

Experiencia en mucormicosis Hospital Clínico Universidad de Chile

Eduardo Fernández P⁽¹⁾, María Dünner P⁽²⁾, Carola Mandiola G⁽²⁾, Marla Silva C⁽²⁾.

Resumen

Revisamos los hallazgos clínicos, patológicos y tratamiento en 12 pacientes con mucormicosis en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre los años 1990 y 2004. Del total de pacientes estudiados, 7 eran hombres y 5 mujeres. La edad promedio fue de 54 años, con un rango de 29 a 79 años. El diagnóstico de mucormicosis se realizó por biopsia en 10 pacientes y por estudio directo en 2 pacientes. Los factores predisponentes presentes en los pacientes estudiados fueron, diabetes mellitus, HIV en etapa SIDA y enfermedades hematológicas en tratamiento oncológico. La histología demostró necrosis e infarto con invasión de vasos sanguíneos y trombosis micótica. Todos los pacientes estudiados recibieron tratamiento con Anfotericina B y 6 fueron intervenidos quirúrgicamente. Del total de 12 pacientes, 4 fallecieron (33%) y 8 permanecen vivos (66%).

Palabras clave: zigomicosis, diagnóstico, patología

Summary

We made a review of the clinical and pathological findings and the treatment in 12 patients presenting mucormycosis in the Clinical Hospital of the University of Chile between 1990 and 2004. Of the whole studied patients, 7 were men and 5 women. The average age was 54 years, with a range from 29 to 79 years. The diagnosis of mucormycosis was performed by biopsy in 10 patients and by direct study in 2 patients. The predisposing factors in the studied patients were: Diabetes Mellitus, HIV at AIDS stage and hematological diseases in oncologic treatment. The histology demonstrated necrosis and infarction with blood vessels invasion and mycotic thrombosis. All the studied patients received treatment with Amphotericin B and 6 required surgical intervention. Of the total of 12 patients, 4 died (33%) and 8 remain alive (66%).

⁽¹⁾Departamento de Cirugía
Hospital Clínico Universidad
de Chile.

⁽²⁾Alumnos de Medicina,
Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.

Introducción

Condiciones patológicas como Diabetes Mellitus, Insuficiencia Renal en diálisis, VIH en etapa de SIDA, tratamientos inmunodepresores en trasplantes de órganos, enfermedades del mesénquima y nuevos tratamientos quimioterápicos en hematología oncológica⁽¹⁻⁴⁾, han predispuesto a estos pacientes a infecciones oportunistas por hongos. Entre estos hongos se encuentran *Candida*, *Cryptococcus* y hongos filamentosos como *Mucor* (Zigomicosis), *Aspergillus* y *Fusarium* que, excepto las especies de *Candida*, corresponden a hongos exógenos o saprófitos que se encuentran en la naturaleza (suelo, plantas, aire, agua y frutas secas)⁽¹⁻⁴⁾ y sólo penetran al huésped cuando se dan ciertas condiciones que permitan su desarrollo⁽⁵⁾.

La mucormicosis o zigomicosis es una enfermedad oportunista de baja incidencia, generalmente aguda y de desarrollo rápido, producida por varias especies del orden mucorales^(6,5), siendo la enfermedad micótica de evolución más fulminante en el hombre⁽⁷⁾.

Las especies involucradas en la zigomicosis humana son ubicuas y un componente constante en los desechos orgánicos en descomposición⁽⁸⁾.

En Chile, ocupa el tercer lugar de las micosis profundas, luego de la candidiasis y aspergilosis. Dependiendo de la puerta de entrada, la enfermedad compromete el área rinocraneofacial, pulmonar, tracto gastrointestinal, piel y menos frecuentemente a otros órganos^(5,9).

Las enfermedades sistémicas que predisponen a mucormicosis incluyen cetoacidosis diabética y otras condiciones que determinan inmunodepresión como leucemias y/o neutropenia, linfomas en tratamiento inmunodepresor y uso de corticoesteroides, insuficiencia renal, principalmente aquellos en diálisis con deferoxamina para tratamiento de sobrecarga

de hierro y aluminio^(1,10-12), además de pacientes con quemaduras extensas e intubación traqueal.

Las especies de la familia Mucoraceae provocan una reacción tisular predominantemente necrótica con extensa angioinvasión y trombos micóticos, provocando infarto de los tejidos comprometidos^(8,13,14).

El método diagnóstico de elección es el estudio histopatológico, realizando biopsia del tejido afectado. Paralelamente, deben cultivarse trozos de tejido en agar Sabouraud^(8,15-18).

