

Mucormicosis maxilofacial: a propósito de un caso

MORA HERRERA C¹, PALOMEQUE ALONSO A²

1 FEA de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz (España)

2 Odontólogo y cirujano oral. Jerez de la Frontera. Cádiz (España)

Fecha de recepción: 14/04/2022 - Fecha de aceptación: 10/05/2022

RESUMEN

El tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas, tanto la aspergilosis invasora como la mucormicosis supone un importante desafío clínico por el reducido número de agentes antifúngicos azólicos disponibles y por la gravedad clínica. Debido a esta elevada mortalidad, es necesario un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo, no sólo debe ser médico sino también quirúrgico.

Presentamos un caso de mucormicosis maxilofacial en un paciente sin antecedentes clínicos de interés. Se trata de un paciente de 40 años con bultoma en región submandibular derecha de aparición más o menos súbita. Refiere parestesias en labio inferior hemilabio derecho con desviación del mismo a la derecha, de un año. Extracción del molar sin complicaciones aparentes.

Los resultados de la primera biopsia muestran tejidos blandos con microorganismos micóticos compatibles con mucormicosis. En la exploración clínica se palpa inflamación a nivel de la zona submandibular derecha, no dolorosa. Resto: buen estado general. Comienza tratamiento con fluconazol, y posteriormente con isavuconazol durante 43 días.

Los resultados de la segunda biopsia (junio-21): proceso linfoproliferativo B de alto grado compatible con linfoma difuso de células grandes B de centro germinal. Se realiza PET/TC compatible con infiltración ganglionar laterocervical derecha alta y submentoniana con probable afectación de partes blandas y más dudosa amigdalina palatina bilateral de su proceso linfoproliferativo de base. En enero-22: estudio PET/CT que muestra respuesta metabólica completa (Deauville 1) de su proceso linfoproliferativo de base.

Palabras clave: **Mucormicosis, rhizopus, mucor, anfotericina B, cirugía.**

Maxillofacial mucormycosis: about a case

SUMMARY

The treatment of invasive fungal infections, both invasive aspergillosis and mucormycosis, represents an important clinical challenge due to the small number of availableazole antifungal agents and the clinical severity. Due to this high mortality, early diagnosis and aggressive treatment are necessary, not only medical but also surgical.

We present a case of maxillofacial mucormycosis in a patient with no clinical history of interest. This is a 40-year-old patient with a lump in the right sub-

mandibular region of more or less sudden onset. Refers paresthesias in the lower lip right hemilip with deviation of the same to the right of a year. Molar extraction without apparent complications.

The results of the first biopsy show soft tissues with fungal organisms consistent with mucormycosis. In the clinical examination, inflammation was palpated at the level of the right submandibular area, which was not painful. Rest: good general condition. He begins treatment with fluconazole, and

later with isavuconazole for 43 days.

The results of the second biopsy (June 21): high-grade B-lymphoproliferative process compatible with diffuse large B-cell lymphoma of the germinal center. PET/CT compatible with high right laterocervical and submental lymph node infiltration with probable soft tissue involvement and more doubtful bilateral palatine tonsillar involvement of its underlying lymphoproliferative process was performed. On January-22: PET/CT study showing complete metabolic response (Deauville 1) of his underlying lymphoproliferative process.

Key words: **Mucormycosis, rhizopus, mucor, amphotericin B, surgery.**

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas (IFI), tanto la aspergilosis invasora como la mucormicosis¹ supone un importante desafío clínico por el reducido número de antifúngicos disponibles y por la gravedad clínica. Las IFI son complicaciones asociadas a pacientes inmunodeprimidos; relacionadas con una alta incidencia de morbilidad y con datos de mortalidad cercanos al 32-70%². Debido a esta elevada mortalidad, es necesario un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo, no sólo médico sino también quirúrgico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 40 años con bultoma en región submandibular derecha de aparición súbita. Refiere parestias en labio inferior derecho con desviación a la derecha de larga evolución. Extracción de molar en agosto-2020 sin complicaciones aparentes. Presenta dolor maxilofacial, se decide biopsiar tejido en marzo-2021. Los resultados muestran tejido blando con microorganismos micóticos compatibles con mucormicosis. En la exploración clínica se palpa inflamación a nivel de la zona submandibular derecha desde cóndilo mandibular hasta zona submentoniana. Tratamiento: se inicia terapia antifúngica empírica con fluconazol, y tras resultado del cultivo se prescribe isavuconazol oral 200 mg/8h durante 48h, posteriormente cada 12 horas.

Antecedentes personales: Litiasis renales de repetición (litotricia en 2016). No alergias medicamentosas. No diabetes, no hipertensión, no dislipemia. Fumador 15 cigarrillos/día desde adolescencia. No bebedor habitual.

