

5

EL CASO DE INFECCIOSAS

ENTOMOFTORAMICOSIS SISTEMICA CON COMPROMISO MEDIASTINAL, PULMONAR Y PANCREÁTICO. Informe de un caso y revisión del tema.

Victoria Eugenia Murillo E. ¹

Mario Robledo V. ²

RESUMEN

Se presenta un caso fatal de entomofotoramicosis sistémica en una paciente joven, desnutrida, quien presentó compromiso de ambos pulmones, corazón, esófago y páncreas. El diagnóstico se estableció con base en el estudio histológico postmortem ya que esta entidad por ser tan poco frecuente, no fue sospechada clínicamente. En todas las vísceras comprometidas, se observó reacción granulomatosa crónica, la cual estaba centrada sobre las hifas del hongo; éstas eran aceptadas y aparecían rodeadas de un material eosinófilo amorfo (fenómeno de Hoeppli-Splendore). Se resumen brevemente los aspectos clínicos e histopatológicos del primer caso informado en el país de entomofotoramicosis sistémica.

Palabras clave: Zigomicosis, Entomofotoramicosis.

¹ Médica-Patóloga. U. de A., Instituto de Patología. Universidad de Antioquia.

² Médico-Patólogo. Profesor U. de A., Instituto de Patología. Universidad de Antioquia.

Separatas: Victoria Eugenia Murillo. Diagonal 74 C # 32 EE 124. Medellín (Colombia)

SUMMARY

A fatal case of systemic entomophthoromycosis is presented. The patient was a young, undernourished female, who presented involvement of both lungs, heart, esophages and pancreas. The diagnosis was established on the basis of the postmortem histological studies as the mycosis was not suspected clinically due to its rarity. In all the organs involved, it was possible to observe the presence of a chronic granulomatous reaction, which was centered on hyphal fragments. The latter were aseptated and were surrounded by an amorphous eosinophilic material (Hoeppli-splendore phenomenon). The main clinical and histopathological observations are briefly commented of this, the first case of systemic entomophthoromycosis published in Colombia.

Key words: Zygomycosis, systemic entomophthoromycosis.

INTRODUCCIÓN

Las zigomicosis son un grupo de enfermedades del hombre y los animales, cuyos agentes etiológicos son miembros del filum zygomycota, en el cual se reconocen dos órdenes (Mucorales y Entomoftorales), patógenos para el hombre y los animales.

Entre estos últimos se han registrado tres especies infecciosas: *Basidiobolus ranarum*, *Conidiobolus coronatus* y *C. incongruus*, que se encuentran como saprofitos del suelo, detritus vegetales, helechos, algas, heces de ranas, lagartijas o como parásitos de insectos y arañas (1,2). Su distribución es mundial, aunque la mayor parte de las infecciones se han presentado en climas tropicales y subtropicales. Generalmente estos hongos afectan a personas sanas, en las que ocasiona las denominadas entomoftoramicosis, de las cuales las más comunes son las causadas por el *C. coronatus*. Las lesiones se caracterizan por ser granulomatosas, poliposas y se localizan preferencialmente en las fosas nasales y en los senos paranasales del hombre y del caballo. Algunas veces se acompañan de extenso compromiso de los tejidos subcutáneos faciales (1,2,3,4,5,6). Ocasionalmente, se han informado casos de enfermedad diseminada, de compromiso visceral primario localizado y de formas mediastinales, que demuestran el amplio espectro de las manifestaciones clínicas de la zigomicosis causadas por los entomoftorales (7,8).

El diagnóstico clínico, de la forma más frecuente, la rinofacial, no es tan difícil como el de otras formas de presentación, las cuales pueden confundirse con tumores, linfomas y otros procesos inflamatorios como tuberculosis e histoplasmosis (8). Hasta ahora sólo la observación directa del hongo y su cultivo, permiten identificar el agente etiológico con certeza (1), aunque

es posible diferenciar las hifas de las familias entomofthoraceae, en los cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina, ya que ellas están embebidas en un material eosinófilo característico (fenómeno de Hoeppli-Splendore) que dificulta la clara visualización de sus paredes pero llama la atención al observador (1,9,10).

El pronóstico de estos pacientes depende tanto de la rapidez con que se realice el diagnóstico, como de la presencia de una enfermedad de base. Un buen número de casos mejoran mediante el tratamiento con yoduro de potasio, anfotericín B o ketoconazole (1,6,8).

