

5

EL CASO DE INFECCIOSAS

ZIGOMICOSIS RINO-FACIAL

- * Silvia Botero
- * Myrtha Arango
- ** Isabel C. Vélez,
- ** Gabriel J. Vélez

RESUMEN

Se presenta un caso de infección zigomicótica en un paciente de 52 años con diagnóstico previo de linfoma no Hodgkin. Aunque la infección micótica por *Absidia* sp. es favorecida en este caso por condiciones subyacentes como leucopenia severa con deficiencia de granulocitos y tratamiento quimioterapéutico agresivo, la forma de presentación rinoorbitaria sin compromiso cerebral al igual que la ausencia de otras características clínicas clásicas de este tipo de compromiso es notable. Se observan en este caso manifestaciones pulmonares concomitantes pero desafortunadamente, no se llega a establecer su etiología aunque se sospecha fuertemente una diseminación micótica.

Palabras clave: Infección zigomicótica, Linfoma no Hodgkin, *Absidia* sp., Presentación rinoorbitaria, Diseminación micótica.

SUMMARY

A case of an opportunistic zygomycotic infection in a 52 years old man with a previously diagnosed non-Hodgkin lymphoma is presented. Although fungal infection by *Absidia* sp. is favored here by several critical underlying conditions such as severe leucopenia and granulocyte deficiency as well as by the use of aggressive chemotherapy, rhinofacial presentation without central nervous system involvement or other characteristic clinical features is noticeable. Accompanying pulmonary manifestations are observed in this case but, unfortunately, their cause was not established even though fungal dissemination was strongly suspected.

Key words: Zygomycotic infection, non-Hodgkin lymphoma, *Absidia* sp., Rhinofacial presentation, fungal dissemination.

* *Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB).*

** *Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.*

ZIGOMICOSIS POR ABSIDIA SP.

Los Zigomicetos son un grupo de hongos saprófitos ubicuos en la naturaleza que se aíslan frecuentemente del suelo, de la materia vegetal en descomposición, del aire y aún de la comida (1,2). Dos de sus órdenes, los Mucorales y los Entomoftorales pueden ser patógenos humanos en una forma oportunista, especialmente en el caso de los Mucorales (3). El compromiso patológico de estos dos órdenes es distinto ya que los Entomoftorales comprometen principalmente el tejido subcutáneo en una forma crónica, que generalmente no llega a afectar el estado general del paciente en la forma en que lo hacen los Mucorales. Estos producen diversos grados de afección clínica en un espectro que va desde la forma localizada hasta el compromiso multisistémico (4,5,6,7,8). Su presentación en el paciente está casi siempre relacionada con una patología subyacente que altera la integridad del sistema inmune (5,6,9). En la literatura mundial se han descrito casos de Zigomicosis por Mucorales en pacientes con diabetes descompensada o malignidades hematológicas, transplantados con tratamiento inmunosupresor, terapia esteroidea, así como en enfermedades renales y hepáticas o en casos de desnutrición crónica. Otros factores que propician la infección por estos hongos son la disrupción de la barrera mucocutánea por trauma o cirugía, la farmacodependencia con drogas intravenosas, la diálisis y el uso de deferoxamina (6,10,11).

El reporte de casos de Zigomicosis en la literatura médica colombiana es más limitado aunque el comportamiento de esta patología en Colombia es similar al resto del mundo; se han descrito casos en pacientes con enfermedades de base (7) y en personas previamente sanas víctimas de traumas severos de tejidos blandos, tal como

ocurrió en la catástrofe del pueblo de Armero (12,13). Uno de estos reportes relata el aislamiento de la especie *Rhizopus arrhizus* de tejidos de una paciente que falleció por la infección y de *Mucor sp.* del lodo en la zona del desastre (12).

En el orden Mucorales se hallan varias familias de hongos patógenos; los géneros más frecuentemente aislados en pacientes con este tipo de infección han sido *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Absidia*, pero también se han descrito casos producidos por los géneros *Mucor*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces*, *Mortierella*, *Syncephalastrum* y *Saksenaea* (4).

