

Mucormicosis cutánea primaria por *Rhizopus spp.*

INGRID MILENA RIVERA PINEDA*, ALIANNY MORENO**, LEOPOLDO CAMPAGNA***, ELSY CAVALLERA CANI****

Resumen

La mucormicosis es la micosis más aguda y de rápida progresión que se conoce. Es producida por hongos del orden *Mucorales*, familia *Mucoraceae*, géneros *Mucor*, *Absidia* y *Rhizopus*. Son organismos saprofitos, y su potencial de reproducción es muy elevado. Existen variedades clínicas de acuerdo a la localización: gastrointestinal, pulmonar, rinocerebral, diseminada y cutánea que puede ser primaria por inoculación directa, o secundaria por contigüidad. El examen micológico directo es patognomónico en el diagnóstico de las mucormicosis. Por lo regular su curso es fatal, lo cual depende de la prontitud con que se diagnostique, se corrijan los factores predisponentes que conllevan a inmunocompromiso, y se instituya la terapia adecuada con necrectomía y terapia fúngica sistémica. Presentamos un caso donde el inmunocompromiso derivado de múltiples factores conllevó a una evolución rápida de una lesión cutánea primaria en nariz.

Palabras clave: *mucormicosis, inmunosupresión, cutánea, zigomicetos, Rhizopus spp*

Primary *Rhizopus spp* Cutaneous Mucormycosis.

Summary

Mucormycosis is the most acute and rapidly progressing mycosis. It is produced by fungi of the *Mucorales* order, *Mucoraceae* family, *Mucor*, *Absidia* and *Rhizopus* genera. The *Mucorales* organisms are saprophytes and their reproductive potential is very high. There are clinical varieties according to location: gastrointestinal, pulmonary, rhinocerebral, disseminated, and cutaneous that can be primary by direct inoculation or secondary due to contiguity. The mycological direct examination is pathognomonic for the diagnosis of mucormycosis. Usually, the course is fatal and depends on how quickly diagnosis is reached, correction of predisposing factors and appropriate therapy instituted. We present a case where multiple immunosuppressive factors led to the rapid development of a primary skin lesion on the nose.

Key words: *mucormycosis, immunosuppression, cutaneous, zygomycetes, Rhizopus spp.*

Introducción

Las infecciones fúngicas invasivas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. Si bien la candidiasis y la aspergilosis invasiva siguen representando la mayoría de estas infecciones, los agentes que pertenecen a la clase de los zigomicetos han surgido como causa de infección cada vez más relevante y altamente letal en muchos centros de todo el mundo¹.

* Dermatólogo. Pediatra. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas. Venezuela.

** Dermatólogo. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas de Caracas. Venezuela.

***Médico intensivista. Hospital Vargas de Caracas. Venezuela.

**** Dermatólogo. Instituto de Biomedicina. Coordinadora del post-grado de Dermatología. Jefe de la sección de Micología. Hospital Vargas de Caracas. Venezuela.

Autor de correspondencia
Dra Ingrid Rivera
ingrid2882@hotmail.com

CASO CLÍNICO

La Zigomicosis es producida por un grupo de hongos oportunistas pertenecientes a la familia *Zigomicota*, clase *Zigomicetos*, dentro de los cuales se encuentran dos órdenes: el orden *Mucorales* que produce sintomatología clínica aguda y el orden *Entomoftorales* cuyas manifestaciones en piel son crónicas. En el orden mucorales, se encuentra la familia *Mucoraceae* y 3 géneros como son: *Mucor*, *Absidia* y *Rhizopus*. Los miembros de este orden mucorales son organismos saprofitos, es decir, se alimentan de material orgánico en descomposición. Viven en el suelo, alimentos, aire, y son flora habitual en piel, tracto gastrointestinal y respiratorio. Su potencial de reproducción es muy elevado, y son aerobios pero pueden sobrevivir en condiciones microaerófilas².

Desde el primer caso de mucormicosis en seres humanos reportado en 1885 por Paltauf, no fue hasta 1955 que Harris reportó el primer sobreviviente conocido, evidenciándose la severidad de esta micosis³.

