

Article

# MUCORMICOSIS RINO-ORBITO-CEREBRAL ASOCIADA A COVID-19. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

## Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis associated with COVID-19. Case report and literature review

RODRIGO GONZÁLEZ INSFRÁN 

*Médico Residente de la Cátedra de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay*

RAÚL TORNACO 

*Otorrinolaringólogo. Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay*

ALBERTO LEZCANO MACHI 

*Otorrinolaringólogo - Departamento de Rinología - Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay*

ENRIQUE PÉREZ GIRALA 

*Jefe del Departamento de Rinología - Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay*

CARLOS MENA CANATA 

*Jefe de Cátedra y Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay*

*Autor de correspondencia: Dr. Rodrigo González Insfrán rodrigodavidgi@gmail.com*

*Médico Residente de la Cátedra de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay.*

**Receipt:** 30/03/2023  
**Acceptance:** 06/06/2023

## RESUMEN

La rinosinusitis fúngica invasiva aguda es una entidad infecciosa poco frecuente, con alta mortalidad (50-80%), caracterizada por angioinvasión primaria, trombosis, isquemia y necrosis. Puede deberse a hongos *Zygomycetes* (como el *Mucor*) y *Aspergillus*. Se ve en pacientes con inmunocompromiso como diabéticos mal controlados, neoplasias hematológicas, régimen quimioterápico, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y trasplantados. Se presenta un caso de Mucormicosis Rino-Orbita-Cerebral en una paciente con antecedente de Síndrome de Dificultad Respiratoria Severa por el Nuevo Coronavirus y posteriormente se revisa la literatura pertinente.

**Palabras Clave:** Rinosinusitis fúngica invasiva, Mucormicosis Rino-Orbita-Cerebral, Post-COVID, Anfotericina B

## 1. Introducción:

Rinosinusitis fúngica invasiva aguda (RSFIA): Presencia de hifas fúngicas dentro de la mucosa nasosinusal, submucosa, vasculatura o hueso, en el contexto de un mes o menos de síntomas de sinusitis” (Craig, 2019) (deShazo RD, 1997). De su curso agresivo y altas tasas de mortalidad (alrededor del 50% al 80%) (Waitzman AA, 1994). Esto no parece haber cambiado significativamente durante los últimos 20 años (Craig, 2019). Existe invasión de estructuras principalmente neurales y vasculares. Las esporas de los hongos se inhalan, tras lo cual (debido a la alteración de las respuestas inmunológicas) crecen en el revestimiento de la mucosa e invaden las estructuras neurovasculares (Watkinson, 2018). Esto, a su vez, causa trombosis con isquemia local y / o distante que conduce a necrosis. Esto facilita la diseminación fuera de la cavidad sinusal infectada hacia los tejidos circundantes y el hueso. Hay dos organismos causantes comunes de RSFIA; estos son típicamente de la especie *Aspergillus* y del orden *Zygomycetes*. El diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento son fundamentales para mejorar la supervivencia en RSFIA (deShazo RD, 1997). Una dificultad con esto es que el pródromo inicial puede ser relativamente inocuo e inespecífico. La presentación puede ser con rinorrea (a menudo clara), congestión nasal y dolor facial o presión y fiebre (Craig, 2019). Este curso no específico es de cuatro semanas o menos. Los síntomas invasivos subsiguientes pueden presentarse rápidamente y empeorar en cuestión de horas (Watkinson, 2018). Estos pueden consistir en entumecimiento, hinchazón y eritema facial, proptosis, diplopía, pérdida visual, dolores de cabeza y déficit neurológico. Los déficits nerviosos (pares craneales III, IV y VI) pueden indicar la afectación del seno cavernoso (Watkinson, 2018). En caso de sospecha de RSFIA, inicialmente se debe solicitar un panel de análisis de sangre: hemograma completo para evaluar neutropenia o signos de neoplasias hematológicas, función renal, glucosa en sangre, cetonas capilares, nivel de hierro y pruebas para enfermedades infecciosas como la infección por VIH. (deShazo RD, 1997). Estos ayudarán a identificar una causa de la susceptibilidad a RSFIA para permitir una terapia más dirigida. Con respecto a las imágenes, al igual que con otras formas de rinosinusitis fúngica, la primera modalidad de imagen es una tomografía computarizada. A menudo se requieren más imágenes, con una resonancia magnética con contraste. La resonancia magnética permite una mejor evaluación de la extensión de la diseminación fuera del seno. Además de esto, se ha demostrado que la resonancia magnética tiene un papel en el pronóstico en RSFIA. Se han descrito patrones específicos de realce de contraste en RSFIA. Se ha demostrado que la falta de realce del contraste tiene un valor pronóstico deficiente (Choi YR, 2018). Las áreas de falta de realce del contraste se corresponden con la presencia de una alta carga fúngica con áreas de necrosis por coagulación (Choi YR, 2018). Para confirmar el diagnóstico de RSFIA, se requiere una biopsia de tejido. La evidencia sugiere que los sitios afectados con mayor frecuencia y, por tanto, los más sensibles para la biopsia, son el cornete medio (75-86% de sensibilidad y 100% de especificidad), el tabique nasal y el suelo de la cavidad nasal (deShazo RD, 1997). Los senos afectados con mayor frecuencia