Pruebas complementarias: TAC facial (abril-21): asimetría densidad ósea endomedular de la rama mandibular derecha con respecto a la contralateral, presentando aumento difuso de aspecto escleroso. No se observa destrucción cortical ósea, si se aprecia discreto engrosamiento. Rx torax (abril-21): engrosamiento paredes bronquiales. Análisis (abril-21): hemograma normal, ácido 7,9 mg/dl, colesterol 233 mg/dl, hemoglobina glicosilada 5,6%, IST 20,9%, vitamina D 16 ng/ml, B12 y fólico normal. TSH normal. Serología negativa: hepatitis B, C, VIH, citomegalovirus y positiva a virus de Epstein-Barr.

En mayo-21: tumoración mandibular derecha. Continúa con dolor. Se realiza cultivo de flora orofaríngea. En junio-21: resultados de cultivo con actinomicetos y la biopsia muestra un tejido submandibular compatible con linfoma. Seguimiento terapéutico por parte de Hematología, se decide suspender tratamiento con isavuconazol tras 43 días.

Segunda biopsia (junio-21): proceso linfoproliferativo B de alto grado compatible con linfoma difuso de células grandes B de centro germinal.

En julio-21: PET-TC muestra infiltración ganglionar laterocervical derecha alta y submentoniana con probable afectación de partes blandas y más dudosa amígdala palatina bilateral de su proceso linfoproliferativo de base.

En enero-22: PET/CT que muestra respuesta metabólica completa (Deauville 1) de su proceso linfoproliferativo de base.

En marzo-22: en remisión.

Tratamiento: Recibió esquema de tratamiento: doxorubicina, y vincristina (R-CHOP) en combinación con rituximab,

metotrexato-citarabina (R-MTX-ARAC). Habiendo recibido a fecha de noviembre-21; 5 ciclos de R-CHOP y 1 ciclo de R-MTX-ARAC.

DISCUSIÓN

La mucormicosis es una infección oportunista poco frecuente, fulminante, de mal pronóstico y carente de ensayos clínicos que evalúen estrategias terapéuticas para su tratamiento. La mayoría de los casos ocurren en inmunodeprimidos trasplantados de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, pero también en inmunodeprimidos con neutropenia grave o con inmunodeficiencia adquirida².

Las formas clínicas principales: rinocerebral, pulmonar, sistémica, cerebral y cutánea. Se describen casos raros que involucran el área maxilofacial en sanos con evolución benigna^{3,4}. A destacar, que el tipo rinocerebral sucede generalmente en pacientes con diabetes mellitus (DM) en situaciones de cetoacidosis, y en menor frecuencia en personas sanas⁵. Las causas subyacentes en países desarrollados son neoplasias oncohematológicas mientras que en países en vías de desarrollo son diabetes no controladas⁶⁻⁹. El órgano más comúnmente afectado en inmunodeprimidos es el pulmón⁷. Y el género *Rhizopus* constituye el hongo filamentosos más frecuente⁸. Las IFI se han convertido en la principal causa de mortalidad relacionada con la infección después del trasplante⁹.

Las mucormicosis maxilofaciales suelen afectar al paladar donde puede ocurrir necrosis isquémica del mucoperiostio con destrucción ósea. También se han notificado úlceras de mucormicosis en encía, labios, cresta alveolar, mejillas, lengua y mandíbula^{10,11}. Para un manejo exitoso de esta patología recomiendan un enfoque precoz, multimodal, que incluya la interrupción o reversión de los factores predisponentes. Las estrategias según la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) son la administración de antifúngicos de manera urgente en dosis óptimas y el desbridamiento quirúrgico extenso¹².

Nuestro paciente sin antecedentes clínicos de interés y sin factores de riesgo, no precisó tratamiento salvo algún antiinflamatorio para control del dolor óseo. Ante la sospecha inicial de candidiasis mucocutánea se le prescribió como terapia inicial fluconazol, pero tras la confirmación del cultivo cambiamos de estrategia terapéutica a isavuconazol más efectivo sobre dicho hongo. El isavuconazol fue designado como fármaco 'huérfano' en 2014 debido a la baja frecuentación^{13,14}. Posteriormente, la situación clínica cambia tras el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B de centro germinal. Se agrava la situación clínica tras la cirugía, la presencia de catéter venoso central, la nutrición parenteral (NP), la ventilación mecánica invasiva (VMI), el fallo hepático presente, y la colonización multifocal^{15,16}. Además, el tratamiento oncológico deriva en hipertransaminasemia e infecciones de repetición por *Staphylococcus aureus*. El tratamiento basado en corticoides en inmunodeprimidos con mucormicosis debe evitarse. Si esto no es factible, la dosis debe reducirse al mínimo requerido¹⁶. Preciso de corticoides y conllevó a hiperglucemia.

El uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas ha sido postulado como coadyuvante del tratamiento¹⁶, con la finalidad de promover la recuperación de la médula ósea así como una recuperación activa de la enfermedad por la proliferación celular. Siendo preciso en nuestro paciente el uso de filgrastim a días alternos hasta un total de 3 dosis en cada ciclo.