La epidemiología de la mucormicosis no está clara, sin embargo se ha observado una incidencia cada vez mayor, especialmente en hematología y en unidades de trasplante de células madre hematopoyéticas. Este aumento de la incidencia puede deberse a cambios en el perfil de los pacientes existiendo cada vez más causas de inmunosupresión⁴. En Venezuela, la zigomicosis es una de las micosis oportunistas menos frecuentes, con un reporte de 36 casos entre 1984 y 2010, sin embargo su mayor incidencia se observó en el estado Zulia, donde se reportó más del 50% de los casos⁵. Calabria y colaboradores reportaron un caso de mucormicosis cutánea en un recién nacido pretérmino⁶ y Tristano y colaboradores reportaron tres casos de mucormicosis rinocerebral⁷.

La patogenia de este hongo se caracteriza por la invasión a vasos sanguíneos donde causa trombosis con necrosis posterior del área infectada. Luego es capaz de diseminarse por contigüidad e inclusive por vía hematogena. Existen variedades clínicas de acuerdo a la localización del hongo, como son gastrointestinal, pulmonar, rinocerebral, cutánea, y diseminada^{2,4}.

Caso Clínico:

Paciente masculino de 16 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales contribuyentes, procedente de Caracas, quien es hospitalizado por linfoma no Hodgkin, y recibe quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, prednisona, vincristina). Durante su hospitalización presenta sepsis con punto de partida respiratorio con ingreso a terapia intensiva, antibioticoterapia de amplio espectro y fluconazol. Posterior a colocación y retiro de sonda nasogástrica por orificio nasal derecho, se evidencia lesión en ala nasal derecha que progresa rápidamente en 3 días hasta abarcar toda la nariz, motivo por el cual se solicita evaluación dermatológica. Al examen físico, se trata de un paciente en ventilación mecánica, desnutrición severa, fototipo III-IV, quien presenta una placa violácea en dorso nasal que se extiende a región malar bilateral, con áreas necróticas en ala nasal derecha. Además múltiples petequias y hematomas diseminados en toda la superficie corporal. (Figura 1)



Figura 1. Placa violácea en dorso nasal que se extiende a región malar bilateral, con áreas necróticas en ala nasal derecha.

Se plantea como diagnóstico: úlcera necrótica postraumática vs mucormicosis, por lo que se realiza examen micológico directo (Figura 2) donde se evidencian hifas cenocíticas (no tabicadas), hialinas, dicotómicas (bifurcadas), por lo que se confirma diagnóstico de mucormicosis cutánea primaria.



Figura 2. Examen micológico directo: hifas cenocíticas (no tabicadas), hialinas, dicotómicas (bifurcadas) (Negro Clorazol E)

En el cultivo micológico se evidencia a los 2 días de incubación, el crecimiento de colonias vellosas, algodonosas blanco-grisáceas, que llenan los tubos (Figura 3a) y a los 9 días de incubación, estas colonias se tornan café oscuro o grisáceas (Figura 3b). Al realizar el extendido del cultivo se observan rizoides grandes y numerosos, donde todos los esporangioforos parten del rizoide, con columela ovoide, y esporangio grande (Figura 3c y 3d). Estas características morfológicas nos permiten identificar como agente causal al género *Rhizopus* spp. Adicionalmente, se realizaron pruebas térmicas identificando a la especie *Rhizopus oryzae*.



Figura 3
(a) 2 días de incubación, colonias vellosas, algodonosas blanco-grisáceas, que llenan los tubos; (b) 9 días de incubación, se tornan café oscuro o grisáceas; (c) y (d) Rizoides grandes y numerosos, todos los esporangioforos parten del rizoide, columela ovoide, esporangio grande, característico de *Rhizopus oryzae*.

Evolución

Se sugiere continuar Fluconazol, asociar Anfotericina B intravenosa, realizar tomografía axial computarizada de cráneo y necrectomía, sin embargo el paciente fallece horas luego de la evaluación dermatológica.

