

MUCORMICOSIS. UNA MICOSIS EMERGENTE

IRIS TIRABOSCHI¹, MARTÍN BRAVO¹, NORMA FERNÁNDEZ¹, DANIEL STECHER¹, MARCELO MELERO², MARÍA LASALA¹¹División Infectología, ²Unidad de Internación, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen El objetivo de este trabajo es presentar la incidencia, frecuencia, características clínicas y evolución de los pacientes con mucormicosis atendidos en el Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, entre los años 1982 y 2010. Durante ese período se diagnosticaron 10 casos de mucormicosis. Los tres primeros entre 1982 y 2004 y los últimos 7 entre 2005 y 2010. La incidencia y frecuencia de esta enfermedad, para el período 1980-2004 fue 0.13 pacientes/año y 0.1 casos/10 000 egresos (IC 95%: 0.00 a 0.3) respectivamente. En el período 2005-2010 la incidencia fue 0.86 pacientes/año y la frecuencia de 1.1 casos/10 000 egresos (IC 95%: 0.5 a 2.4). Hubo nueve casos de mucormicosis rinosinusoidal-orbitaria, siete en pacientes con diabetes mellitus, uno en una paciente con una hemopatía maligna y neutropenia, y el restante en un paciente con HIV/sida que además estaba neutropénico y con un síndrome hemofagocítico. En una paciente se realizó el diagnóstico *post mortem* de mucormicosis pulmonar. El diagnóstico se efectuó por la observación de filamentos cenocíticos en los diez casos. Hubo desarrollo de mucorales en los cultivos de 8/9 pacientes; cinco *Rhizopus* spp y tres *Mucor* spp. Todos los pacientes recibieron un tratamiento inicial con anfotericina B deoxicolato, que en tres de ellos fue continuado con anfotericina B liposomal, y cirugía. Tres enfermos recibieron además un tratamiento adyuvante con oxígeno hiperbárico. La mortalidad fue 30%.

Palabras clave: mucormicosis, *Rhizopus*, *Mucor*, anfotericina B, cámara hiperbárica

Abstract *Mucormycosis. An emergent mycosis.* Mucormycosis is an opportunistic infection caused by fungi of the order Mucorales. It is characterized by rapid progression and high morbidity and mortality in the absence of early diagnosis and prompt treatment. It was an infrequent disease, but in recent years, its incidence appears to have increased. The aim of this paper is to report the cases of mucormycosis diagnosed from 1982 to 2010 at the Hospital de Clínicas José de San Martín, University of Buenos Aires. We diagnosed 10 cases of mucormycosis; the first three between 1982 and 2004 and the last 7 between 2005 and 2010. The incidence from 1980 to 2004 was 0.13 patient-years and the frequency 0.1/10 000 discharges (95% CI 0.00- 0.3). In the period 2005 to 2010, the incidence was 0.86 patients per year with 1.1/10 000 discharges (95% CI 0.5-2.4). There was a pulmonary mucormycosis case (in a patient treated with corticosteroids) and nine rhinocerebral cases, two in neutropenic and seven in diabetic patients. The diagnosis was made by observation of cenocytic hyphae in 10/10 patients. Mucorales were recovered in 8/9 cultures (5 *Rhizopus* spp and 3 *Mucor* spp.). In one case diagnosis of pulmonary mucormycosis was made post-mortem. Nine patients were treated with amphotericin B deoxycholate (in 3 patients supplemented with liposomal amphotericin B) and surgery. Three patients underwent hyperbaric chamber. Seven patients had favorable outcome. In conclusion, mucormycosis is a rare disease, but its incidence has increased over the past five years. A good evolution of the patients is linked to early diagnosis and treatment.

