

Zigomicosis (mucormicosis) cutánea en paciente con leucemia

Alexandro Bonifaz*, Teresa Barrón** y Juan Collazo-Jaloma***

*Servicio de Dermatología, **Departamento de Micología y ***Servicio de Hematología. Hospital General de México, D.D.

Resumen.—La zigomicosis (mucormicosis) cutánea es una enfermedad rara, causada por hongos *Zygomycetes* oportunistas, que se asocia en primer lugar a diabetes descompensada y en segundo lugar a padecimientos hematológicos como leucemias.

Presentamos el caso de una paciente de 21 años con leucemia linfoblástica aguda tipo L2 que presentó en la nariz una lesión necrótica de color negrovioleta, indurada, que se extendía a la fosa nasal derecha y al paladar duro. El diagnóstico clínico fue de zigomicosis (mucormicosis) cutánea inicial con extensión posterior a senos paranasales y paladar. Se dio tratamiento con anfotericina B a dosis habituales, sin mejoría y con fallecimiento posterior de la paciente.

Se discute si la zigomicosis fue cutánea primaria con extensión a estructuras adyacentes o cutánea secundaria, posterior a un cuadro rinocerebral.

Palabras clave: zigomicosis, mucormicosis, leucemia linfoblástica aguda, *Rhizopus oryzae*.

Bonifaz A, Barrón T, Collazo-Jaloma J. Zigomicosis (mucormicosis) cutánea en paciente con leucemia. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93(8):514-7.

CUTANEOUS ZYGOMYCOSIS (MUCORMYCOSIS) IN A PATIENT WITH LEUKEMIA

Abstract.—Cutaneous zygomycosis (mucormycosis) is a rare disease caused by opportunist fungi classified as *Zygomycetes*; it associates in most of the cases to uncontrolled diabetes mellitus, and secondly with hematological diseases specially leukemia.

We report the case of a 21 year-old female with type L2 acute lymphoblastic leukemia, who presented on her nose an indurated, black-purple, necrotic lesion, which extended to the hard palate and paranasal sinuses. She was treated with usual doses of amphotericin B, with poor response at all she died.

We discussed if this case was a primary cutaneous case or secondary to a rhinocerebral form of presentation.

Key words: zygomycosis, mucormycosis, leukemia, acute lymphoblastic, *Rhizopus oryzae*.

INTRODUCCIÓN

La zigomicosis, llamada también mucormicosis, es una enfermedad causada por un grupo de hongos oportunistas de la clase de los *Zygomycetes*, del orden mucoral. Se presenta principalmente en pacientes diabéticos descompensados (en un 85%), siendo el segundo factor predisponente de las enfermedades hematológicas (10%), los linfomas y sobre todo las leucemias, en particular debido a la neutropenia que generan. La evolución de una mucormicosis es aguda y llega a alcanzar una mortalidad de hasta el 90%. La forma cutánea es una entidad rara que se puede presentar en forma primaria, ser secundaria a casos rinocerebrales o consecuencia de diseminación de la enfermedad¹⁻³.

En este artículo comentamos el caso de una paciente con zigomicosis cutánea asociada a una leucemia linfoblástica aguda.

Correspondencia:
Alexandro Bonifaz. Zempoala, 60-101, Narvarte. 03020 México. D.F. México.

Aceptado el 20 de mayo de 2002.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 21 años de edad, soltera, dedicada al hogar, que ingresó en el servicio de Hematología del Hospital General de México por una leucemia aguda y se interconsultó con el servicio de Dermatología por presentar un cuadro dermatológico, consistente en una dermatosis que afectaba la cabeza, en concreto la punta y nasal derecha, constituida por una placa de aspecto necrótico de color negrovioleta con halo eritematoso; era indurada, bien limitada, no dolorosa a la palpación, de 2 cm de tamaño, de dos días de evolución y sin tratamientos previos. La paciente refería haber comenzado la dermatosis a partir de la aplicación de un taponamiento nasal con colocación de esparadrapo (telas adhesivas) sobre la nariz debido a un episodio de epistaxis profusa. Al retirar el taponamiento se observó sobre la nariz una placa eritematosa que posteriormente evolucionó hacia el aspecto antes descrito. En la exploración nasal la lesión se extendía a la pars lateralis del cartílago inferior derecho y en menor proporción al izquierdo, así como a la columella; en la fosa nasal derecha había costras sanguíneas y en la izquierda había datos de san-

grado activo y ausencia de la parte más caudal de la cabeza del cornete inferior izquierdo, así como edema y eritema del septo nasal y del cornete medio, el cual estaba cubierto por secreción purulenta y fétida. En el paladar duro se observaban manchas hipercrómicas rodeadas por una zona de eritema y reblandecimiento difuso, doloroso a la palpación. En el resto de piel y anexos había múltiples Petequias diseminadas en cara, tronco y extremidades superiores e inferiores (fig. 1).