En el presente informe se presenta un caso fatal de entomoftoramicosis sistémica, con compromiso mediastinal, pulmonar y pancreático. Se enfatiza que a pesar de la rareza de esta forma de presentación, debería tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial de otras entidades.

PRESENTACION DEL CASO

Mujer de 20 años, residente en Montería (Córdoba), quien consultó por presentar desde hacía cuatro meses, tos seca y dolor punzante en región retroesternal, que aumentaba con la inspiración y se irradiaba a la espalda. Fue hospitalizada por 12 días, con alguna mejoría; sin embargo recayó posteriormente con desmejora del cuadro inicial, disnea y ortopnea. La paciente relataba además, fiebre y pérdida de 18 kilos de peso en los dos últimos meses, así como disfagia para sólidos y vómito.

Tenía el antecedente de embarazo y parto normales dos meses antes de su hospitalización.

Al examen físico se halló una paciente en malas condiciones, caquéctica, con ortopnea e ingurgitación yugular a 45°. A la auscul-

tación torácica se encontró un S3, frémito abolido y estertores crepitantes en los dos tercios inferiores de ambos hemitórax, con matidez a la percusión. No se hallaron megalias. Este cuadro sugirió como diagnóstico inicial, pericarditis tuberculosa o piógena.

Durante la hospitalización la paciente empeoró, presentó síndrome de dificultad respiratoria severo con fiebre alta, ictericia y vómito continuo, por lo que se le realizó gastrostomía. Un mes después de su ingreso y tras haber recibido tratamiento antituberculoso, la paciente falleció.

Estudios Complementarios: Hemoleucograma: Hb: 12.2gr/dl., Hto: 37.6, sedimentación de 77mm/hr; leucocitos de 9.800/mm³ con 79% de neutrófilos, 15% de linfocitos; plaquetas: 484.000/mm³. Fosfatasas alcalinas de 678 U.I. (normal: 106). ANA negativos, AntiHIV negativo, hemocultivos negativos, B.A.A.R en esputo, negativo.

Rx de tórax: Derrame pleural derecho. Infiltrados mixtos en ambos campos pulmonares.

Ecocardiografía: Derrame pericárdico moderado con calcificación del aparato subvalvular. Biopsia del pericardio: Pericarditis fibrinosa sin granulomas.

Esofagoscopia: Ausencia de peristaltismo, estenosis esofágica. Lesión blanquecina en la mucosa que sangra al ser desprendida.

Hallazgos anatomopatológicos postmortem: A la necropsia se encontró en el examen exterior, el cadáver de una mujer mestiza, caquéctica, con cabello quebradizo y fácilmente desprendible. Había sonda de gastrostomía a nivel del hipocondrio izquierdo.

Al examen interior, los hallazgos positivos fueron los siguientes: A nivel de la cavidad torácica se halló derrame pleural derecho (1.200 cc de líquido cetrino) y abundantes adherencias del pulmón izquierdo a la parrialla costal. En el mediastino se encontró extensa fibrosis y múltiples adherencias que comprometían pulmones, esófago y corazón las cuales hicieron difícil su disección. Los pulmones, cuyas pleuras eran rugosas, pesaron 900 gr., eran de color violáceo, indurados, no crepitantes; al corte se observaron áreas subpleurales de forma triangular, de color café, de 2 cms. de diámetro, entremezcladas con otras blanquecinas distribuidas en todo el parénquima (Figura #1). El corazón presentaba pericardio engrosado, transformado en una densa capa cicatricial con un espesor de 1 cm, que resistía la disección, y que estaba cubierto por material fibrinoide (Figura #2). Se observó engrosamiento marcado de las válvulas aórtica y mitral. El esófago estaba comprimido en toda su longitud por una gran fibrosis mediastinal, sus paredes eran gruesas e induradas y presentaba úlceras la mayor de 3 mm en la mucosa.



Figura 1: Pulmones: Al corte se observaban áreas subpleurales triangulares y otras blanquecinas distribuidas en todo el parénquima



Figura 2: Corazón: Pericarditis constrictiva. Pericardio transformado en una densa capa cicatricial, cubierto por material fibrinoide.

En la cabeza del páncreas se observaba un área blanquecina irregular que comprometía prácticamente todo el parénquima.

Los demás órganos sólo mostraban congestión.