Key words: mucormycosis, *Rhizopus*, *Mucor*, amphotericin B, hyperbaric chamber

La mucormicosis es una infección oportunista causada por hongos del orden de los *Mucorales* (clase *Zigomycetes*). Conviene recordar que todos los *Zigomycetes* son hongos de filamentos hialinos no tabicados. Incluyen

los entomoftorales (causantes de lesiones granulomatosas subcutáneas) y los mucorales. Estos hongos son saprófitos ubicuos y se los encuentra en vegetales en descomposición, frutas con un contenido alto en glucosa, en el suelo, el estiércol y los orificios humanos. No se ha demostrado la transmisión de persona a persona.

Esta micosis afecta preferentemente a pacientes con algún grado de inmunocompromiso¹ y se caracteriza por tener una rápida evolución, con morbilidad y mortalidad elevadas, cuando no se realiza un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.

Recibido: 19-VII-2011

Aceptado: 24-X-2011

Dirección postal: Dra. Iris N. Tiraboschi, División Infectología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Córdoba 2351 3er. Piso, 1120 Buenos Aires, Argentina
Fax (54-11) 5950-8752 e-mail: dratiraboschi@hotmail.com

La mortalidad global por mucormicosis se aproxima al 40% y depende de la forma clínica de presentación, la enfermedad de base, y la extensión de la micosis². Se reconocen cinco formas clínicas de la infección: rinosinusorbitaria (RSO), pulmonar, gastrointestinal, diseminada y localizada en heridas y quemaduras. El cuadro clínico más frecuente es la infección RSO³ que aparece en pacientes con diabetes mellitus (DM) mal controlada. La forma pulmonar se presenta en pacientes neutropénicos con enfermedades oncohematológicas, la localización cutánea se observa en pacientes con interrupciones en la integridad del revestimiento cutáneo-mucoso y la gastrointestinal en pacientes desnutridos graves³.

Esta enfermedad, descrita por primera vez en 1885⁴, es de presentación poco frecuente, pero su incidencia parece haber aumentado durante los últimos años, probablemente como consecuencia del aumento de la supervivencia de los pacientes inmunocomprometidos² y el uso profiláctico de algunos antifúngicos, como fluconazol, itraconazol o voriconazol, que son activos contra otros hongos pero no contra los mucorales¹.

El objetivo de este trabajo es presentar la incidencia, frecuencia, características clínicas y evolución de los pacientes con mucormicosis atendidos en el Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, (HCJSM) entre los años 1982 y 2010.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de mucormicosis atendidos entre 1982 y 2010. Se consignó la edad, sexo, enfermedad predisponente, forma clínica de la infección micótica, tiempo de evolución, metodología diagnóstica, tratamiento y evolución de cada uno de los pacientes.

El análisis estadístico se realizó con el programa VCCstat V Beta 2.0.

Resultados

Las características de los pacientes diagnosticados en el período considerado en este estudio se presentan en la Tabla 1.

Se diagnosticaron 10 casos de mucormicosis (tres de los cuales ya han sido publicados^{5,6,7}). La forma clínica más frecuente de esta infección micótica fue la RSO (9 casos) (Fig. 1). Siete de éstos se presentaron en pacientes diabéticos mal controlados, uno en una paciente neutropénica con una leucemia linfoblástica aguda y el restante en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, neutropénico y con síndrome hemofagocítico.

El diagnóstico de mucormicosis pulmonar se realizó *post mortem* en una paciente inmunosuprimida con lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido e insuficiencia renal crónica, que se encontraba en tratamiento

crónico con corticoesteroides. Se presentó como nódulos pulmonares que evolucionaron hacia la cavitación en menos de una semana. Desde el inicio de la enfermedad hasta el óbito de la paciente transcurrieron sólo 13 días.

Como es de notar, de los diez casos diagnosticados, los tres primeros se produjeron en un período de tiempo de 23 años (1982-2004) y los últimos 7, en un período de 6 años (2005-2010).