son los senos maxilar y etmoidal. La muestra debe procesarse para histopatología y cultivo (aunque la sensibilidad del cultivo es nuevamente muy baja) (Watkinson, 2018). El tratamiento de RSFIA tiene tres brazos: reversión del estado de predisposición (es decir, neutropenia, cetoacidosis, etc.); desbridamiento quirúrgico y terapia antifúngica. Como tal, un enfoque multidisciplinario es clave para una gestión exitosa. La intervención quirúrgica está bien reconocida como un elemento crucial del tratamiento (Payne S.J., 2016). Esto toma principalmente la forma de cirugía endoscópica de los senos nasales con el objetivo de establecer en primer lugar un diagnóstico precoz y obtener muestras de tejido (Watkinson, 2018). Los otros objetivos de la intervención quirúrgica son el desbridamiento del tejido necrótico (mucosa y hueso si es necesario) (deShazo RD, 1997). Está bien establecido que el desbridamiento del tejido necrótico en este entorno debe realizarse hasta que se encuentre tejido sangrante sano. Con bastante frecuencia, se necesitan procedimientos repetidos para eliminar cualquier tejido necrótico que se desarrolle progresivamente (Watkinson, 2018). El desbridamiento quirúrgico completo mejora la supervivencia. Se ha demostrado que la instigación temprana de la terapia antimicótica sistémica mejora la supervivencia (deShazo RD, 1997). La obtención de cultivos de hongos adecuados es importante para garantizar que se utilicen los agentes antimicóticos correctos. El pilar de la terapia antifúngica es la anfotericina B, ya que actúa bien contra Mucorales y *Aspergillus* (Watkinson, 2018). Sin embargo, tiene un perfil de efectos secundarios significativo, en particular, es nefrotóxico. El desarrollo de anfotericina liposómica ha reducido la nefrotoxicidad hasta cierto punto (deShazo RD, 1997). Una vez que los cultivos están disponibles, el voriconazol se convierte en una opción en pacientes con *Aspergillus*. Tiene un mejor perfil de efectos secundarios pero es menos eficaz en Mucorales (deShazo RD, 1997). Existen otros antifúngicos (posaconazol, isavuconazol), pero están reservados para tratamientos de segunda línea y requieren una base de pruebas más amplia (deShazo RD, 1997), ya que un trabajo tan estrecho con los microbiólogos es fundamental para un tratamiento correcto.

## Reporte del caso

Mujer de 57 años de edad, conocida hipertensa en tratamiento con losartán, diabética no controlada en tratamiento con metformina e insulina. Tres meses previos a la consulta presentó internación en terapia intensiva a causa de Síndrome de dificultad respiratoria severa secundario a Neumonía por SARS-CoV-2, en dicha internación recibió tratamiento con dexametasona a dosis plenas por 15 días. Presentó además episodio de coma hiperosmolar 1 mes y medio antes de la internación.