Estudio histológico: El estudio con hematoxilina-cosina, reveló que en todas las vísceras comprometidas había reacción granulomatosa crónica con células gigantes tipo cuerpo extraño, las que contenían hifas gruesas, aseptadas, de paredes delgadas y otras cortadas transversalmente. Estas últimas adoptaban la forma de esférulas vacías y muchas de ellas estaban rodeadas por un material eosinofílico granular (fenómeno de Hoeppli-Splendore) (Figuras #3,4,5). Las hifas también fueron teñidas con plata metenamina (Figura #6). Además, en los pulmones se hallaron extensas áreas de edema e infarto con trombos en los vasos respectivos, pero sin hifas en su interior.

Diagnóstico Final: Entomofotoramicosis sistémica con compromiso del mediastino, esófago, pericardio y corazón. Compromiso pulmonar bilateral y del páncreas.

Infartos pulmonares y edema agudo del pulmón. Desnutrición.

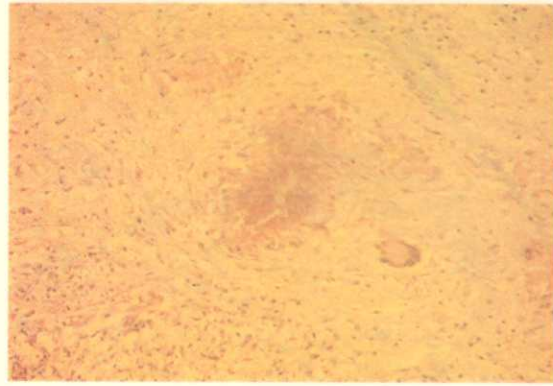


Figura 3: Inflamación granulomatosa crónica con células gigantes multinucleadas y espacios claros redondeados y alargados correspondientes a cortes de las hifas del hongo, rodeadas por material eosinófilo granular (fenómeno de Hoeppli-Splendore). Esófago. Hematoxilina-cosina x 400.



Figura 4: Pulmón: Preparación histológica que muestra la reacción granulomatosa con fragmentos de hifas y fenómeno de Hoeppli-Splendore. Hematoxilina-cosina x 400.



Figura 5: Páncreas: Inflamación granulomatosa y cortes de hifas del hongo. Hematoxilina-cosina x 400.

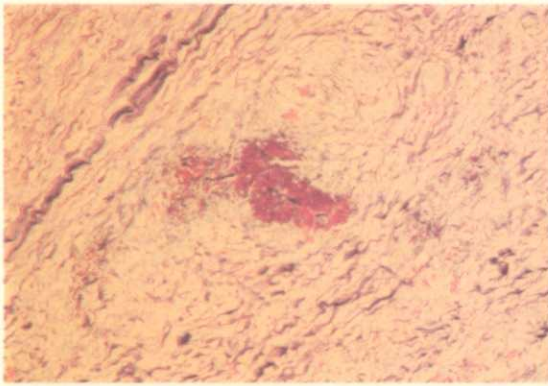


Figura 6: Hifa teñida con coloración de Plata Metenamina. Detalle x 100

COMENTARIOS

Este caso representa una manifestación poco frecuente de entomofotoromicosis sistémica, en el cual había compromiso mediastinal, pulmonar y pancreático. La mayoría de los casos informados en la literatura mundial corresponden a la forma rinofacial crónica. En aquellos en los cuales se han obtenido cultivos, el *Conidiobolus coronatus* aparece como el agente predominante de acuerdo a los informes del continente africano (Nigeria, Camerún, el Congo) y también a los del Brasil y Colombia (1,2,4,5,6,13,34). La infección rinofacial se inicia en la nariz posiblemente como resultado de la inhalación de las propágulas infectantes; ocurre compromiso de las áreas adyacentes a nivel del tejido celular subcutáneo. Por lo general, la enfermedad es bilateral y la masa indolora pero en expansión, por lo que ocasiona deformidad de las estructuras faciales y algún grado de obstrucción nasal. Usualmente, la infección permanece localizada y tiene poca tendencia a la diseminación; sin embargo se han informado casos de invasión laríngea (1,5).

No existe correlación con trastornos predisponentes y los pacientes son, por lo demás, sanos (1,4,5,6,7,11,12,14).

