

Maxillary mucormycosis associated with COVID-19, medical-surgical treatment and multidisciplinary management. Case report

Mucormicosis maxilar asociado a COVID-19, tratamiento médico-quirúrgico y manejo multidisciplinario. Reporte de caso

 Tania Estefanía Baños-Rodríguez,¹

 Román Antonio Hernández-López,¹

 Juan Alberto Vidales-Santiago,¹

 Anny Vela-Aguilar,¹

 Edith Reyes-Méndez,^{1*}

 Fabián Ulises Mata-Villanueva,¹

 Yahir Dagoberto Santos-Garate.¹

¹ Secretaría de la Defensa Nacional, Hospital Militar Regional de Especialidades de Mazatlán, Sinaloa, México.

Autor de Correspondencia: *Tania Estefanía Baños-Rodríguez. Dirección: Calle Privada Eucalipto, 4, Colonia San José Palma Gorda, 42188, Mineral de la Reforma, Hidalgo. Correo electrónico: tbanosrodriguez@gmail.com

Citación: Baños-Rodríguez, T. E., Hernández-López, R. A., Vidales-Santiago, J. A., Vela-Aguilar, A., Reyes-Méndez, E., Mata-Villanueva, F. U., et al. *Mucormicosis maxilar asociado a COVID-19, tratamiento médico-quirúrgico y manejo multidisciplinario. Reporte de caso. Rev. Sanid. Milit.* 2023;77(3):pp 1-8

Abstract:

Introduction: During the current pandemic of COVID-19 multiple complications have developed after the disease, among which are fungal infections, such as mucormycosis, which can result directly from COVID-19 infection and/or as a side effect of the drugs used in its treatment. Mucormycosis is an infection caused by a group of fungi called mucormycetes; at the rhinocerebral level it presents with facial cellulitis, headache, proptosis, mobilization of the affected tooth and nasal secretion.

Case report: the following is a 57-year-old female patient with a history of severe pneumonia due to COVID-19 with subsequent development of periodontal abscess that merited extraction of the upper right second molar with subsequent fistula formation. The patient started an infection with the presence of purulent secretion in the extraction area of the right molar. A CT scan of the facial mass was taken showing bone erosion with loss of the usual morphology in the right upper maxillary bone and anterior wall of the right maxillary sinus, as well as a biopsy of the right maxilla reporting bone tissue with mycotic elements (aseptates hyphae) morphologically compatible with mucor sp. Treatment with amphotericin B and right hemimaxillectomy was performed. She is currently being treated with posaconazole and surgical washings.

Conclusion: COVID-19 disease is currently a very common disease worldwide, so it is important to identify and follow up those people with risk factors for developing mucormycosis; early diagnosis and treatment plan is essential to avoid complications, which can lead to a fatal outcome.

Keywords: Mucormycosis, COVID - 19, maxillectomy, fungal infection



Resumen

Introducción: Durante la actual pandemia de COVID-19 múltiples complicaciones se han desarrollado posterior a la enfermedad, dentro de las cuales se encuentran las infecciones fúngicas, como la mucormicosis, que puede resultar directamente de la infección por COVID-19 y/o como efecto secundario de los fármacos utilizados en su tratamiento. La mucormicosis es una infección causada por un grupo de hongos llamados mucormycetes; a nivel rinocerebral se presenta con celulitis facial, cefalea, proptosis, movilización del diente afectado y secreción nasal.

Reporte de caso: Se presenta a un paciente femenino de 57 años con antecedente de neumonía grave por COVID-19 con posterior desarrollo de absceso periodontal que ameritó extracción del segundo molar superior derecho con posterior formación de fistula. Se toma TC de macizo facial donde se evidencia erosión ósea con pérdida de la morfología habitual y en pared anterior del seno maxilar derecho. Se realiza biopsia reportando tejido óseo con elementos micóticos (hifas aseptadas) morfológicamente compatibles con mucor sp. Se realizó tratamiento con anfotericina B y hemimaxilectomía derecha. Actualmente se encuentra en tratamiento con pozoconazol, y lavados quirúrgicos.

Conclusión: La enfermedad de COVID-19 es una enfermedad muy común actualmente a nivel mundial, por lo que es importante identificar y llevar un seguimiento de aquellas personas con factores de riesgo para desarrollar mucormicosis; el diagnóstico y un plan de tratamiento temprano es fundamental para evitar complicaciones, las cuales pueden originar un desenlace fatal.