La ruta de entrada de las esporas infectantes se efectúa por inhalación, ingestión o por implantación traumática a través de piel y mucosas. El tropismo del hongo por las paredes de las arterias explica la facilidad y rapidez con que se puede diseminar en un hospedero inmunocomprometido (5) al igual que su agresividad ya que los acúmulos del hongo intravascular forman trombos que ocluyen la luz arterial y llevan a necrosis de los tejidos distales a la oclusión (14). Por este motivo, el desbridamiento del tejido necrótico infectado es tan necesario como la terapia antifúngica. La implantación primaria o secundaria en diferentes órganos determina la forma de presentación de la enfermedad; la afección de nariz y de senos paranasales con extensión a la órbita es llamada forma rinoorbitaria y, si hay diseminación al sistema nervioso central, forma rinocerebral. El compromiso pulmonar se origina por inhalación o aspiración desde vías aéreas superiores; la forma gastro-intestinal se presenta más en niños desnutridos y pacientes con alteraciones en mucosa digestiva. La presentación cutánea ocurre en pacientes con traumas de piel y tejidos blandos y también se ha asociado a la utilización de vendajes contaminados (15). Finalmente, existe una forma sistémica por

diseminación del hongo a diferentes órganos como corazón, riñón, pulmones y sistema nervioso central (6).

El diagnóstico de la entidad es difícil por la inespecificidad de los síntomas y signos en pacientes con una patología de base. Aunque se han desarrollado pruebas serológicas para el diagnóstico de Zigomicosis sistémica (16), hasta ahora sólo la observación directa del hongo obtenido de una muestra del paciente y su aislamiento en los medios de cultivo habituales en micología se utilizan rutinariamente para identificar al agente etiológico. La observación de hifas anchas de 7 a 15 μm de diámetro aseptadas y con ramificaciones en ángulo recto al examen directo y/o en la tinción de muestras de tejidos comprometidos proporciona el diagnóstico del orden del hongo patógeno y la clasificación del género se obtiene al observar las estructuras de reproducción asexual obtenidas en el cultivo (17).

El pronóstico de la entidad depende tanto del compromiso de base que presente el paciente como de la localización primaria del hongo y de la rapidez y agresividad con la que se instaure el tratamiento antifúngico y quirúrgico para tratar de desbridar todos los tejidos comprometidos. Antes de la anfotericina B la mortalidad era del 100% en los pacientes inmunocomprometidos (5) y con la disponibilidad de este antimicótico, ésta ha logrado disminuir aunque los datos de mortalidad son variables en las diferentes series de la literatura mundial. En un estudio de infección oportunista por Zigomicetos con diferentes formas de presentación y diferentes enfermedades de base se reporta un 56% de supervivencia en pacientes con la forma rino-cerebral, 43% con la forma gastrointestinal, 13% con la forma pulmonar y 0% con la forma diseminada (5). La presencia de un linfoma o una leucemia aguda como enfermedad de base ensombrece el pronós-

tico de los pacientes infectados quienes presentan una alta mortalidad a pesar del tratamiento antifúngico (18). El pronóstico en el caso de una diabetes descompensada es mejor, puesto que estos pacientes tienen un compromiso inmune reversible con la compensación de su cuadro (19).

HISTORIA CLINICA

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 52 años, casado, natural y residente en Medellín, jubilado.

Este paciente tiene diagnosticado desde hace dos años un linfoma no Hodgkin estadio IV B y ha sido sometido a varios ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina, sulfato de bleomicina, adri-blastina y corticosteroides.

Ingresa al hospital el 25 de enero de 1993 por presentar edema en párpado inferior derecho acompañado de eritema conjuntival, disminución de la agudeza visual y fiebre de dos días de evolución.

El paciente ha presentado episodios de leucopenia con granulocitopenia desde el inicio de la quimioterapia; tres meses antes de esta hospitalización fue esplenectomizado y ha sido hospitalizado en dos ocasiones anteriores por presentar además infecciones cutáneas y subcutáneas por *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli*.

Al examen físico se encuentra consciente y orientado, con 65 kg de peso, una temperatura de 37.7°C, un pulso de 120/min, PA 120/80 y FR 36/min. Además de los hallazgos en el ojo derecho, se observa taquipneico y se le auscultan roncus pulmonares basales bilaterales principalmente en hemitórax izquierdo. Se inicia antibioterapia con oxacilina, amikacina y ceftazidime. El resto del examen físico es negativo.