Sólo existen algunos casos registrados de compromiso intratorácico primario, con afección del mediastino, ocasionado por este tipo de zigomicetos. El primero fue publicado por Gilbert y cols. en 1972, en un niño de 15 meses que presentaba masa mediastinal y el agente etiológico fue el *C. incongruus* (7). Otros casos se han presentado en adultos, uno de ellos en una joven de 20 años, aparentemente sana, cuya enfermedad fue mortal, similar a la presentada por nuestra paciente pues tenía compromiso pulmonar, del esófago, hígado, yeyuno, ganglios linfáticos y tejido subcutáneo (14). En el Brasil, Coelho Filho y cols, publicaron un informe sobre enfermedad mediastinal y pulmonar con síndrome de vena cava superior, en una mujer de 29 años, a quien inicialmente se le hizo el diagnóstico de un linfoma no Hodgkin (8). En esta última paciente al igual que en la nuestra, la infección primaria fue pulmonar, posiblemente causada por una exposición masiva a las propágulas infectantes presentes en el aire, con posterior propagación al mediastino y demás órganos (1,8). En 1990 se publica el caso de una paciente adicta a la cocaína quien presentó un cuadro de compromiso de pulmones, corazón, riñones, cerebro y piel ocasionado por el *Conidiobolus* y más recientemente Thomas J. Walsh y cols. informan el caso de una paciente de 32 años que tenía un linfoma linfocítico con transformación leucémica y granulocitopenia a quien se le hizo el diagnóstico de zigomicosis con compromiso del pericardio y pulmón donde también se cultivó el *Conidiobolus incongruus* (15,16). Por información personal conocemos la existencia de un caso similar aún no publicado en Santander (Departamento colombiano)*. Otras

* Licenciada Martha Rincón. Bucaramanga.

formas raras de infección son aquellas en las que existe compromiso del tracto gastrointestinal y que han sido ocasionadas por *Conidiobolus* y *Basidiobolus* ssp; al parecer en éstas, el hongo entra por la mucosa gástrica y afecta estómago, colon, esófago, ileon, desde donde puede extenderse a vesícula biliar, hígado, páncreas y bazo (17,18).

En la mayoría de los informes publicados, los pacientes no presentaban ninguna enfermedad de base, ni trastornos predisponentes, excepto en los dos últimos casos descritos más recientemente en la literatura (15,16). Nuestra paciente tenía el antecedente de un embarazo a término durante la evolución de su enfermedad, además de un cuadro de desnutrición crónica, el cual fue incrementado por la infección micótica. Se ha discutido si estos microorganismos se presentan en forma oportunista; sin embargo, al ser los zigomicetos comunes en el ambiente, no es sorprendente que se encuentren infecciones incidentales que impliquen a estos agentes (1,7,14). Es necesario continuar haciendo investigaciones al respecto que permitan aclarar el papel oportunista de este tipo particular de hongos.

No fue posible aislar el agente etiológico de nuestro caso, ya que el diagnóstico de entomofotoramicosis se estableció por los hallazgos de autopsia y las respectivas muestras histopatológicas, en las cuales, se observó un proceso granulomatoso con células gigantes y elementos micóticos rodeados por un halo eosinófilo (fenómeno de Splendore-Hoeppli). El anterior fenómeno a pesar de no ser patognomónico de esta entidad, sí es muy característico de la misma (1,9,10,17). Además, las hifas no se observan infiltrando las paredes o invadiendo los vasos, hallazgo común en otra de las

zigomicosis, la Mucormicosis (19, 20, 21, 22).

En los pocos casos de entomofotoramicosis sistémica informados en la literatura, se ha observado que las manifestaciones clínicas son inespecíficas; por lo tanto, este proceso, puede confundirse con otras entidades, tales como tuberculosis, tumores malignos y otras micosis como la histoplasmosis o incluso puede llegar a pasar de desapercibida si no se la sospecha clínicamente. Por las anteriores razones, es importante considerar esta forma de la entomofotoramicosis, a pesar de su rareza, en el diagnóstico diferencial de lesiones que comprometan el mediastino. Sería aconsejable recurrir a la biopsia para estudios histológicos y de cultivo, lo que permitirá iniciar prontamente un tratamiento adecuado que permita salvar la vida de los pacientes.