Palabras clave: Mucormicosis, COVID-19, maxilectomía, infección fúngica

INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa causada por el virus del SARS-CoV-2, sus síntomas varían de leves a moderados en el 81% de los pacientes, graves en el 14% de los pacientes y críticos en el 5% de los pacientes los cuales pueden desarrollar el síndrome respiratorio agudo severo.^(1,2) Los pacientes en estado crítico ingresados a la terapia intensiva de COVID son sometidos a altas dosis de esteroides como parte del tratamiento. Los esteroides suprimen el sistema inmune creando así un entorno favorable para otras infecciones oportunistas.⁽³⁾

La osteomielitis es una enfermedad inflamatoria que afecta al hueso iniciando de los espacios medulares involucrando rápidamente los sistemas Havers, extendiéndose al periostio del área afectada. El edema y la inflamación comprometen el suministro de sangre, lo que conduce a la isquemia del hueso y necrosis.⁽¹⁾

La mucormicosis maxilar es una rara infección angioinvasiva que puede afectar a pacientes inmunocomprometidos y con factores de riesgo asociados (diabetes *mellitus* con cetoacidosis, receptores de trasplantes, uso prolongado de glucocorticoides, quimioterapia, VIH, neutropenia), así como en pacientes poscovid.^(4,5) La mucormicosis es una infección por hongos oportunistas del orden *Mucorales*;⁽⁶⁾ tiene una gran afinidad hacia los vasos sanguíneos causando trombosis, isquemia y necrosis del tejido involucrado. La infección se adquiere predominantemente por la inhalación de esporangiosporas. Los hongos de mucorales son oblicuos y morfológicamente aparecen como hifas anchas, aseptadas o escasamente septadas en forma de cinta. Once géneros y 27 especies de *Mucorales* están asociados a infecciones humanas; *Rhizopus arrhizus* es el agente más común que causa mucormicosis en todo el mundo, seguido de la especie *Mucor* y otras como *Lichtheimia*, *Apophysomyces*, *Rhizomucor*, y *Cunninghamella*.^(4,5,7)

Según el portal *Leading International Fungal Education* (LIFE), la prevalencia anual de la mucormicosis podría ser de unos 10 000 casos en el mundo, a excepción de India. Referente a nuestro país, en México se estima que la población en total es de aproximadamente 112.3 millones de personas, de las cuales, solo 134 han desarrollado mucormicosis.⁽⁷⁾ La infección es más común en pacientes femeninas (77.4%) que en pacientes masculinos (22.6%), la edad más frecuente de desarrollo es entre los 50-60 años de edad, el sitio más común de infección es a nivel de los senos paranasales (79.4%) con mayor frecuencia en senos maxilares (47.4%) y con una mortalidad del 48.7%.⁽⁸⁾

El cuadro clínico de la mucormicosis rinocerebral incluye signos y síntomas progresivos nasales y orbitarios unilaterales, dolor facial y fiebre, se puede acompañar de rinorrea con aparición subsecuente de áreas necróticas en la mucosa nasal y tejidos adyacentes.⁽⁹⁾

El protocolo de diagnóstico requiere de estudios de imagen para caracterizar la lesión y determinar la extensión de la enfermedad. La tomografía computarizada debe de incluir senos paranasales, preferentemente de alta resolución, en cortes finos con reconstrucciones multiplanares. Resonancia magnética en secuencias T1 y T2, sin embargo, el diagnóstico se confirma con el estudio histopatológico.⁽⁴⁾

El tratamiento de la mucormicosis consiste en la terapia antifúngica y quirúrgica, se realiza en pacientes con diagnóstico definitivo o alta sospecha clínica.^(9,10) Se debe extirpar el tejido necrótico y erradicar el agente causal. La anfotericina B intravenoso es el fármaco inicial de elección a una dosis de 5-10 mg/kg/día generalmente; el posaconazol a 400 mg y el isavuconazol suelen utilizarse como terapia de reducción después del tratamiento con anfotericina B.^(10,11)