Discusión

La mucormicosis ha surgido como una infección temible en una población creciente de pacientes con diversas formas de inmunosupresión crónica y/o grave. En la última década ocurrió una explosión en el número de estudios publicados sobre esta devastadora infección fúngica oportunista, lo que refleja su relevancia cada vez mayor.

Deben existir factores predisponentes en el paciente que conlleven a inmunocompromiso, como la diabetes mellitus descompensada, enfermedades hematológicas (linfomas, leucemias), infecciones nosocomiales, administración de citotóxicos, prematuridad, terapia con antibióticos de amplio espectro, desnutrición severa, prematuros, y uso de deferoxamina. En piel es importante que exista una puerta de entrada causada por traumas, catéteres, y quemaduras para el desarrollo de la mucormicosis.^{2,4,6}

La mucormicosis cutánea puede ser **primaria**: cuando existe una solución de continuidad en la piel por cintas adhesivas en sitios de catéteres o venopunción en inmunosuprimidos, puede ocurrir inoculación directa de esporas de hongos en los sitios de la piel dañados o traumatizados, originándose lesiones necróticas de crecimiento muy rápido que prontamente tienen diseminación hematógena. Se evidencia con cierta frecuencia que se desarrollen casos de mucormicosis cutánea como una infección nosocomial postraumática en pacientes quemados, diabéticos o inmunosuprimidos. En los casos de mucormicosis rinocerebral por contigüidad, o en los casos de mucormicosis diseminada pueden presentarse como mucormicosis **secundaria**, siendo menos frecuente.^{2,8}

Dependiendo de la extensión de la infección, la mucormicosis cutánea se clasifica como localizada cuando afecta sólo a la piel o tejido celular subcutáneo, de extensión profunda cuando invade músculo, tendones o hueso, y diseminada cuando abarca otros órganos no contiguos. Las manifestaciones clínicas de la mucormicosis cutánea varían. Su inicio puede ser gradual, y puede progresar lentamente, o puede ser fulminante, conduciendo a gangrena y difusión hematógena. La presentación típica de mucormicosis cutánea es una escara necrótica acompañada de eritema e induración circundante⁸.

El diagnóstico diferencial de la mucormicosis cutánea debe plantearse con: úlceras necróticas por *Aspergillus*, gangrenas infecciosas por micobacterias atípicas, osteomielitis bacteriana, infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus sp.*, dermatosis facticia, y loxoscelismo^{2,8}.

El examen micológico directo es **PATOGNOMÓNICO** en las mucormicosis, ya que son hongos que usualmente son contaminantes de los cultivos micológicos, por lo que éste sólo se realiza

para confirmar la especie. En el directo se observan hifas cenocíticas, hialinas, dicotómicas, y en el cultivo colonias vellosas, algodonosas, blanco-grisáceas, que llenan los tubos en 3-5 días. Luego se tornan café oscuro o grisáceas por la proliferación de esporangios que se observan como puntos negros. En el extendido se evidencian esporangióforos que terminan con un ensanchamiento conocido como columela, del que parte la membrana que cubre a las esporangiosporas, correspondiendo al esporangio. El género *Rhizopus* se caracteriza principalmente porque presenta rizoides (raíces) grandes y numerosos, todas los esporangioforos parten del rizoide, la columela es ovoide, el esporangio es grande (100-200µm) y las esporangiosporas miden 6-8 µm².

La especie *Rhizopus oryzae* ha sido reportada como agente causal frecuente siendo actualmente estudiada ampliamente. Schmidt y colaboradores⁹ caracterizaron la respuesta inmune celular a este hongo con miras a desarrollar estrategias de inmunoterapia en el trasplante de células madre hematopoyéticas. Shirazi y colaboradores¹⁰ proponen que debido a la apoptosis que se produce por temperaturas elevadas, sea una opción terapéutica local.

En caso de realizar biopsia de la lesión de piel se pueden evidenciar hifas resaltadas con PAS y Grocott, además edema, necrosis, polimorfonucleares, células plasmáticas, escasos eosinófilos, angiainvasión. Es importante definir la extensión de la invasión de este hongo con estudios imagenológicos como Rx tórax, TAC normal y helicoidal¹¹. Por ser un hongo saprófito no existen pruebas inmunológicas como serología, ni intradermoreacción. Es posible realizar pruebas de identificación por PCR, sin embargo en la mayoría de las ocasiones no lo amerita².