La incidencia de la mucormicosis en estos 29 años fue 0.34 pacientes/año y la frecuencia 0.03 casos/10 000 egresos. Pero en el período 1980-2004 la incidencia fue 0.13 pacientes/año, con una frecuencia de 0.1 casos/10 000 egresos (intervalo de confianza de 95%: 0.00-0.3). En el período 2005-2010 la incidencia fue 0.83 pacientes/año y la frecuencia 1.1 casos/10 000 egresos (intervalo de confianza de 95%: 0.5-2.4), lo que pone de manifiesto un aumento significativo de la incidencia en los últimos seis años.

El diagnóstico se realizó por la observación de filamentos cenocíticos en 10/10 pacientes (en el examen en fresco y/o en el estudio histopatológico). En 9/9 pacientes los filamentos se observaron en el examen en fresco entre porta y cubreobjeto de la secreción nasal o del material quirúrgico (Fig. 2). Un paciente sólo tuvo estudio histopatológico.

Hubo desarrollo de mucorales en los cultivos de 8/9 pacientes; cinco *Rhizopus* spp y tres *Mucor* spp.

Todos los pacientes, con la excepción de la del diagnóstico *post mortem*, recibieron un tratamiento inicial con anfotericina B deoxicolato, que en tres de ellos fue continuado con anfotericina B liposomal, y cirugía. En tres enfermos se completó con oxígeno hiperbárico adyuvante.



Fig. 1.- Lesión ulcerada en paladar de una paciente diabética insulino-requiriente con mucormicosis rinosinoorbitaria (caso 7).

TABLA 1.— Características de los pacientes con mucormicosis

P	A	S	E	Enfermedad predisponente	Forma clínica	Lesión clínica	Prueba diagnóstica	Cultivo	Tratamiento	Evolución
1	1982	F	46	DBT insulinorrequiriente	RSO	Destrucción de los cornetes, afectación de los senos maxilares, etmoidal y esfenoidal del lado derecho	Examen directo de la secreción nasal	<i>Rhizopus arrhizus</i>	AFBd y cirugía	Alta hospitalaria
2	1988	M	30	DBT insulinorrequiriente, cetoacidosis diabética	RSO	Afectación de los senos maxilares, esfenoidal, etmoidal y pared orbitaria izquierda	Examen directo del material quirúrgico	<i>Mucor spp</i>	AFBd, cirugía cámara hiperbárica	Alta hospitalaria
3	1992	F	60	DBT insulinorrequiriente	RSO	Afectación de los senos maxilar, etmoidal y esfenoidal del lado derecho	Examen directo de la secreción nasal	Negativo	AFBd, cirugía cámara hiperbárica	Alta hospitalaria
4	2005	M	47	DBT insulinorrequiriente	RSO	Úlcera de paladar blando y afectación de los senos maxilar y etmoidales izquierdos	Examen directo del material quirúrgico	<i>R. arrhizus</i>	AFBd, cirugía cámara hiperbárica	Alta hospitalaria
5	2006	F	39	LES-SAF, tratamiento crónico con corticoides	Pulmonar	Nódulos en el pulmón derecho que se cavitaron en 1 semana	Necropsia	No se realizó	Ninguno	Muerte
6	2007	F	64	LLA tipo B, neutropenia	RSO	Tumoración del globo ocular izquierdo	Examen directo del material quirúrgico	<i>Rhizopus spp</i>	AFBd, anfotericina liposomal y cirugía	Alta hospitalaria
7	2009	F	48	DBT insulinorrequiriente	RSO	Úlcera de paladar; afectación de los senos maxilar, etmoidal, esfenoidal del lado derecho y del globo ocular homolateral	Examen directo del material quirúrgico	<i>Mucor spp</i>	AFBd, anfotericina liposomal y cirugía	Alta hospitalaria
8	2010	M	57	DBT insulinorrequiriente	RSO	Úlcera de paladar blando, afectación de los senos maxilar y etmoidal del lado derecho	Examen directo del material quirúrgico	<i>Rhizopus spp</i>	AFBd, anfotericina liposomal y cirugía	Alta hospitalaria
9	2010	M	56	Sida, neutropenia y síndrome hemofagocítico	RSO	Afectación de los senos axilar, etmoidal y esfenoidal del lado derecho; destrucción de cornetes nasales	Examen directo del material quirúrgico	<i>Mucor spp</i>	AFBd, anfotericina liposomal y cirugía	Muerte*
10	2010	F	86	DBT insulinorrequiriente	RSO	Afectación del seno maxilar derecho, ojo derecho "congelado"	Examen directo del material quirúrgico	<i>Rhizopus spp</i> más <i>A. flavus</i>	AFBd y cirugía	Muerte**