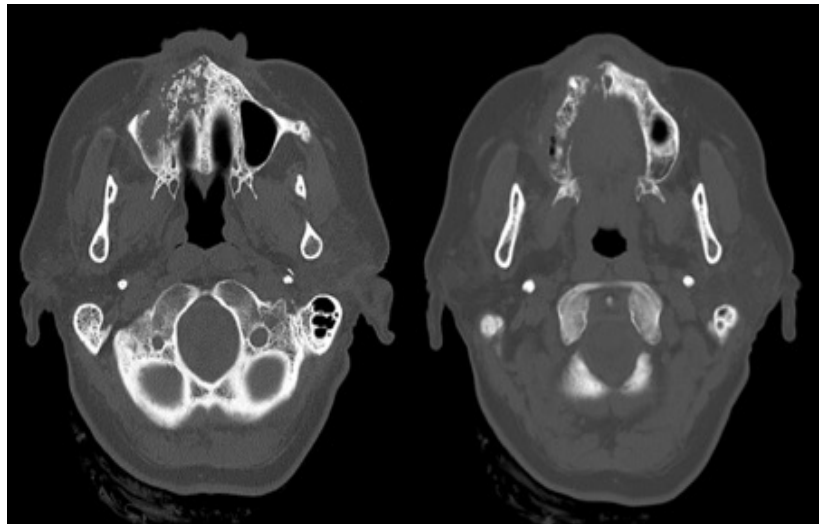
REPORTE DE CASO

Se presenta a una paciente de 57 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial sistémica y artritis reumatoide en tratamiento con hidroxicloroquina, deflazacort y leflunomida. Inicia cuadro clínico con fatiga, mareo, cefalea, anosmia, ageusia, diarrea y dificultad respiratoria con saturación al aire ambiente del 70% por lo que ingresada a la unidad de terapia intensiva COVID; como dato de importancia durante su estancia en terapia intensiva se encontraba un paciente COVID con diagnóstico de mucormicosis.

Posteriormente la paciente refiere dolor en zona de senos paranasales con intensidad EVA 8/10, odinofagia, sensación de retrodescarga, cefalea, odontalgia y dolor facial en región maxilar derecha, evidenciándose absceso periodontal en región maxilar derecha (segundo molar derecho) drenándose 2 ml de secreción purulenta indicándose esquema antibiótico, irrigación intranasal y extracción de órgano dentario por vía alveolar del diente 15 (segundo molar).

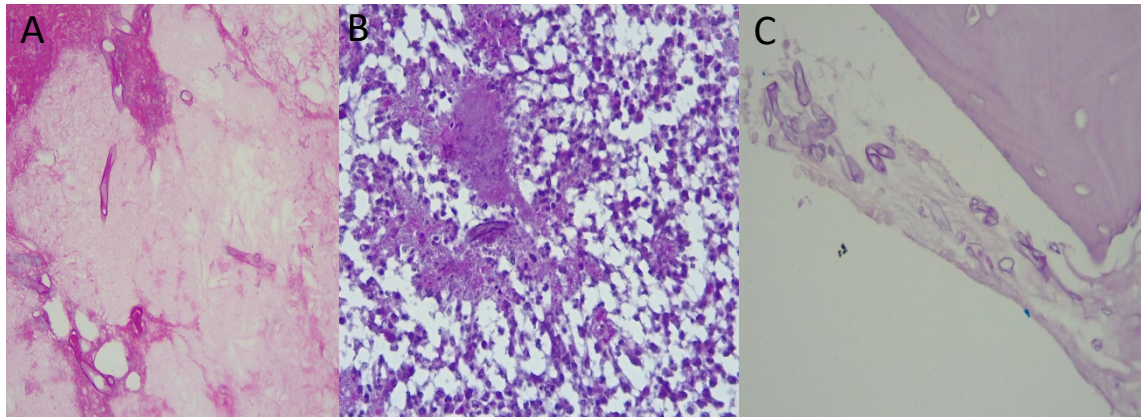
Posterior a la extracción del molar persiste con secreción purulenta de la misma zona, encontrándose fistula y exposición del hueso maxilar superior derecho más necrosis ósea aparente. Se solicita TC de macizo facial simple con reconstrucción en 3D, cortes finos 1:1 transversales, coronales y sagitales donde se identifican datos de erosión ósea, pérdida de la morfología y de la continuidad del hueso maxilar superior derecho y paladar duro del mismo lado (Figura 1). Más toma de biopsia incisional del maxilar superior derecho donde se reporta mucosa oral con inflamación aguda (neutrófilos), tejido óseo con elementos micóticos (hifas aseptadas) morfológicamente compatibles con *mucor sp.* Se realizan tinciones Grocott y ácido peryódico de Schiff (PAS) las cuales resultan positivas en elementos micóticos (Figura 2).