El tratamiento es médico (Anfotericina B) y quirúrgico (debridamiento de zonas lesionadas), y debe instaurarse rápidamente cuando exista la sospecha fundada, aunque no se disponga del estudio histopatológico confirmatorio^(16,19).

Respecto a la mortalidad, en la literatura internacional se reporta hasta 68% cuando se maneja con terapia médica exclusiva, disminuyendo a 11% cuando se asocia con cirugía precoz⁽²⁰⁾.

Las causas más comunes de muerte fueron sepsis fúngica (42%), insuficiencia respiratoria (27%) y hemoptisis (13%)⁽²⁰⁾.

Material y Métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo de mucormicosis, a través del análisis de 12 fichas clínicas de pacientes que acudieron al Hospital Clínico de la Universidad de Chile, entre los años 1990 y 2004. Se analizaron distintos aspectos como sexo, edad, comorbilidad, ubicación de las lesiones, manifestaciones clínicas, método de diagnóstico, tipo de tratamiento y evolución.

Resultados

Se analizó la situación epidemiológica de 12 pacientes con el diagnóstico de Mucormicosis en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Del total de pacientes estudiados, 5 eran mujeres y 7 hombres. El rango de edad es entre los 29 y 79 años, con un promedio de 54 años de edad.

Se estudió la comorbilidad de los pacientes, encontrándose 6 pacientes con Diabetes Mellitus, 1 paciente con VIH en etapa SIDA, 2 pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, 1 paciente con Leucemia Mieloide Crónica y 1 paciente con antecedente de Síndrome Anémico de etiología desconocida.

La confirmación diagnóstica se realizó con biopsia en 10 pacientes y examen directo de lesiones en 2 pacientes.

La ubicación más frecuente fue la rinosinusal que afectó a 4 pacientes, seguida por la rinocerebral en 3 pacientes, la pulmonar en 3 pacientes y la rinocraneofacial en 2 pacientes.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los 4 pacientes con mucormicosis rinosinusal fueron rinorrea hemopurulenta en 3 casos, fiebre, lesión costrosa negruzca en fosa nasal y cefalea en 2 casos, edema facial, aumento de volumen palpebral y descarga posterior mucopurulenta en 1 caso. En los 3 pacientes con mucormicosis rinocerebral, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron compromiso neurológico en los 3 casos, fiebre y aumento de volumen palpebral en 2 casos, edema facial en 1 caso. En el caso de los 2 pacientes con mucormicosis rinocraneofacial, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre, cefalea y aumento de volumen facial que se presentaron en 1 caso. Finalmente los 3 pacientes con mucormicosis pulmonar presentaron fiebre en 2 casos, tos, dificultad respiratoria y expectoración hemoptoica en 1 caso. (Tabla 1)

Todos los pacientes estudiados fueron tratados con Anfotericina B y 6 pacientes fueron sometidos a distintas intervenciones quirúrgicas.

Del total de 12 pacientes con mucormicosis, 4 fallecieron (33%) y 8 permanecen vivos (66%). En la tabla N°2 se exponen algunos resultados de este estudio.

Tabla N° 1

Ubicación	Manifestación	N° de pacientes
Rinosinusal	Rinorrea hemopurulenta	3
	Fiebre, lesión costrosa fosa nasal, cefalea	2
	Edema facial, aumento volumen palpebral,	
	descarga posterior	1
Rinocerebral	Compromiso neurológico	3
	Aumento volumen palpebral	2
	Edema facial	1
Rinocraneofacial	Fiebre, cefalea y aumento de volumen facial	1
Pulmonar	Fiebre	2
	Tos, dificultad respiratoria, expectoración hemoptoica	1

Comentario

En el presente estudio, de los 12 casos de Mucormicosis analizados, la mayoría tenía más de 45 años al momento del diagnóstico. En todos los casos se encontró comorbilidad asociada, con un 50 % de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, coincidente con la literatura que muestra mayor frecuencia de la enfermedad en pacientes con DM cetoadidótica, que tienen una evolución rápida y a veces de curso fatal⁽¹³⁾.

Habían además otras condiciones que determinan inmunodepresión como VIH en etapa SIDA, Leucemia Mieloide Aguda o Crónica y Síndrome anémico de causa desconocida.