El tratamiento constituye un reto terapéutico, por lo cual en un esfuerzo por resumir la información existente, expertos multidisciplinarios se reunieron en la tercera Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia (ECIL 3), y establecieron una serie de recomendaciones para el tratamiento de la mucormicosis. Señalan que es obligatorio identificar las condiciones subyacentes que predisponen a su desarrollo y corregirlas, para lograr un correcto control de la mucormicosis. Otra piedra angular del tratamiento es una cirugía rápida y agresiva que se logra mediante un debridamiento quirúrgico extenso de los tejidos necróticos. Finalmente se necesita una terapia antifúngica. La quimioterapia de primera línea de mucormicosis incluye altas dosis de anfotericina B liposomal (≥ 5 mg/kg/día), y aunque su duración no está definida, se puede guiar por la resolución de la clínica y hallazgos paraclínicos asociados (por lo general 6 a 8 semanas). La terapia de mantenimiento y/o profilaxis secundaria se realiza con azoles, recientemente más descrita para posaconazol, que debe ser considerado en pacientes inmunocomprometidos persistentemente. Lamentablemente, a pesar del tratamiento adecuado, el pronóstico es reservado^{1,8,12}.

Conclusiones

La mucormicosis cutánea es una infrecuente infección micótica agresiva. El diagnóstico y tratamiento precoz son de vital importancia para mejorar el pronóstico. En nuestro paciente el

inmunocompromiso severo por múltiples etiologías (linfoma, infecciones nosocomiales, citotóxicos, antibióticos de amplio espectro, desnutrición), conllevó a una evolución rápida, en la que en tan sólo 3 días logró afectar toda la nariz, y aunque no se logró realizar estudios imagenológicos es probable que existiese invasión del sistema nervioso central. Se destaca además que en inmunosuprimidos está contraindicado el uso de sonda nasogástrica, por constituir un factor precipitante de infecciones nosocomiales. ●

Referencias

1. Skiada A, Lanternier F, Groll A, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, Lortholary O, Petrikos G; European Conference on Infections in Leukemia. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013;98:492-504.
2. Bonifaz A. Zigomicosis (mucormicosis y entomoftromicosis) *Micología Médica Básica*. 3a edición 2010.pp351-375.
3. Dave S, Vivero RJ, Roy S. Facial cutaneous mucormycosis in a full-term infant. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:206-9.
4. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis D. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54:S23-34.
5. Martínez D, Hernández R, Alvarado P, Mendoza M. Las micosis en Venezuela: casuística de los Grupos de Trabajo en Micología (1984-2010). *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:39-46.
6. Calabria B, Acosta N, Gallegos L, Vargas H. Mucormicosis cutánea en un recién nacido pretérmino: A propósito de un caso. *Kasmera* 2005;33:166-172.
7. Tristano A, Chollet M, Willson M, Troccoli M. Mucormicosis. Reporte de tres casos. *Invest Clin* 2002;43:183-190.
8. Simbli M, Hakim F, Koudieh M, Tleyjeh IM. Nosocomial post-traumatic cutaneous mucormycosis: a systematic review. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:577-82.
9. Schmidt S, Tramsen L, Perkhofer S, Lass-Flörl C, Röger F, Schubert R, Lehrnbecher T. Characterization of the cellular immune responses to *Rhizopus oryzae* with potential impact on immunotherapeutic strategies in hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dis*. 2012;206:135-9.
10. Shirazi F, Pontikos M, Walsh T, Albert N, Lewis R, Kontoyiannis D. Hyperthermia Sensitizes *Rhizopus oryzae* to Posaconazole and Itraconazole Action through Apoptosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4360-8.
11. Herbrecht R, Sabou M, Ledoux MP. Clinical and radiological aspects of mucormycosis. *Med Sci (Paris)*. 2013;29:19-24.
12. Pilmis B, Lanternier F, Lortholary O. Mucormycosis: therapeutic news. *Med Sci (Paris)*. 2013;29:25-30.