Figura 1. TC simple de macizo facial corte axial en ventana ósea



En estructuras óseas se identifican datos de erosión ósea con pérdida de la morfología habitual en hueso maxilar superior derecho y pared anterior del seno maxilar derecho, con misma erosión ósea en paladar duro ipsilateral. (Cortesía: área de radiología e imagen del Hospital Militar Regional de Especialidades de Mazatlán, Sinaloa).

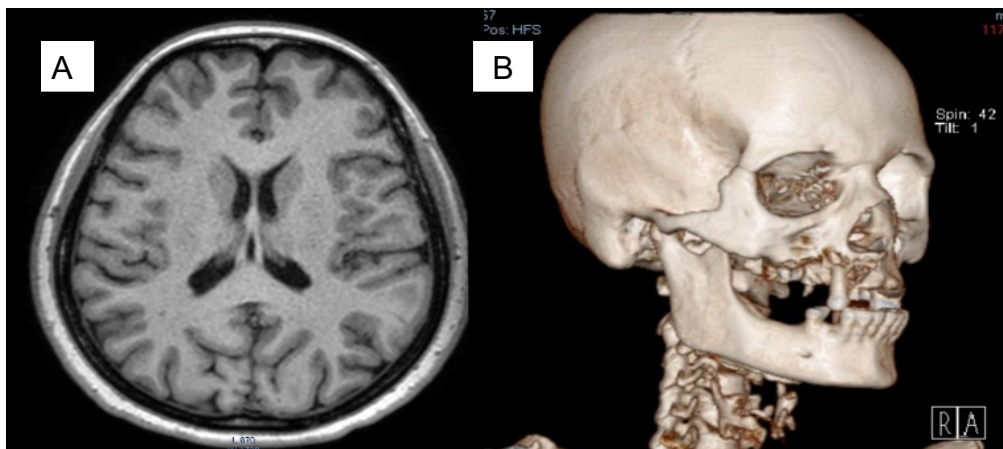
Figura 2. Biopsia incisional bajo microscopio con tinción PAS y hematoxilina y eosina



A y B) Corte histológico donde se aprecia necrosis ósea e inflamación aguda asociadas a hifas con esporangióforos hialinos, tinción PAS 10X y hematoxilina y eosina 10X. C) Hifas aseptadas con esporangios grandes adyacentes a trabécula ósea, tinción PAS 40X. (Cortesía: área de radiología e imagen del Hospital Militar Regional de Especialidades de Mazatlán, Sinaloa).

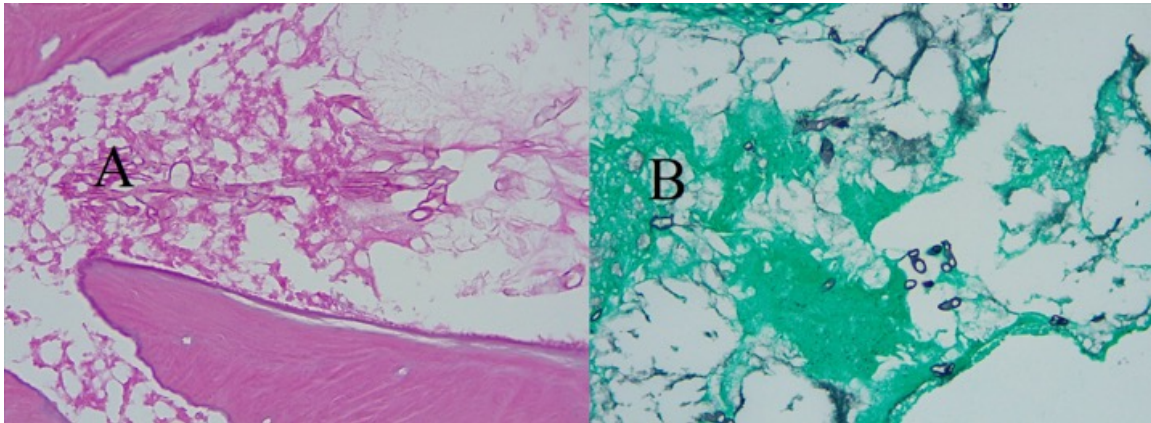
Se solicita TC de cráneo y RM de cráneo simple y contrastada (Figura 3) donde se reporta parénquima cerebral sin alteraciones con presencia de erosión y necrosis ósea del hueso maxilar superior derecho y de paladar duro en relación con mucormicosis, con pérdidas dentarias importantes del mismo.

