

Mucormicosis Cerebral Aislada

Borga Guillermo, Torres Juan, Fernández Andrea, Rincones Indira, Lira Elvis, Villarroel Héctor, Serrano Richard, Alvarado María, Seijas Ángel, Rodríguez Doris, Dolande Maribel

Recibido: 9 Agosto 2022

Aceptado: 11 de Agosto de 2022

Resumen

La infección ocasionada por hongos del orden de los Mucorales en el paciente inmunosuprimido ha venido en aumento debido al mayor número de pacientes con inmunosupresión manifiesta, conllevando al aumento en el número de muertes de esta población en países en vías de desarrollo y siendo uno de los factores de riesgo más importantes la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se presenta un paciente masculino de 39 años con diagnóstico de infección por VIH, con dos meses de tratamiento antirretroviral a base de dolutegravir/lamivudina/abacavir; quien presentó crisis epileptica de inicio focal con consciencia alterada motora clónica con progresión a bilateral tónico-clónica y hemiparesia derecha directa. Se realiza Resonancia Magnética Cerebral con gadolinio, observando lesión ocupante de espacio (LOE) fronto-parietal izquierda con realce post-contraste, además engrosamiento de la mucosa etmoidomaxilar. Se realiza craniectomía descompresiva y exéresis subtotal de LOE cerebral. El resultado histológico reporta: necrosis extensa, inflamación crónica linfocitaria asociada a presencia de hifas hialinas, gruesas, aseptadas y no ramificadas, anguladas en 90° sugestivas de mucormicosis cerebral.

Palabras Claves: Virus de Inmunodeficiencia

Humana; mucormicosis; absceso cerebral; antirretroviral.

Abstract:

Infections caused by fungi of the Mucorales order in immunosuppressed patients, have been increasing due to the greater number of patients with manifest immunosuppression, leading to an increase in the number of deaths in this population in developing countries; one of the more important risk factors is the infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV). We present a 39-year-old male patient diagnosed with Human Immunodeficiency Virus infection, after two months of antiretroviral treatment, who presented a focal epileptic clonal motor seizure with altered consciousness that progressed to bilateral tonic-clonic and direct right hemiparesis. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging showed a high-intensity left fronto-parietal T2 image with perilesional edema associated with a space-occupying lesion, and thickening of the ethmoidomaxillary mucosa. Decompressive craniectomy was performed with subtotal exeresis of the lesion. The histological result was an extensive necrosis, chronic lymphocytic inflammation associated with the presence of thick, accepted and unbranched hyphae angled at 90° suggestive of cerebral mucormycosis.

Key words: Human Immunodeficiency Virus; mucormycosis; cerebral abscess; antiretroviral.

Introducción

La mucormicosis es una micosis oportunista y poco frecuente, producida por hongos Zygomycetos

* Hospital Miguel Pérez Carreño, Servicio de Medicina Interna, Caracas, Venezuela
Correo: guillermoborga@hotmail.com

del orden Mucorales, asociada a estados de inmunosupresión, con curso clínico agresivo y elevada mortalidad.¹ La presentación clínica es variable, documentándose según el lugar de la infección: rino-óbito-cerebral, cutánea, renal, pulmonar, gastrointestinal y diseminada.¹ También se reportan casos atípicos como la presentación “cerebral aislada”.² La diabetes mellitus y la desnutrición se consideran factores de riesgo directos, existiendo importante asociación con leucemias, cáncer, infección por VIH,⁴ uso de deferoxamina, quemaduras, uso de drogas intravenosas y el uso de voriconazol.³ Las esporas entran al huésped por vía respiratoria, heridas cutáneas, por vía percutánea o por la ingesta de comida contaminada.¹ Su patogenia incluye angioinvasión, termotolerancia y captación de hierro, siendo este último, un elemento esencial para el crecimiento y desarrollo fúngico; lo que le proporciona además la capacidad para evadir el reconocimiento y fagocitosis del sistema inmunológico del huésped.¹ Se ha registrado un incremento en la incidencia de este patógeno en países en vías de desarrollo, debido quizás al aumento de enfermedades que condicionan algún grado de inmunocompromiso y las fallas en terapias de primera línea, mayores aún en el ámbito hospitalario;⁴ en contraparte existe una incidencia disminuida en países desarrollados relacionado a mejor manejo de los factores de riesgo.²