La paciente acude referida a nuestro servicio por historia de rinorrea mucopurulenta fétida, obstrucción nasal bilateral y cacosmia de 1 mes y medio de evolución, que fue empeorando con el transcurrir del tiempo, días previos a la consulta se agregan algias y pesadez facial que empeoran al agacharse.

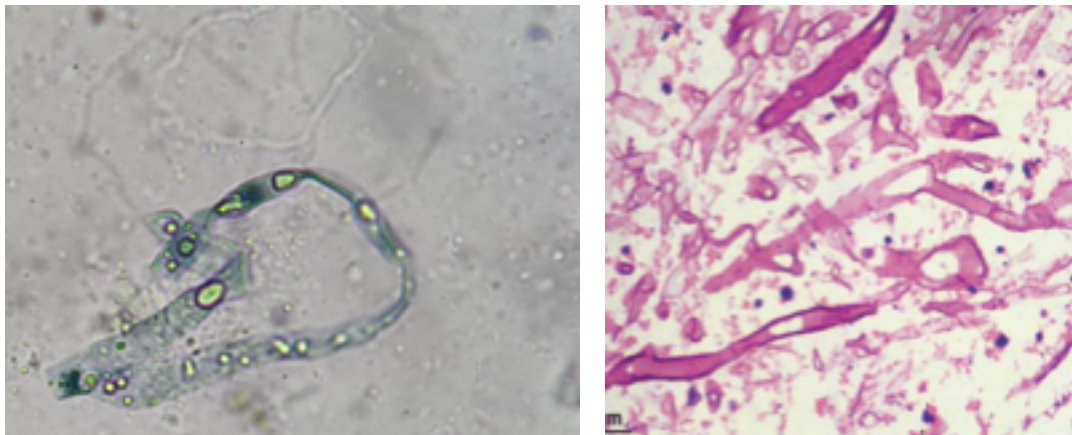
Al Examen Físico llama la atención deformidad de pirámide nasal en silla de montar. A la endoscopia nasal se constata perforación septal amplia, abundantes costras necróticas fétidas firmemente adheridas y mucosa adyacente de aspecto inflamatorio, con SPN bloqueados. A la oroscopia se constata ausencia de trismus, ulceración del paladar duro en su tercio medio, sin fistula oro-nasal ni oro antral. La otoscopia es normal con CAE libre y permeable, MT íntegra bilateral. El cuello es cilíndrico, simétrico, no se palpan adenomegalias. Motilidad Cervical conservada, craqueo laríngeo positivo bilateral no doloroso. Laringoscopia con CCVV móviles y simétricas. Ojos: AV: OD 20/25; OI 20/25. Direcciones y vergencias conservadas. No restricciones de movimiento. Niega diplopía. Reflejos rojos y fotomotores presentes. Papilas de límites netos. SNC: G 15/15. No signos de focalidad. No rigidez de nuca. Niega alteraciones conductuales o de memoria. No alteración de la marcha. Resto del Examen Físico sin particularidades. (Figura 1)

**Figura 1:** A la izquierda se observa la deformidad en silla de montar evidente, a la derecha la imagen endoscópica nasal muestra una costra necrótica firmemente adherida al cornete medio derecho.



Se realiza biopsia en sacabocados de tejido necrótico para estudio microbiológico cuyo informe retorna con presencia de hifas gruesas no septadas, con ramificaciones en ángulo recto compatible con mucormicosis. Informe anatomopatológico describió fragmentos de material necroinflamatorio con numerosas hifas sin septos confirmando el diagnóstico de mucormicosis (Figura 2).

**Figura 2:** A la izquierda la imagen del examen en fresco con KOH, a la derecha la lámina teñida en H&E de biopsia para AP, compatibles con mucormicosis.