Figura 3. RM de cráneo simple y TC de macizo facial con reconstrucción en 3D



A) RM de cráneo simple, parénquima cerebral sin alteraciones. B) TC de macizo facial con reconstrucción en 3D. Presencia de erosión, pérdida de la continuidad y destrucción del tejido óseo en hueso cigomático y maxilar derecho en relación con mucormicosis, con pérdidas dentarias importantes del mismo. (Cortesía: área de radiología e imagen del Hospital Militar Regional de Especialidades de Mazatlán, Sinaloa).

Se decide su hospitalización y se realiza submaxilectomía parcial derecha hasta conseguir bordes de tejido óseo sano además de tratamiento con anfotericina B. Se inicia protocolo de tratamiento con anfotericina B (solución glucosada al 5% 500 ml+25 mg de anfotericina B+100 mg de hidrocortisona+1000 UI de heparina para pasar en 6 horas durante 14 días junto con premedicación con 50 mg de hidrocortisona, 1 gr de paracetamol y difenhidramina 3 ml intravenoso).



A) Biopsia de maxilectomía subtotal bajo microscopio con tinción PAS que muestra fragmentos de tejido óseo, con inflamación aguda y crónica con necrosis y elementos micóticos (hifas aseptadas) morfológicamente compatibles con *mucor sp.* B) Biopsia de maxilectomía subtotal bajo microscopio con tinción Grocott positiva a elementos micóticos. (Cortesía: área de patología del Hospital Militar Regional de Especialidades de Mazatlán, Sinaloa).

Figura 5. TC de macizo facial, con reconstrucción en 3D



TC de macizo facial, con reconstrucción en 3D. Se identifica en hueso cigomático derecho y maxilar superior de forma parcial pérdida de la morfología habitual, con bordes de destrucción ósea, irregular. (Cortesía: área de radiología e imagen del Hospital Militar Regional de Especialidades de Mazatlán, Sinaloa).

DISCUSIÓN

Durante la actual pandemia por COVID-19 numerosas manifestaciones y complicaciones se han presentado, dentro de estos el elevado riesgo de infecciones micóticas.⁽¹⁾ Como se mencionó anteriormente, suele afectar a pacientes con factores de riesgo asociados a un sistema inmune debilitado. Como es

el caso de nuestra paciente al haber padecido neumonía grave por COVID-19 y tratada en primera instancia con dexametasona y posterior manejo con metilprednisolona, además de tener antecedentes de hipertensión arterial y artritis reumatoide tratada con inmunosupresores y glucocorticoides, lo que propicio un entorno favorable para el desarrollo de la infección por mucormicosis.

Generalmente los signos y síntomas varían de acuerdo al sitio donde se desarrolle la enfermedad, como pueden ser:

1. Rino-orbito-cerebral.
2. Pulmonar.
3. Gastrointestinal.
4. Cutáneo.
5. Diseminado.
6. Variado.

Siendo la mucormicosis rino-orbito-cerebral la forma más común de presentación, se comparan el cuadro clínico de la literatura y los casos reportados en otros países con el nuestro, donde encontramos que las manifestaciones de nuestra paciente son muy similares a las antes citadas, como lo son: odontalgia, odinofagia, cefalea, sensación de retrodescarga, dolor facial (en región maxilar derecha), necrosis del paladar, supuración del área afectada.

Para evaluar el grado de severidad y la posible diseminación a estructuras adyacentes deben solicitarse estudios de imagen como lo son la tomografía computarizada y la resonancia magnética. En el caso de esta paciente se solicitan ambos estudios para valorar la extensión y grado de severidad de la lesión, así como evaluar la posible diseminación de la infección a órganos adyacentes como lo es el cerebro. Cabe recalcar que el estudio de elección para el diagnóstico de mucormicosis mencionado en los artículos citados es histopatológico con tinciones PAS y Grocott, mismo estudio que se realizó en la paciente.

