare case report and review of the literature. *Mycoses* 2014; 57:699-702.
14. Ruiz Camps I, Salavert Lletí M. El tratamiento de la mucormicosis (cigomicosis) en el siglo XXI. *Rev Iberoam Micol* 2018; 35:217-221.
15. Nithyanandam S, Jacob MS, Battu RR, Thomas RK, Correa MA, D'Souza O. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. A retrospective analysis of clinical features and treatment outcomes. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51:231-236.
16. Harril WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Chronic rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1996; 106:1292-1297. Disponible en <https://doi.org/10.1097/00005537-199610000-00024>.
17. 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; 65:375-379. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s12070-013-0659-1>.
18. Karadeniz Uğurlu Ş, Selim S, Kopar A, Songu M. Rhino-orbital Mucormycosis: Clinical Findings and Treatment Outcomes of Four Cases. *Turk J Ophthalmol* 2015; 45:169-174. Disponible en <https://doi.org/10.4274/tjo.82474>.
19. Peterson K, Wang M, Canalis R, Abemayor E. Rhinocerebral Mucormycosis: Evolution of the Disease and Treatment Options. *Laryngoscope* 1997; 107:855-862. Disponible en <https://doi.org/10.1097/00005537-199707000-00004>.