Caso Clínico

Inicio de Enfermedad Actual: 19/09/2021

Fecha de Hospitalización: 17/11/2021

Paciente masculino de 39 años de edad, quien refiere inicio de enfermedad actual dos meses previos a su ingreso, cuando presentó fiebre cuantificada en 39°C, precedida de escalofríos, sin patrón horario, acompañada de cefalea de aparición insidiosa, frontal, pulsátil, de moderada intensidad que exacerba durante el sueño. Es evaluado por facultativo y se solicitan estudios complementarios evidenciándose una serología positiva para infección por VIH, fué referido a infectología, donde solicitan carga viral y conteo de CD4+ e inician tratamiento anti-retroviral con lamivudina / abacavir / dolutegravir. Dos meses después, presenta crisis epiléptica de inicio focal con conciencia alterada motora, clónica, que progresó a bilateral tónico -

clónica, de 1 minuto de duración, asociándose de forma progresiva en 2 semanas disminución de la fuerza muscular en hemicuerpo derecho, por lo que es traído a nuestro centro.

Antecedentes Personales:

Infección por VIH de reciente diagnóstico, con dos meses de TARVAE con Lamivudina / Abacavir / Dolutegravir.

Examen Físico:

Signos Vitales: FC: 79 lat/min FR: 20 resp/min TA: 120/80 mmHg TAM: 93 mmHg Paciente en regulares condiciones generales, eupneico, afebril al tacto, vigil, orientado en tiempo, espacio y persona. Lenguaje: fluido, comprende, nomina y repite correctamente. Pupilas isocóricas, 3 mm en luz, 4 mm en penumbra, respuesta fotomotora, consensual y de acomodación presentes. Fondo del Ojo: OD: papila plana redonda de bordes netos, excavación temporal de bordes poco definibles; mácula normal, vasos arteriales y venosos de calibre, brillo y trayecto normales; retina aplicada y limpia. OI: papila plana y redonda y de bordes netos, excavación temporal, vasos arteriales y venosos de calibre, brillo y trayecto normales; retina aplicada y limpia. Paresia de hemicara inferior derecha. Tono aumentado tipo espasticidad en hemicuerpo derecho. Trofismo conservado. FM Miembro Superior Derecho 3/5 proximal y distal, Miembro Superior Izquierdo 5/5 proximal y distal, Miembro Inferior Derecho 3/5 proximal y distal, Miembros Inferior Izquierdo 5/5 proximal y distal; Reflejos de estiramiento muscular: III/IV bicipital, tricipital, braquiorradial, flexor de los dedos, rotuliano y aquilino derecho; II/IV bicipital, tricipital, braquiorradial, flexor de los dedos, rotuliano y aquilino izquierdo. Reflejo cutáneo plantar extensor derecho y flexor izquierdo. Sensibilidad superficial y profunda conservada. Taxia axial y apendicular conservada. Marcha hemiparética. No signos meníngeos. En vista de hallazgos clínicos, se plantean en el área de emergencia los siguientes diagnósticos:

1. VIH/SIDA CX: en tratamiento antirretroviral complicado con Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune. 1.1) Síndrome Hemiparético Derecho Directo + Crisis Epiléptica de inicio Focal

MUCORMICOSIS CEREBRAL AISLADA

con conciencia alterada Motora Clónica a bilateral Tónico-clónica, secundaria a 1.1.1) Infección del Sistema Nervioso Central: Encefalitis Toxoplásrica vs Criptococosis Meníngea.