En los exámenes de laboratorio, el hemo-leucograma reporta una hemoglobina de 8.1 gr/dl, un hematocrito de 25 y una sedimentación de 134 mm en la primera hora; leucocitos 800/mm³ con un diferencial de 42% de neutrófilos (336 en número absoluto) y 58% de linfocitos (464, número absoluto); plaquetas 113.000/mm³. Las enzimas hepáticas ALT, AST y fosfatasa alcalina se encuentran aumentadas (117, 47 y 97 UI respectivamente) y la deshidrogenasa láctica está en límites normales. Tanto la úrea y la creatinina como los electrolitos séricos se encuentran normales al igual que el citoquímico de orina. Varios hemocultivos seriados son negativos. De dos muestras consecutivas de esputo se aísla *Streptococcus viridans*. Las pruebas serológicas contra *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus* son reactivas en la fijación del complemento hasta una dilución de 1:8 para *P. brasiliensis* y *Aspergillus* y hasta 1:32 para *Histoplasma*.

Durante la evolución del cuadro clínico del paciente se observa el desarrollo de una proptosis moderada con quemosis y congestión severa del ojo derecho (Figura 1). Hay dolor orbitario y empastamiento a la palpación de los tejidos blandos periorbitales. Se aprecia también secreción purulenta por nasofaringe y material costroso en fosa nasal derecha. Persisten igualmente los hallazgos pulmonares auscultándose crépitos basales bilaterales lo que en los Rx se informa como infiltrados nodulares difusos en ambos campos pulmonares (Figura 2) y en la clínica se aprecia como un síndrome de dificultad respiratoria progresivo. Una tomografía computarizada realizada el 28/01/93 (Figura 3) informa una lesión extensa invasiva que compromete los senos maxilar, etmoidal anterior y posterior y esfenoidal derechos con destrucción de la pared inferior e interna de la órbita ocasionando un exoftalmos derecho. En ningún momento hay sintomatología de compromiso cerebral.

FIGURA 1: COMPROMISO FACIAL



FIGURA 2: INFILTRADOS NODULARES DIFUSOS EN Rx DE TORAX

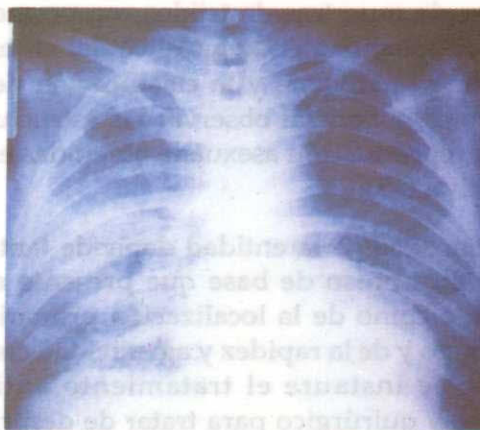


FIGURA 3: MASA INVASIVA EN SENO Y TEJIDOS BLANDOS DE ORBITA DERECHA QUE PRODUCE EXOFTALMOS.



Cuatro días después del ingreso y sospechándose una aspergilosis se inicia tratamiento con itraconazol 200 mg cada doce horas, el cual se suspende al conocerse el resultado de la biopsia de material costroso de tejido nasal en donde se observan al directo con KOH al 10% hifas hialinas escasamente septadas compatibles con *Zigomiceto*. El cultivo de este material confirma el diagnóstico e informa un moho aseptado identificado como *Absidia* sp. Se instala entonces un catéter subclavio derecho y se inicia tratamiento con anfotericina B en una dosis de 0.6 mg/kg/día. Se realiza además una extracción de la mucosa infectada y necrótica de senos paranasales derechos por curetaje extenso (pansinusotomía). Se realizan varias transfusiones sanguíneas pero debido a una pancitopenia severa refractaria a la quimioterapia, se suspende todo tratamiento con el consentimiento del paciente a quien se da de alta a los veintidós días de su ingreso al hospital. El paciente muere en su casa doce días después; no hay informe médico premor-ten ni se realiza autopsia.