Referente al tratamiento farmacológico todos los estudios apuntan a que la anfotericina B es el fármaco de elección y más común usado en el tratamiento de mucormicosis asociado a COVID-19 que pueden darse a dosis de 5-10 mg/kg/día. El uso de antifúngicos queda a criterio del médico tratante, ya que este puede darse como coadyuvante luego del uso de anfotericina B, puede variar en la elección de tipo de antifúngico utilizado, así como el tiempo de su uso, o puede no darse ninguno y solo manejarse con la anfotericina B. En todos los casos debe de ir siempre acompañado del tratamiento quirúrgico. En el caso de nuestra paciente se optó por usar posaconazol a dosis de 400 mg cada 12 horas durante 6 meses posterior al uso de anfotericina B a dosis de 25 mg/día.

A esta dosis la paciente presentó una adecuada respuesta al tratamiento efectos adversos no tan marcados. Sumado a la realización de maxilectomía subtotal y lavados quirúrgicos frecuentes, se obtuvo una adecuada respuesta y una notable mejoría en la paciente con este tratamiento en conjunto.

CONCLUSIÓN

La relación que existe entre COVID-19 y mucormicosis está bien establecida y evidenciada recientemente por la actual pandemia, por lo que las infecciones micóticas siempre deben buscarse intencionadamente en aquellos pacientes inmunosuprimidos y con factores de riesgo debido a que

pueden desarrollar mucormicosis en cualquier sitio antes mencionado. Por eso es de suma importancia realizar un diagnóstico certero e iniciar un tratamiento oportuno y dirigido para evitar complicaciones y secuelas a largo plazo. La mucormicosis se debe tratar en conjunto con un equipo multidisciplinario para otorgar el máximo beneficio del paciente.

Referencias

1. **Said Ahmed WM, Elsherbini AM, Elsherbiny NM, El-Sherbiny M, Ramzy NI, Arafa AF.** Maxillary Mucormycosis Osteomyelitis in Post COVID-19 Patients: A Series of Fourteen Cases. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2050. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112050>
2. **Nagalli S, Kikkeri NS.** Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of literature. *Infez Med*. 2021;29(4):504–12. doi: <https://doi.org/10.53854/liim-2904-2>
3. **Organización Panamericana de la Salud.** Alerta Epidemiológica Mucormicosis asociada a la COVID-19. Organización Mundial de la Salud; 2021.
4. **Sánchez Vargas KB, Ramírez Bustos A, Navarro Ocampo G, Sánchez Vargas KB, Ramírez Bustos A, Navarro Ocampo G.** Mucormicosis rinocerebral e infección por SARS-CoV-2. Revisión de caso clínico e imagenológico en un paciente con diabetes mellitus mal controlada. *Revista de la Facultad de Medicina* 2021;64(6):32–42. doi: <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.6.04>
5. **Venkateshwarl G, Mahale2* T, Khanna4 VS and D.** Mucormycosis of Maxilla Post Covid-19-An Epidemic in India-Report of a Case. *Acta Scientific Dental Sciences*. 2021;5(7):00–00.
6. **Selvamani M, Donoghue M, Bharani S, Madhushankari GS.** Mucormycosis causing maxillary osteomyelitis. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(2):456–9. doi: <https://doi.org/10.4103/0976-9668.160039>
7. **Prakash H, Chakrabarti A.** Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(1):26. doi: <https://doi.org/10.3390/jof5010026>
8. **Martins HDD, Pares AR, Martínez AT, Guevara RAP, Inaoka SD, Costa DFN, et al.** A case series of mucormycosis after covid infection in two hospitals. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022;123(6):e757–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.06.003>
9. **Almas T, Nazar W, Khedro T, Kanawati MA, Adnan A, Almuhailej M, et al.** COVID-19 and mucormycosis superinfection: Exploring the missing pathophysiological links. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;68:102655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102655>
10. **Arani R, Shareef SNHA, Khanam HMK.** Mucormycotic Osteomyelitis Involving the Maxilla: A Rare Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Infect Dis*. 2019;2019:8459296. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8459296>
11. **Hussain S, Baxi H, Riad A, Klugarová J, Pokorná A, Slezáková S, et al.** COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): An Updated Evidence Mapping. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(19):10340. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph181910340>