Se realiza RMN Cerebral con contraste EV, en la cual se evidencia en las secuencias ponderadas en T2 imagen hiperintensa heterogénea que condiciona edema perilesional, fronto-parietal izquierda, la cual presenta realce en secuencias ponderadas en T1 tras la administración de contraste EV. Se realiza punción lumbar en decúbito lateral izquierdo, espacio inter espinoso L4, exitoso en primer intento, presión de apertura 13 cmH2O, líquido claro, ligeramente xantocrómico, presión de cierre 7 cm H2O. Se reporta un análisis Citoquímico: aspecto y color, ligeramente turbio, incoloro después de centrifugar. Células 0.6 cel/mm3, hematíes 357 mm3, proteínas 80 mg/dl, glucosa 38 mg/dl, cloruros 727 mg/dl, Pandy +, polimorfonucleares: 65%, mononucleares: 30%, macrófagos: 5%. Tinta China: Sin evidencias de Blastocnidias Encapsuladas. ADA: 2.50 mg/dl, PCR para Mycobacterias: negativo, Nonne: (+), Takata-Ara: (-), Toxoplasmosis: IgG, IgM Negativo. Contaje de CD4: 411 cel/mm3, Carga Viral: < 50 copias/ml.

Se solicita evaluación por neurocirugía y se realiza una craniectomía frontoparietal izquierda + excéresis subtotal de LOE intraxial por Técnica de Incisión Arciforme. Durante el acto operatorio, se evidencia lesión intra-axial, infiltrativa, aracnoiditis extensa; blanquecina, friable, no vascularizada sin áreas de necrosis ni quistes. Anatomía patológica reporta necrosis extensa con inflamación crónica tipo linfocitaria, detritus, presencia de formaciones basófilos redondeadas extra e intracitoplasmática, gliosis reactiva sin evidencia de malignidad, sugestivo de absceso micótico. En vista de lo anterior se decide solicitar segmento parafinado y evaluar al fresco en el Instituto de Micología Rafael Rangel de la Universidad Central de Venezuela.

Se evidencian hifas hialinas gruesas, aseptadas, no ramificadas en relación a reacción inflamatoria mixta, con predominio linfocitario. Las hifas tienen una angulación de 90°, sugestiva de mucormicosis. En vista de los hallazgos, se inicia tratamien-

to con Anfotericina B desoxicolato a la dosis de 1 mg/Kg/día, para una dosis total de 50 mg EV OD, mediante catéter venoso central: presentando mejoría neurológica posterior a resección de lesión asociado también al cumplimiento de terapia anti fúngica, se asegura medicación asociado al uso Anfotericina B y control clínico, electrocardiográfico y bioquímico de complicaciones relacionadas; iniciando además rehabilitación física intrahospitalaria. Al cumplir una dosis acumulada de 550 mg, el paciente presenta deterioro súbito del estado de conciencia dado por ausencia de estímulos verbales y dolorosos, con deterioro de signos vitales, resucitación cardiopulmonar durante 25 minutos fallida, y fallece en sala de hospitalización.

Discusión

La Mucormicosis Cerebral Aislada es una forma de presentación poco frecuente causada por hongos del orden de los Mucorales;⁶ destacando como factores de riesgo a la diabetes mellitus y la desnutrición, observando un aumento de la morbilidad en pacientes con leucemias, cáncer, infección por VIH,⁹ uso de deferoxamina, quemaduras, drogas intravenosas;¹ sobre todo cuando se asocia a estancia hospitalaria prolongada.⁴ Las manifestaciones clínicas asociadas van directamente relacionadas con el lugar de la infección siendo a su vez la localización quien concede la denominación a la forma clínica de presentación, como lo son: rino-orbito-cerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea, diseminada y renal;¹ reportándose dos casos de infección cerebral aislada,⁶ entendiéndose esto como un proceso inflamatorio cortical de origen infeccioso en cuestión asociado al desarrollo de manifestaciones clínicas respectivas según la ubicación, aunado a la ausencia de una lesión grave (secundario al paso del agente causal) desde la puerta de entrada hasta el lugar de la lesión;⁷ con localización más frecuente en los lóbulos frontales y la corteza entorrinal.³ El engrosamiento de la mucosa nasal y la del seno etmoidal en ausencia de afectación ósea, nos orienta a que ésta pudiese ser la puerta de entrada, conllevando a infección del parénquima cerebral, colonizando la fosa craneal anterior a través del hueso etmoides;¹ conociéndose esta como la vía de acceso más frecuente;² mientras que la infección cerebral asociada al retorno venoso

y el paso por el seno cavernoso se considera un vía de menor frecuencia y se asocia con una localización temporal.⁵