DISCUSION

En el caso presentado, la aparición de infección por un hongo oportunista perteneciente al orden de los Mucorales está claramente explicada por la severa leucopenia y granulocitopenia causadas tanto por la enfermedad linfoproliferativa de base como por la agresiva quimioterapia que el paciente venía recibiendo desde los dos años anteriores, hecho que ha sido descrito en varios trabajos en la literatura mundial como factor causal del oportunismo por hongos de diferentes clases (1,5,6). Se presentan en este caso además otros cofactores que pueden haber ayudado en el desarrollo de la infección como la esplenectomía previa y el uso en repetidas ocasiones de terapia antibiótica antibacteriana de amplio espectro (6).

La forma de presentación de la infección en este paciente no es la más común en pacientes con malignidad hematológica según lo relatado clásicamente en la literatura mundial; el cuadro clínico de infección rinoorbitaria por el que el paciente ingresa al hospital es un diagnóstico que se ha descrito mayormente en pacientes diabéticos descompensados (2,7,9) mientras que en los casos de leucemia o linfoma se ha observado con mayor frecuencia la forma pulmonar o diseminada (9,18). En la publicación de series recientes se ha empezado sin embargo a describir este tipo de compromiso en pacientes con compromiso hematológico o linfoide (19) y siempre debe existir la presunción diagnóstica de infección zigomicótica en pacientes inmunocomprometidos con cuadro de sinusitis y costras en nariz o en paladar. Se observa también en este paciente la ausencia de una evolución rápida y agresiva en cara y también la carencia en la historia clínica de datos que hagan pensar en una diseminación al sistema nervioso central a pesar del compromiso que se observa a nivel ocular y en senos paranasales. Llama la atención la falta de compromiso a nivel de paladar que se describe muy frecuentemente en las formas rinoorbitaria y rinocerebral al igual que los signos de necrosis tórpida de los tejidos comprometidos (2,7,14). Fuera de estos signos más evidentes, se describe durante toda la hospitalización del paciente un compromiso pulmonar que comienza a manifestarse desde el ingreso y va aumentando aunque en una forma más discreta que los hallazgos del ojo derecho. Las radiografías muestran un cuadro compatible con un compromiso neumónico que no cede con tratamiento antibacteriano; el aislamiento de *Streptococcus viridans* refleja simplemente contaminación de la muestra con flora normal de la cavidad oral. Hacia el final de su hospitalización el paciente manifiesta un síndrome de dificultad respiratoria y

una radiografía que podrían ser compatibles con un compromiso micótico pulmonar como se ha descrito en varios casos (1,6); se sabe que el aislamiento de estos hongos en esputo es casi siempre negativo y sólo una biopsia pulmonar puede definitivamente probar la invasión a este nivel (9). La ausencia de otros signos clínicos como la hemoptisis por erosión bronquial o el signo de bola de hongo en una cavitación no excluyen el diagnóstico debido a la inespecificidad normal del cuadro pulmonar (9,18) al igual que otras formas de compromiso.

Otro de los datos de la historia clínica en que se aprecia alteración de la función hepática por elevación de algunas de las enzimas y que podría reflejar una diseminación al hígado, no llega a ser concluyente, debido a la existencia de otros factores concomitantes que podrían estar produciendo estas alteraciones, como la quimioterapia.

En conclusión, las condiciones de base de un paciente ya muy deteriorado en su sistema inmunitario hicieron posible la aparición de una infección por un hongo oportunista ubicuo en el medio ambiente como lo es *Absidia* sp. Este paciente presenta en su cuadro clínico algunas variantes que se pueden destacar ya que presenta una forma clínicamente determinada de compromiso localizado en cara, no típico en una persona con su enfermedad de base, al igual que algunos signos sugestivos de extensión o diseminación a pulmones, hecho que desafortunadamente nunca se llega a comprobar debido a la falta de sensibilidad diagnóstica de las muestras respiratorias y a la ausencia en este caso de examen postmortem. La instauración de un tratamiento antifúngico con anfotericina B no sólo llega tarde debido a lo inespecífico del cuadro clínico, sino que también conlleva pocas probabilidades de éxito debido al deterioro del estado general y del

sistema inmunitario por la enfermedad de base. Finalmente, es importante anotar que a pesar de estas circunstancias, el hongo no presenta la característica agresividad que se observa en algunos otros casos ya que a pesar del compromiso del paciente, éste no fallece sino treinta y cuatro días después de presentar los primeros signos de infección.