La malnutrición del paciente es considerada por sí misma factor independiente de mal pronóstico. Comprobamos la presencia de desnutrición leve acompañado de inapetencia y pobre ingesta alimentaria, por los vómitos y diarreas que presentaba. Conforme fue tolerando el tratamiento antineoplásico, incrementó su ingesta alimentaria, unido a que dejó de fumar.

La clave del éxito de este desafío clínico está en la precocidad del diagnóstico. Ante un paciente que clínicamente presenta signos y síntomas que nos hagan sospechar de mucormicosis, debemos comenzar de inmediato el tratamiento farmacológico y quirúrgico. De esta manera, evitaremos el rápido progreso de la enfermedad y limitaremos el daño severo que es capaz de provocar esta infección.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Adamsick ML, Elshaboury RH, Gift T, Mansour MK, Kotton CN, Gandhi RG. Therapeutic drug concentrations of isavuconazole following the administration of isavuconazonium sulfate capsules via gastro-jejunal tube: A case report. *Transpl Infect Dis.* 2019 Apr;21(2):e13048. doi: 10.1111/tid.13048. Epub 2019 Jan 29.
- Crabot Y, Lortholary O. Invasive mold infections in solid organ transplant recipients. *Scientifica (Cairo).* 2014; 2014:821969. doi: 10.1155/2014/821969. Epub 2014 Nov 23. PMID: 25525551; PMCID: PMC4261198.
- Cangiano G, Longo F, Cangiano R. Bening maxillofacial mucormycosis. Report os a case and review of the literature. *Minerva Stomal* 1998. Nov; 4711:613-6.
- Ruiz Camps I, Salavert Lletí M. El tratamiento de la mucormicosis (zigomicosis) en el siglo xxi [The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century]. *Rev Iberoam Micol.* 2018 Oct-Dec;35(4):217-221. Spanish. doi: 10.1016/j.riam.2018.09.001. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471896.
- Brunet K, Rammaert B. Mucormycosis treatment: Recommendations, latest advances, and 5.-perspectives. *J Mycol Med.* 2020 Sep;30(3):101007. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.101007. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32718789.
- Tristano A, Chollet ME, Willson M, Troccoli M. Mucormicosis: Reporte de tres casos. *Invest. Clín [online].* 2002, 43(3):183-190. [citado 2021-12-22]. Disponible en: <http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332002000300005&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0535-5133.
- Lien MY, Chou CH, Lin CC, Bai LY, Chiu CF, Yeh SP, Ho MW. Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2018 Jun 8;13(6):e0197851. doi: 10.1371/journal.pone.0197851. ECollection 2018.
- Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, Hoenigl M, Jensen HE, Lagrou K, Lewis RE, Mellinshoff SC, Mer M, Pana ZD, Seidel D, Sheppard DC, Wahba R, Akova M, Alanio A, Al-Hatmi AMS, Arikian-Akdagli S, Badali H, Ben-Ami R, Bonifaz A, Bretagne S, Castagnola E, Chayakulkeeree M, Colombo AL, Corzo-León DE, Drgona L, Groll AH, Guinea J, Heussel CP, Ibrahim AS, Kanj SS, Klimko N, Lackner M, Lamoth F, Lanterrier F, Lass-Floerl C, Lee DG, Lehrnbecher T, Lmimouni BE, Mares M, Maschmeyer G, Meis JF, Meletiadis J, Morrissey CO, Nucci M, Oladele R, Pagano L, Pasqualotto A, Patel A, Racil Z, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Seyedmousavi S, Sidharthan N, Singh N, Sinko J, Skiada A, Slavin M, Soman R, Spellberg B, Steinbach W, Tan BH, Ullmann AJ, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT, Walsh TJ, White PL, Wiederhold NP, Zaoutis T, Chakrabarti A; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31699664.
- Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikous G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol.* 2018 Apr 1;56(suppl_1):93-101. doi: 10.1093/mmy/myx101.
- Danion F, Aguilar C, Catherinot E, Alanio A, DeWolf S, Lortholary O, Lanterrier F. Mucormycosis: New Developments into a Persistently Devastating Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015 Oct;36(5):692-705. doi: 10.1055/s-0035-1562896. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26398536.
- Álvarez F, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Iron and invasive fungal infection. *Rev Iberoam Micol.* 2013 Oct-Dec;30(4):217-25. doi: 10.1016/j.riam.2013.04.002. Epub 2013 May 14.
- Martín Gómez MT, Salavert Lletí M. Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro [Mucormycosis: Current and future management perspective]. *Rev Iberoam Micol.* 2021 Apr-Jun;38(2):91-100. Spanish. doi: 10.1016/j.riam.2021.04.003. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34144835.
- Ficha Técnica Cresemba® disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cresemba-epar-product-information_es.pdf [citado 2021-12-22].
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de isavuconazol (Cresemba®) en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis IPT, 55/2016 Versión 1 Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016.
- Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet.* 2003 Nov 29;362(9398):1828-38. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14904-5. PMID: 14654323.
- Vargas AOJ, Miranda JE y Baldomero J. Hemimaxilectomía en mucormicosis rinocerebral. *Rev Odontologica Mex.* 2009. 13(1):47-52.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.