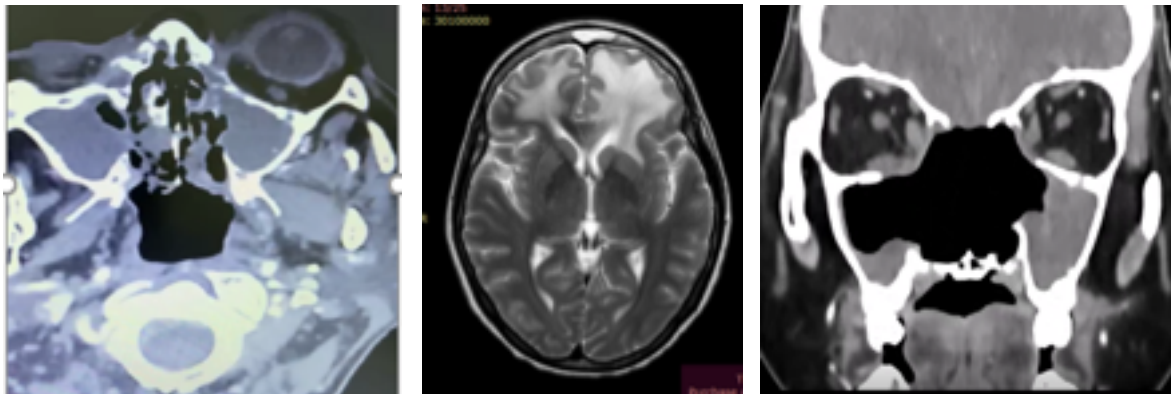


Se solicita rutina laboratorial que retorna: Hb 8,9 g/dl Hto: 26% GB: 9500/mm<sup>3</sup> N: 80% L:18% Pla: 300.000 PCR: 420 Glc: 360. Perfiles Renal y Hepático dentro de los límites de la normalidad.

TC contrastada de cráneo, órbita, Nariz y senos paranasales se constata perforación septal amplia, imágenes de densidad de partes blandas que ocupan la mayor parte de ambas fosas nasales, con velamiento de todos los senos paranasales, además de erosión de la lámina papirácea derecha y la lámina cribosa del etmoides, hallazgos compatibles con sinusopatía crónica invasiva y complicada con extensión loco regional a órbita derecha (absceso superióstico) y con colección infecciosa inflamatoria (absceso cerebral) a nivel del lóbulo frontal izquierdo (Figura 3). En contexto de lesión encefálica se realiza resonancia magnética nuclear con contraste de encéfalo, orbitas, nariz y senos paranasales y en donde

se constata imagen compatible con panrinosinusopatía fúngica relacionado a mucormicosis complicada con invasión loco-regional orbitaria, cavernosa, extensión intracraneal (cerebritis con absceficación).

**Figura 3:** A la izquierda TC de Nariz y SPN en corte axial donde se constata perforación septal y imágenes de densidad de PB (costras necróticas) en ambas Fosas Nasales, con velamiento de ambos senos maxilares. En el centro IRM de encéfalo potenciada en T2 donde se observa la extensión del proceso infeccioso a Fosa Craneal anterior con afectación de ambos lóbulos frontales. A la derecha TC de Nariz y SPN de control PO donde se constata ausencia septal y de cornetes, con antrostomías amplias y velamiento parcial de ambos senos maxilares. Erosión ósea de ambas papiráceas y techo de la Fosa Nasal.



Ante dicho diagnóstico se decide intervención quirúrgica urgente, realizándose debridamiento endoscópico del tejido necrótico y funcionalización de los senos bloqueados bajo anestesia general, que cursa sin complicaciones intra o post operatorias. A su vez se inicia antibioticoterapia con Anfotericina B cubriendo foco rinosinusal; Vancomicina y Meropenem cubriendo signos de sobreinfección bacteriana y absceso cerebral. Se culmina dicho esquema a las 3 semanas de tratamiento. Se realizan controles endoscópicos periódicos, constatándose buena evolución del sitio quirúrgico, sin complicaciones postoperatorias de índole hemorrágica ni infecciosa, siendo la paciente dada de alta transcurridos 30 días de internación, sin ningún tipo de secuela visual ni neurológica.

Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento ambulatorio en nuestro servicio, con mejores controles glicémicos. La endoscopía nasal muestra ausencia de septo y cornetes medios bilateralmente. Todos los SPN bien aireados y libres de secreción purulenta. Persiste escasa extensión de tejido esquelético a nivel del piso de fosa nasal en su tercio posterior, que se maneja con lavados nasales y controles endoscópicos periódicos de forma satisfactoria. La misma ya reinició sus actividades diarias de forma exitosa.

## 2. Discusión

En el presente caso se puede constatar en numerosos puntos similitudes entre lo reportado en la literatura con lo encontrado en la paciente. Vemos el desarrollo de la rinosinusitis fúngica invasiva en una paciente con inmunocompromiso, diabética mal controlada con antecedente de coma hiperosmolar un mes antes del inicio del cuadro, además de antecedente de infección por SARS-COV2 cursando con un Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda Severa con requerimiento de Corticoterapia Sistémica agresiva. Vemos el curso inicialmente insidioso y luego rápidamente progresivo característico en una

paciente inmunocomprometida. Así mismo, los hallazgos en el examen físico, y los auxiliares del diagnóstico como las pruebas de imagen (TC, RMN) eran compatibles con el diagnóstico propuesto. Una vez realizado el tridente terapéutico previamente expuesto (desbridamiento quirúrgico urgente, tratamiento con antifúngicos y control de la condición inmunosupresora) se logra una respuesta satisfactoria postoperatoria de la paciente, quien fue dada de alta tras 30 días de internación, sin secuelas visuales ni neurológicas. Destacamos la importancia del manejo multidisciplinario para manejar el tratamiento complejo que no está exento de complicaciones.

La paciente se encuentra actualmente en seguimiento ambulatorio por nuestro servicio, realizando tratamiento con lavados nasales con corticoides intranasales y revisiones endoscópicas nasales, sin signos de recaída.

## Aspectos éticos

La publicación del caso se realiza con el permiso de la Cátedra y Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas, la aprobación del comité de ética respetando los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia, y con el consentimiento informado de la persona involucrada respetando el principio de la confidencialidad y privacidad, manteniéndose el anonimato.

## Conflicto de intereses

Ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

Propio.

## 3. REFERENCIAS

- Choi YR, Kim JH, Min HS, Won JK, Kim HJ, Yoo RE, Kang KM, Park SW, Yun TJ, Choi SH, Sohn CH, Rhim JH, Kim SC, Ryu JW, Na DG. Acute invasive fungal rhinosinusitis: MR imaging features and their impact on prognosis. *Neuroradiology*. 2018 Jul;60(7):715-723. doi: 10.1007/s00234-018-2034-0. Epub 2018 May 17. PMID: 29774383.
- Craig JR. Updates in management of acute invasive fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Feb;27(1):29-36. doi: 10.1097/MOO.0000000000000507. PMID: 30585877.
- deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Nov;123(11):1181-8. doi: 10.1001/archotol.1997.01900110031005. PMID: 9366697.
- Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Apr;154(4):759-64. doi: 10.1177/0194599815627786. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26884367.

Waitzman AA, Birt BD. Fungal sinusitis. *J Otolaryngol.* 1994 Aug;23(4):244-9. PMID: 7996622.

Watkinson, C., 2018. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery: Volume 1: Basic Sciences, Endocrine Surgery, Rhinology.* 8 ed. Florida: CRC Press.

---

### **SUMMARY**

Acute invasive fungal rhinosinusitis is a rare infectious condition with high mortality rates (50-80%), characterized by primary angioinvasion, thrombosis, ischemia, and necrosis. It can be caused by Zygomycetes fungi (such as *Mucor*) and *Aspergillus*. It is observed in immunocompromised patients, such as poorly controlled diabetics, hematologic malignancies, undergoing chemotherapy, acquired immunodeficiency syndrome, and transplant recipients. This case report presents a case of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in a patient with a history of Severe Acute Respiratory Syndrome due to the novel coronavirus, followed by a review of the relevant literature.

**Keywords:** Invasive fungal rhinosinusitis, Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis, Post-COVID, Amphotericin B

---