REFERENCIAS

1. Benbow EW, Stoddart RW. Systemic Zygomycosis. *Postgraduate Medical Journal*. 1986; 62: 985-996.
2. Lellouche B, Serrano E, Linas MD, Massip P, Nevez G, Yardeni E, Pessey JJ. A propos d'un cas de Mucormycose Rhino-Cérébrale. *J Mycol Med*. 1993; 3: 114-117.
3. Castro D. Mucormicosis. *Tribuna Médica*. 1991; 84(4):255-261.
4. Wieden MA, Steinbronn KK, Padhye AA, Ajello L, Chandler FW. Zygomycosis caused by *Apophysomyces elegans*. *J Clin Microbiology*. 1985; 22(4): 522-256.
5. Espinel-Ingroff A, Oakley LA, Kerkering TM. Opportunistic zygomycotic infections. *Mycopathologia*. 1987; 97: 33-41.
6. Ingram CW, Sennesh J, Cooper JN, Perfect JR. Disseminated Zygomycosis: Report of four cases and review. *Rev Inf Dis*. 1989; II (5): 741-754.
7. Restrepo G, Sanin A, Orrego A, Betancur J, Mesa A, Vélez H, Moncada LE. Mucormicosis: Presentación de cuatro casos con formas clínicas diferentes. *Ant Med*. 1983; 32(4): 191-197.
8. Cooter RD, Lim IS, Ellis DH, Leitch IOW. Burn Wound Zygomycosis caused by *Apophysomyces elegans*. *J Clin Microbiology*. 1990; 28(9): 2151-2153.
9. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, Edwards JE, Segal GP, Winston DJ. Mucormycosis. UCLA Conference. *Ann Int Med*. 1980; 93(Pt 1): 93-108.
10. Ericsson M, Anniko M, Gustaffson H, Hjalt CA, Stenling R, Tärnvik A. A case of chronic progressive rhinocerebral mucormycosis treated with liposomal amphotericin B and surgery. *Clin Inf Dis*. 1993; 16: 585-586.

11. Fergie JE, Fitzwater DS, Einstein P, Leggiadro RJ. Mucor peritonitis associated with peritoneal dialysis. *Ped Inf Dis J.* 1992; 11(6): 498-500.
12. Supelano G, Cantini J, Robledo LF, Guzmán M, García CF. Mucormicosis: Infección necrosante de tejidos blandos por *Rhizopus arrhizus*. *Acta Med Col.* 1987; 12(4): 308-312.
13. Castro D, Patiño JF. Mucormicosis postraumática en ocho sobrevivientes de la catástrofe de Armero (Colombia). Fundación Santafé de Bogotá, 1988, Julio.
14. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Inf Dis.* 1992; 14(Suppl. 1): S126-9.
15. Paparello SF, Parry RL, MacGillivray DC, Brock N, Mayeres DL. Hospital-Acquired Wound Mucormycosis. *Clin Inf Dis.* 1992; 14: 350-2.
16. Goodman NL, Rinaldi MG. 1991. Agents of Zygomycosis. pp 674-692. En: Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (ed.). *Manual of Clinical Microbiology*, 5ª ed. American Society for Microbiology, Washington, DC.
17. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. 1992. Mucormycosis. pp 524-559. En: Cann C, Colaiezzi T, Hunsberger S (ed.) *Medical Mycology*. Lea & Febiger, Philadelphia.
18. Meyer RD, Rosen P, Armstrong D. Phycomycosis Complicating Leukemia and Lymphoma. *Ann Int Med.* 1972; 77:871-879.
19. Skahan KJ, Wong B, Armstrong D. 1991. Clinical manifestations and management of mucormycosis in the compromised patient. pp 153-190. En: Warnock DW, Richardson MD (ed.) *Fungal infection in the compromised patient*, 2ª ed. John Wiley & Sons, Chichester.