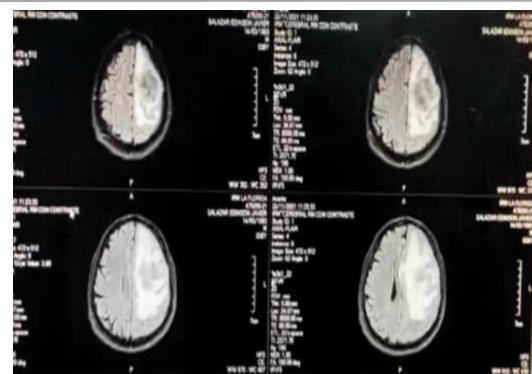
El absceso cerebral suele sospecharse ante la presencia de cefalea, fiebre y déficit neurológico focal; sin embargo, puede conllevar a un retraso en el diagnóstico debido a que el comportamiento va a depender de la localización, tamaño, evolución, y la inmunidad del paciente, pudiendo asociarse signos de hipertensión intracraneana,⁷ existiendo relación directa además con la capacidad adaptativa del contenido intracraneal y la Ley de Monroe-Kelly.⁸ La resonancia magnética cerebral con gadolinio, ante la sospecha, es la piedra angular para el diagnóstico.⁵ En nuestro paciente, se realizó una craniectomía frontoparietal izquierda + excéresis subtotal de LOE por técnica de incisión arciforme con fines diagnósticos y terapéuticos; identificando el agente causal mediante la visualización al fresco por KOH, constituyendo un método diagnóstico con 90% de especificidad,³ de mucha utilidad sobre todo por el fácil acceso a la prueba. La principal herramienta terapéutica es la cirugía, donde la excéresis de la lesión es lo que ha demostrado mayor beneficio en términos de curación y supervivencia.³ Posterior al tratamiento quirúrgico, debe instaurarse la terapia anti fúngica con Anfotericina B Liposomal.³ En nuestro caso, por temas de disponibilidad, fue sustituida por Anfotericina B Desoxicolato,⁵ a la dosis descrita. El paciente presenta mejoría de clínica neurológica en el postoperatorio mediato; afirmando que el manejo quirúrgico de entrada es de elección ante un absceso cerebral micótico por este agente causal; sin embargo, posteriormente el paciente tiene una evolución desfavorable, con deterioro neurológico súbito, asociado a hipertensión endocraneana refractaria a tratamiento médico y el paciente fallece. Hasta la fecha, la mortalidad de la mucormicosis supera al 60%, siendo el compromiso encefálico la presentación con mayor mortalidad.² La bibliografía también hace mención a que esta es una patología subdiagnosticada, debido a la dificultad del abordaje a nivel cerebral y la alta morbilidad de esta entidad, siendo el diagnóstico post-mortem de mayor frecuencia.⁴

Conclusión

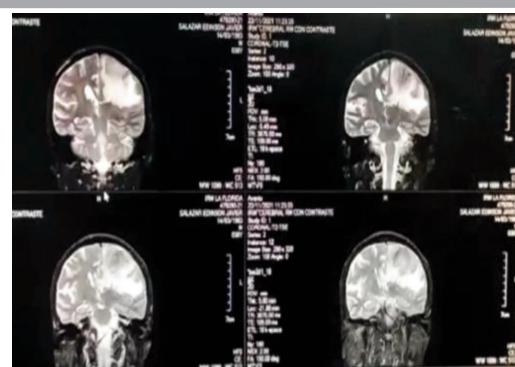
Nuestro paciente tenía factores de riesgo para infecciones oportunistas, presentó manifestaciones neurológicas secundarias a una lesión ocupante de espacio con edema perilesional y una mucosa etmoido-maxilar edematizada. Se realizó un análisis en fresco de la muestra, evidenciando hifas hialinas aseptadas no ramificadas y anguladas en 90°, concluyéndose como una mucormicosis cerebral aislada. A pesar del tratamiento quirúrgico asociado a antifúngicos, el paciente fallece, lo que nos obliga a pensar en esta entidad nosológica, con fines de poder iniciar tratamiento precoz e intentar de esta forma, modificar el curso de la enfermedad.