En la literatura nacional y extranjera son múltiples los reportes que señalan la importancia creciente que han adquirido las infecciones micóticas oportunistas en la patología huma-

Tabla N°2

Paciente	Sexo	Edad	Comorbilidad	Ubicación	Evolución
1	M	45	LMC	Rinosinusal	Fallecido
2	F	48	DM 2	Rinocerebral	Vivo
3	F	56	DM 2	Rinocerebral	Vivo
4	F	79	DM 2	Rinocerebral	Fallecido
5	F	29	VIH	Pulmonar	Vivo
6	M	32	LMA	Pulmonar	Vivo
7	F	59	LMA	Pulmonar	Fallecido
8	M	56	DM 2	Rinocraneofacial	Vivo
9	M	70	DM 2	Rinosinusal	Vivo
10	M	66	DM 2	Rinosinusal	Vivo
11	M	68	Sd anémico	Rinocraneofacial	Fallecido
12	M	48	LMC	Rinosinusal	Vivo

LMC: Leucemia Mieloide Crónica.

LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

DM2: Diabetes Mellitus II

na, lo que ha sido paralelo a la introducción de procedimientos y terapias que logran prolongar la vida de pacientes con un intenso déficit inmune⁽⁷⁻²¹⁾. Esto corresponde a lo observado en nuestro estudio.

En cuanto a la ubicación, en un tercio de los casos fue rinosinusal, siguiendo en frecuencia rinocerebral y pulmonar en un cuarto de los pacientes, respectivamente. Las formas rinosinusal, rinocerebral y rinocraneofacial se originan por extensión local a partir de puertas de en-

trada, correspondiendo a formas compuestas. Mientras que las micosis pulmonares pueden llegar a través de dos vías: la vía aérea que constituye una mucormicosis pulmonar primaria (la forma más frecuente) o a través de la vía hematógena que es secundaria.

La manifestación clínica más frecuente fue la fiebre en 58 % de los pacientes, además de otros síntomas y signos relacionados con la ubicación de la infección, como cefalea, edema facial y palpebral, rinorrea hemopuru-



Figura 1: Mucormicosis de paladar en Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica.

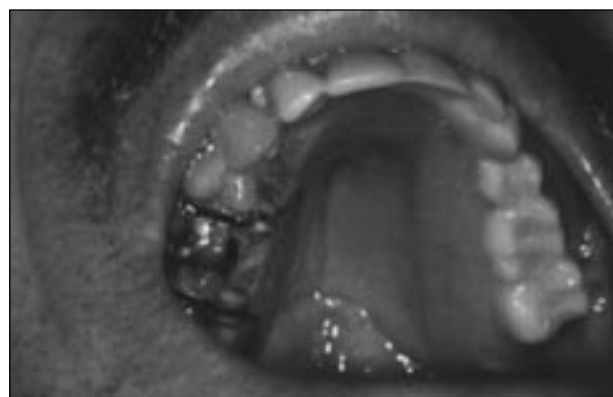


Figura 2: Mucormicosis en encía en paciente con Diabetes Mellitus II, en cetoacidosis.



Figura 3: Microscopia clásica de hongos del género *Mucor*.

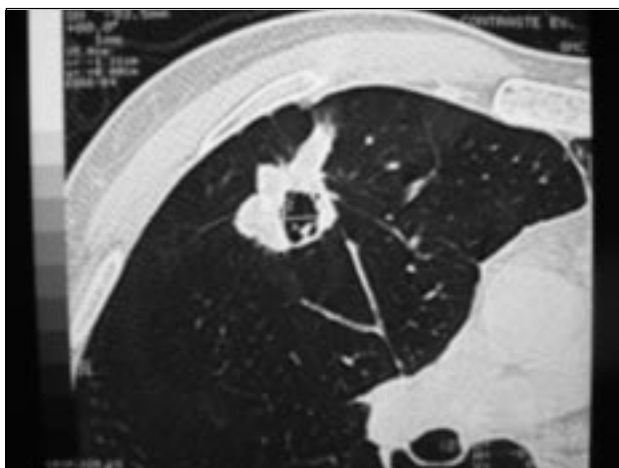


Figura 4: Imagen de Neumonía Excavada, en Lóbulo Superior Derecho.



Figura 5: Scanner de Tórax: Imagen de Neumonía con múltiples excavaciones en lóbulo superior derecho en paciente diabético de 55 años.

lenta, lesiones costrosas en fosa nasal, descarga nasal posterior, entre otros.

En relación al diagnóstico se realizó TAC de Cavidades Paranasales o de Tórax en el 83% de los casos. Los hallazgos imagenológicos en las Mucormicosis pulmonares fueron una neumonía cavitada del lóbulo superior derecho, una lesión nodular cavitada en la base pulmonar derecha y en 2 de los casos derrame pleural.