REFERENCIAS

- 1 Rippon W.J. Tratado de Micología Médica. Interamericana McGraw-Hill. Tercera edición. Zigomicosis. Capítulo 25, pags.735-771 1990.
- 2 Restrepo L.F., Morales L., Robledo M., Restrepo S. y Correa I. Rinoficomicosis por Entomofthora coronata en equinos. Informe sobre 15 casos. Antioquia Médica 1973; 23:13-25.
3. Restrepo A., Greer D., Robledo M., Díaz C., López R. and Bravo C.. Subcutaneous phycomycosis. Report of the first case observed in Colombia, South América. Am J. Trop Med. and Hyg 1967; 16:34-39.
4. Bedoya V. y Penagos L.: Entomofotoramicosis Nasofacial (Rinoficomicosis). Estudio Clínico-patológico de un segundo caso colombiano: Ant. Med.1981; 30:1-2.
- 5 Bittencourt A., Londero A, Araujo M., Mendoca N., and Baston J.: Occurrence of

- subcutaneous Zygomycosis caused by *Basidiobolus haptosporus* in Brasil. *Mycopatología* 1979; 68:101-104.
6. Towersey L., Wanke B., Ribeiro E., Londero T., et al.: *Conidiobolus coronatus* infection treated with ketoconazole. *Arch Dermatol* 1988; 124:1392-1396.
 7. Eckert H., Khoury G., Gilbert E., Pore S. and Gaskell J.: Deep Entomophthora Phycomycotic Infection Reported for the first time in the United States. *Chest*: 1972; 61:392-393.
 8. Coelho-F, Pereira J., and Rabello J.: Mediastinal and pulmonar entomophthoramycosis with superior vena cava syndrome: Case report. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 1980; 31:430-433.
 9. Willians A., Litchtenberg F., and Martinson F.: Ultraestructure of Phycomycosis due to *E. Basidiobolus* and associated «Splendore-Hoeppli Phenomenon». *Arch Path.* 1969; 67:459-468.
 10. Johnson F.B.: Splendore-Hoeppli phenomenon en «Pathology of tropical and extraordinary diseases». Armed forces Institute of Pathology. Binford and Cannor Editores, Bethesda, Maryland 1976; pags. 681-683.
 11. Herstoff J., Bogaars, McDonald C.: Rhinophycomycosis entomophthorace. *Arch. Dermatol* 1978; 114: 1674-1678.
 12. Dworzack D., Pilock A. et al.: Zygomycosis of the maxillary sinus and palate caused by *Basidiobolus haptosporus*. *Arch Intern. Med.* 1978; 138:1274-1276.
 13. Andrade Z., Paula L., Sherlock Y. and Cherver A.: Nasal granuloma caused by *Entomophthora coronata*. *Am. J. Med and Hyg.* 1967; 16:31-33.
 14. Busakapum R., Youngchaiyud S., Sriumpai et al.: Disseminated infection with *Conidiobolus incongruus*. *Sabouraudia* 1938; 21:323-330.
 15. Jaffey PB., Haque AK., El-Zaatari M., Pasarell L., McGinnis MR.: Disseminated *Conidiobolus* infection with endocarditis in a cocaine abuser. *Arch Pathol Lab. Med.* 1990; 114: 1276-1278.
 16. Walsh T., Renshaw G., Andrews J., Cunnion R., et al.: Invasive Zygomycosis Due to *Conidiobolus incongruus*. *Clinical Infection Diseases.* 1994; 19:423-430.
 17. Bittencourt A., Ayala A., Ramos G.: New form of abdominal zygomycosis different from mucormycosis. Report of two cases and review of literature. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1979; 28:564-569.
 18. Aguilar E., Moraes W., and London A.: Gastrointestinal Entomophthoramycosis caused by *Basidiobolus haptosporus*. *Mycopathología.* 1980; 72:101-105.
 19. Gilbert E., Khoury G., Pore R.: Histological identification of *Entomophthora phycomycosis*. *Arch Pathol.* 1970; 90:583-587.
 20. Botero S., Arango M., Vélez Y., Vélez G.: Zygomycosis Rinofacial. *Medicina U.P.B. Medellín (Colombia)* 1994; 14:123-130.
 21. Restrepo G., Sanín A., Orrego A., Betancourt J., Mesa A. y cols.: Mucormycosis: Presentación de cuatro casos con formas clínicas diferentes. *Ant. Med.* 1983; 32:191-197.
 22. Castro D.: Mucormycosis. *Tribuna Médica.* 1991; 84:255-261.

AGRADECIMIENTOS

Se le agradece a la Dra. Angela Restrepo por haber contribuido con sus comentarios a la elaboración de este artículo.