P: Número de paciente; A: Año del diagnóstico; S: Sexo; E: Edad en años; F: Femenino; DBT: Diabetes mellitus; RSO: Rinosinusoorbitaria; AFBd: Anfotericina B deoxicolato; M: Masculino; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LES-SAF: Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido, Sida: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

*El paciente falleció 5 días después del diagnóstico por una reactivación de enfermedad de Chagas, con *Trypanosoma cruzi* en sangre y líquido pleural.

** Se observaron 2 tipos de filamentos en el examen directo con cultivo de *Rhizopus spp* y *A. flavus* en el material quirúrgico endonasal. En el material quirúrgico del seno y en la grasa periorbitaria desarrolló *Aspergillus flavus*; el paciente falleció a los 11 días del diagnóstico por un infarto agudo de miocardio y probable tromboembolia pulmonar

Siete de los nueve pacientes con la forma RSO tuvieron buena evolución con el tratamiento médico y quirúrgico. En todos los pacientes la cirugía fue amplia, con debridamiento de los tejidos enfermos, incluyendo la exéresis del globo ocular en dos pacientes.

El único paciente con HIV/sida, que además tenía un síndrome hemofagocítico, desarrolló la mucormicosis durante una neutropenia medicamentosa y falleció al quinto día del diagnóstico por la reactivación de una enfermedad de Chagas con tripomastigotes en la sangre y en la pleura.

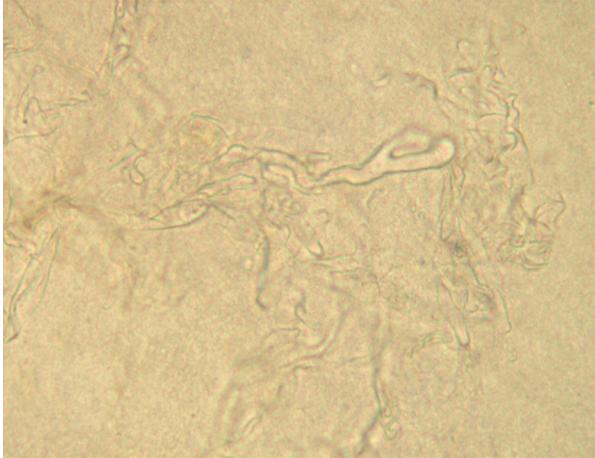


Fig. 2.– Examen en fresco (entre porta y cubreobjeto) con la visualización de filamentos cenocíticos correspondientes a un mucoral, del material quirúrgico de un paciente diabético isulinoirrequiriente con mucormicosis rinosinoorbitaria (caso 8).

Fallecieron 3 de los 10 pacientes (mortalidad 30%) y en dos casos la muerte no estuvo directamente relacionada a la mucormicosis

Discusión

La mucormicosis constituye una enfermedad emergente. Se desconoce su incidencia real, pero se ha comunicado una incidencia de 1.7 casos por millón de habitantes entre 1992-1993 para la zigomicosis invasora en los EE.UU., que representaría aproximadamente 500 pacientes nuevos por año^{1,8}.

En los últimos años se ha descrito un incremento importante en la incidencia de esta enfermedad², que alcanza un 8% en pacientes con leucemias, un 2-3% en receptores de trasplante de médula ósea^{3,8} y un 13% en pacientes oncológicos, y predomina en aquellos enfermos que reciben profilaxis con voriconazol para *Aspergillus*^{1,9}.