La confirmación diagnóstica fue con biopsia en el 83 % de los casos. Esto coincide con el método de elección diagnóstica de diversos estudios, que corresponde a una biopsia del tejido comprometido y cultivo de tejidos en Agar Sabourad⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Debemos señalar que el cultivo en Agar Sabourad positivo, no puede descartar una contaminación ambiental, siendo el método de diagnóstico ideal, como en todas las micosis profundas el estudio histopatológico de la zona afectada⁽¹⁸⁻¹³⁾.

En el tratamiento de todos los pacientes estudiados se utilizó Anfotericina B, mientras que la cirugía se utilizó sólo en la mitad de los casos (6 pacientes). De los no operados, 2 estaban fuera del alcance quirúrgico, 2 fallecieron y 1 no autorizó la intervención.

En la literatura nacional se reporta una mortalidad global por mucormicosis pulmonar de 45%, que se reduce a 26% con tratamiento mixto con Anfotericina B y cirugía resectiva del parénquima comprometido. En pacientes no operados la mortalidad asciende a 80%, y en numerosos casos el diagnóstico se realiza postmortem. En nuestro análisis se encontró una mortalidad de un 33%, todos corresponden a pacientes sin intervención quirúrgica.

Finalmente creemos que es necesario realizar nuevos estudios a nivel nacional e internacional en relación a esta patología, debido a la ma-

yor presencia de esta micosis y a su aún elevada mortalidad.

La sospecha precoz en presencia de factores de riesgo y el tratamiento asociado precoz son estrategias que buscan mejorar su pronóstico.

Referencias

1. Ribes JA, Vanover-Sams CA, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev .2000; 13: 236–301.
2. Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. Arch Intern Med. 1999; 159: 1301–09.
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Mucormycosis. Cann C Medical Mycology. 1992: 524–59.
4. Sugar A. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol 2. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone: 2000: 2685-94.
5. Thompson L, Oddó D, Retamal C, Ferrada L.: Orientaciones clínicas y de laboratorio en micosis oportunistas (I). Revista chilena de infectología 1987; 4:69-74.
6. Rippon J W. Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1982.
7. Rippom JW Mucormycosis. In: Rippon J.W: Medical Mycology. Second Edition. W .B Saunders Company . 1982. pp 615-40.
8. Freifeld Alison G, Iwen Peter C. Zygomycosis. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2004; vol 25(2): 221–31.
9. McAdams HP, Christenson MR, Strollo DC, et al. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in thirty two cases. Am J Radiol 1997; 198:1541-7.
10. Windus DW, Stokes TJ, Julian BA, Fenves AZ. Fatal Rhizopus infections in hemodialysis patients receiving deferoxamine. Ann Intern Med 1987; 107: 678–80.
11. Daly AL, Velazquez LA, Bradley SF, Kauffman CA. Mucormycosis: association with deferoxamine therapy. Am J Med 1989; 87: 468–71.
12. Eiser AR, Slifkin RF, Neff MS. Intestinal mucormycosis in hemodialysis patients following deferoxamine. Am J Kidney Dis 1987; 10: 71–73.
13. Conte G, Thompson L, Rohmann I, Oddo D, et al. Mucormycosis en un paciente con leucemia aguda monoblástica. Revista chilena de Infectología 1985; 2: 147-51.
14. Myerowitz RL. In: The pathology of opportunistic infections. Raven Press New York, 1983;129-36.
15. Eucker J, Sezer O, Graf B, Possinger K. Mucormycoses. Mycoses 2001; 44: 253-60.
16. Glazer M, Nusair S, Breuer R, et al. The role of BAL in the diagnosis of pulmonary mucormycosis. Chest 2000; 117: 279-82.
17. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 465–84.
18. Oddo D. Diagnóstico morfológico rápido de algunas infecciones. Revista chilena de Infectología 1985; 2:11-3.
19. Ochi JW, Harris JP, Feldman JI. Rhinocerebral mucormycosis: results of aggressive surgical debridement and amphotericin B. Laryngoscope 1988; 98: 1339–42.
20. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical treatment. Ann Thorac Surg 1994; 57: 1044-50
21. Oddo D, Thompson L, Retamal C, Ferrada L. Aspectos patomorfológicos e históricos de algunas micosis oportunistas II. Revista chilena d Infectología 1988; 5:9-18.