Anexos

Anexo 1: RMN Cerebral con contraste EV, en la cual se evidencia realce en secuencias ponderadas en T1 tras la administración de contraste EV.

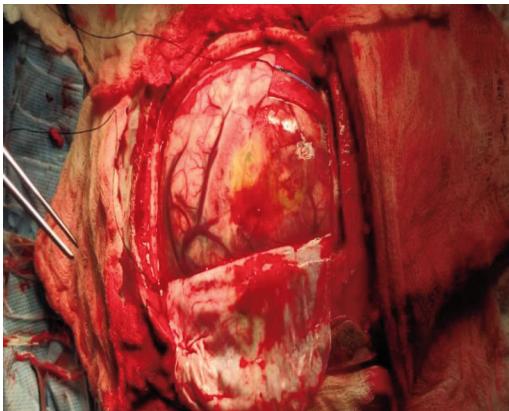


Anexo 2: RMN Cerebral con contraste EV, en la cual se evidencia en las secuencias ponderadas en T2 una lesión hiperintensa que condiciona edema perilesional fronto-parietal izquierda.



MUCORMICOSIS CEREBRAL AISLADA

Anexo 3: lesión intra-axial, infiltrativa, aracnoiditis extensa; blanquecina, friable, no vascularizada sin áreas de necrosis ni quistes.



Anexo 4: hifas hialinas gruesas, aseptadas, no ramificadas en relación a reacción inflamatoria mixta, con predominio linfocitario.



Diseases. Department of Medicine, University of California–San Diego, San Diego, USA. *Curr Fungal Infect Rep* (2017) 11:45–51.

6. Keighley C and Garnham K. Mucormycosis Brain. *Curr Fungal Infect Rep* (2021) 11:119–87.
7. Yepez J. Pérez Ch. Lambertinez I. Brain Abscess: A Review of the Literature Fecha de recepción: December 30, 2020, Fecha de aceptación: March 31, 2021, Fecha de publicación: April 07, 2021 Vol.17No.3:1 doi: 10.3823/1467.
8. De la Torre M. Martínez J. Quiñones J. Pérez C. Mucormicosis Cerebral Aislada: a propósito de un caso y revisión de la literatura. May 2022 DOI: 10.1016/S1130-1473(97)71058-3.
9. Fernández R. Martínez J. Arenas R. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). A review to understand. *Med Cutan Iber Lat Am* 2015;36(3):113-119.

Referencias

1. Quiroz N. Villanueva JP. Lozano EA. Mucormicosis. Rev Asociación Colombiana de Infectología. 2017 25:41, Octubre - Diciembre, 284-293
2. Hoenigl M. Salmanton-García J. Walsh T. Nucci T. Chin Fen N. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology February 16, 2021.
3. Roderick H. David W. Bonifaz A. Queiroz-Telles F. The Diagnosis of Fungal Neglected Tropical Diseases (Fungal NTDs) and the Role of Investigation and Laboratory Tests: An Expert Consensus Report. *Med. Infect. Dis.* 2019, Jose Sifuentes-Osornio and Dora E. Corzo-León & L. Alfredo Ponce-de-León Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* (2012) 6:23–34.
4. Español T and SAULEDA S. Respuesta Inmunológica Frente a la Infección por el VIH VOL. 28, NÚM. 1, 2012. 4, 122; doi:10.3390/tropicalmed4040122
5. Sven H and Hoenigl M. Lateral Flow Assays for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: Current Status Division of Infectious