La mucormicosis RSO en enfermos con DBT fue el cuadro clínico predominante en los casos diagnosticados en el HCJSM. Es la forma de presentación más característica de esta enfermedad, pero es de esperar un aumento el número de pacientes neutropénicos con mucormicosis en los próximos años.

La mortalidad global de los pacientes con zigomicosis es de, aproximadamente, 40%¹. En nuestra casuística la mortalidad fue 30%. Esta menor mortalidad podría explicarse por un alto nivel de sospecha por parte de los profesionales de la institución, un diagnóstico micológico rápido y un abordaje quirúrgico oportuno. La supervivencia depende de la localización de la micosis; es 90% en la enfermedad cutánea aislada, 87% en la sinusitis sin afectación cerebral, 45% en la rinocerebral, 36% en la

pulmonar, 33% en la enfermedad cerebral focal, 16% en la enfermedad diseminada y 10% en la gastrointestinal¹.

Coincidentemente con la literatura, y como complemento a los casos presentados, hemos registrado un mayor número de consultas para confirmación de diagnóstico y/o tratamiento de pacientes atendidos en otros centros hospitalarios. Desde el año 2003 hasta la fecha, se ha colaborado en el diagnóstico y/o tratamiento de seis asistidos en otras instituciones, a razón de uno por año. Estos pacientes ínter consultados completan el abanico de las presentaciones clínicas de esta enfermedad y se describen a continuación:

Año 2003: paciente con mucormicosis renal por *Rhizopus* spp.

Año 2004: paciente pediátrico con una enfermedad oncohematológica y mucormicosis cutánea en miembros inferiores.

Año 2006: paciente DBT por un cáncer de páncreas, quién desarrolló una forma RSO con úlcera en paladar, compromiso de senos y globo ocular izquierdos. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el óbito fue de 4 días.

Año 2007: paciente con leucemia mieloblástica aguda con compromiso sinusal y posterior desarrollo de lesión pulmonar durante la neutropenia que siguió a su primer ciclo de quimioterapia. El diagnóstico se realizó por el estudio histopatológico de un nódulo pulmonar. Fue tratada con anfotericina B liposomal y luego recibió posaconazol como tratamiento de mantenimiento. Posteriormente fue sometida a trasplante de médula ósea. No hubo recaída de la mucormicosis en ese período.

Un segundo paciente sin antecedentes patológicos, quien *a posteriori* de una cirugía programada de ligamentos cruzados de rodilla, desarrolló la infección fúngica en la herida quirúrgica, requirió limpiezas quirúrgicas y recibió anfotericina liposomal, completó el tratamiento con posaconazol.

Año 2009: paciente pediátrico oncohematológico que desarrolló una forma RSO; tenía el antecedente de tratamiento prolongado con voriconazol por una aspergilosis pulmonar probable previa.

Como en muchas enfermedades en medicina, el tratamiento de la mucormicosis debe ser individualizado y con un enfoque interdisciplinario¹⁰. El tiempo es esencial en el manejo de esta entidad. El abordaje debe perseguir cuatro principios básicos: diagnóstico rápido, eliminación de los factores predisponentes, resección quirúrgica de todos los tejidos afectados y tratamiento antifúngico adecuado^{1-3,8}. El tratamiento de la enfermedad predisponente es crucial para mejorar la evolución. Disminuir o suspender el tratamiento inmunosupresor, restablecer en forma agresiva la normoglucemia y los trastornos del estado ácido-base, constituyen elementos fundamentales^{2,11}.

El antifúngico de elección es la anfotericina B liposomal^{1,3,8}; dado que tiene menor toxicidad y mejor penetración en el parénquima cerebral^{1,11}. La dosis óptima de anfotericina para el tratamiento de la mucormicosis es desconocida. Se recomienda comenzar con dosis de 1mg/kg/día para anfotericina B deoxicolato y de 5-7.5mg/kg/día para anfotericina B liposomal. Algunos autores sugieren incrementar a 10 mg/kg/día de anfotericina liposomal cuando está presente el compromiso del SNC².

El posaconazol, un azólico de última generación, tiene un amplio espectro de actividad frente a zigomicetes¹ y podría ser utilizado como terapia de mantenimiento a largo plazo luego de la resolución quirúrgica y el tratamiento inicial con anfotericina liposomal^{12, 13}.

El uso de una combinación de diferentes antifúngicos con la intención de obtener sinergia es controvertido y no se recomienda en la actualidad¹⁴. Algunas publicaciones indican la utilidad de caspofungina combinada con distintas presentaciones de anfotericina B, pero aún no se dispone de estudios concluyentes que avalen esta terapéutica¹⁵.

No existe un consenso sobre la duración del tratamiento; este debe ser individualizado y tan prolongado como lo requiera la evolución de cada paciente, en general, entre tres y siete meses³.

La cámara hiperbárica tiene efecto fungistático y angiogénico³. La evolución favorable con el uso de oxígeno hiperbárico, como sucedió con nuestros pacientes, esta avalada por comunicaciones aisladas⁶.

El uso de los quelantes de hierro diferentes de la deferoxamina podrían tener algún papel en combinación con anfotericina B liposomal como terapia de salvataje en pacientes con mala evolución con el tratamiento antifúngico exclusivo^{2, 8, 16}.

En conclusión, la mucormicosis es una enfermedad que ha aumentado su incidencia en los últimos años. Tanto el diagnóstico como el tratamiento requieren de un personal avezado para llevarlo a cabo. La buena evolución está íntimamente ligada a un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Dr. V. Castiglia, por la ayuda en el análisis estadístico; a los Dres E. Petrucci, O. Mazzocchi y M. Mazzei, del Departamento de Medicina; I. Kaimen Maciel y F. Ane de la División Otorrinolaringología y a los médicos residentes del Hospital de Clínicas, sin los cuales no hubiera sido posible la atención de nuestros pacientes.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Torres-Narvona M, Guinea J, Muñoz P, Bouza E. Zigomicetos y zigomicosis en la era de las nuevas terapias antifúngicas. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20: 375-86.
2. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J, Ibrahim A. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1743-51.
3. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 556-69.
4. Roden MM, Zaoutis T, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634-53.
5. Tiraboschi IN, Iglesia MR, Romero GA. Mucormicosis: presentación de un caso. *Rev Arg Micología* 1984; 7: 19.
6. Melero M, Kaimen M, Tiraboschi N, Botargues M, Radisic M. Tratamiento adyuvante con oxígeno hiperbárico en un paciente con mucormicosis rino-sinuso-orbitaria. *Medicina (B Aires)* 1991; 51: 53-5.
7. Pisarevsky A, Plumet Garrido J, Mariash N, Cordini G, Tiraboschi N, Petrucci E. Mucormicosis rinosinusal. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 377.
8. Bouza E, Muñoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease? *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 7-23.
9. Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. *Bone Marr Transplant* 2007; 39: 425-9.
10. Carrada Bravo T. Mucormicosis rinorbital: relación clínico-radiológica, histología y tratamiento. *Med Int Mex* 2007; 23: 256-60.
11. González JM, López-Arcas Calleja JM, Burgueño García M, Cebrián Carretero JL, García Rodríguez J. Rhinorbitocerebral mucormycosis: A case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: e792-5.
12. van Burik AH, Hare R, Solomon H, Corrado M, Kontoyiannis D. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: A retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e61-5.
13. Reed C, Bryant R, Ibrahim A, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47:364-71.
14. Pia Spalloni M, Chávez AP, Avilés CL, Cofré JG. Mucormicosis en Pediatría. *Infectología al día. Rev Chil Infect* 2004; 21:17-25.
15. Rogers T. Treatment of zygomycosis: current and new options. *J Antimicrobial Chemoth* 2008; 61: 35-9.
16. Reed C, Ibrahim A, Edwards J, et al. Deferasirox an iron-chelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3968-9.