La paciente fue diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda tipo L2 (LLA-L2), de dos meses de evolución, que se manifestó clínicamente por anemia, síndrome hemorrágico a diferentes niveles, fiebre, dolor óseo, esplenomegalia y hepatomegalia. Se inició tratamiento con quimioterapia con vincristina, adriamicina y prednisona, el cual se le aplicó en tres ocasiones. También presentó un aborto incompleto y se realizó legrado intrauterino. Posteriormente se diagnosticó neumonía lobular derecha.

Los exámenes de laboratorio al inicio eran los siguientes: biometría hemática con cuenta de leucocitos de $20.400/\text{mm}^3$, hemoglobina de 4,2 g/dl y hematocrito de 11,7%, plaquetas de 16.000, neutrófilos del 5,3% y blastos del 84%. Aspirado de médula ósea con infiltración por blastos 54%, de estirpe linfocítica tipo L-2 y perfil inmunológico con CD2 76%, CD5 75% y CD7 77%, concluyéndose leucemia linfoblástica aguda tipo L-2, inmunológicamente «T»⁴ (fig. 2). La química sanguínea con glucemia de 93 mg/dl, urea 74 mg/dl y creatinina de 1,5 mg/dl y la cuenta de bilirrubinas elevada con bilirrubina total de 5 mg/dl, bilirrubina directa de 3,27 e indirecta de 1,7 mg/dl. Los tiempos de coagulación fueron alargados con tiempo de protrombina de 22" (37%) y tiempo parcial de tromboplastina de 34". Posterior a la quimioterapia se observó en la biometría hemática depleción de los leucocitos a $0,2 \cdot 10^3$, hemoglobina de 7,3 g/dl, hematocrito de 20%, plaquetas de 1.000

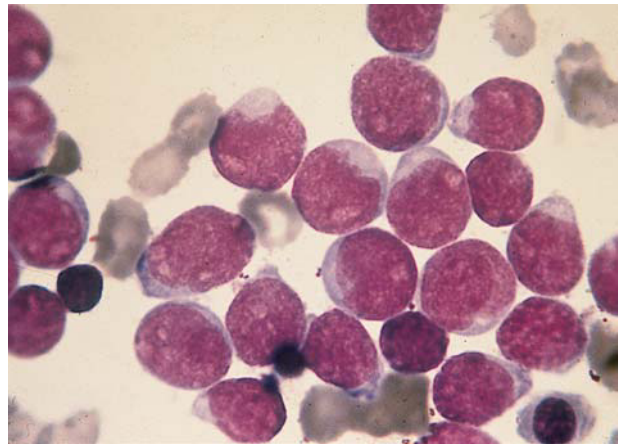


Fig. 2.—Médula ósea infiltrada por linfoblastos tipo L-2 (100).

y los neutrófilos de 3,3%, no detectables en la cuenta diferencial.

Con el presunto diagnóstico de zigomicosis se realizaron los siguientes estudios: examen directo de la mucosa nasal y ala de la nariz, en los que se encontraron múltiples hifas cenocíticas (sin tabiques) y dicotómicas; en el cultivo a los medios de Sabouraud se desarrolló e identificó *Rhizopus oryzae* (fig. 3). Se realizaron también hemocultivos y urocultivos sin desarrollo de otros patógenos. El estudio micológico de la expectoración fue negativo. Con estos datos micológicos se confirmó el diagnóstico de zigomicosis (mucormicosis).

En la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo se observaron datos compatibles con erosión cartilaginosa y ósea, extensión a seno maxilar derecho y escasamente a celdillas etmoidales ipsilaterales, sin compromiso del seno frontal. En la radiografía de tórax se presentó una imagen compatible con neumonía lobular derecha.

Con la confirmación del diagnóstico se inició tratamiento con anfotericina B a dosis de 0,5 mg/kg/día.



Fig. 1.—Necrosis cutánea de la punta de la nariz.



Fig. 3.—Agente etiológico identificado: *Rhizopus oryzae* (10).

La paciente evolucionó de manera tórpida, falleciendo a los 7 días de haber realizado el diagnóstico micótico y de haber iniciado tratamiento con anfotericina B.

DISCUSIÓN

La zigomicosis está causada por un grupo de hongos oportunistas de la clase de los *Zygomycetes*, del orden mucoral. Los géneros más comúnmente involucrados son *Rhizopus*, *Rhizomucor* absidia y *Mucor*. Estos hongos son ubicuos y se aíslan con frecuencia del suelo, de detritus vegetales, frutas y pan de trigo y centeno, además de que ocupan el tercer o cuarto lugar dentro de los hongos contaminantes más frecuentes del aire y pueden generar infecciones nosocomiales. A estos organismos se les considera de baja o nula patogenicidad en el huésped inmunocompetente; sin embargo, en el paciente inmunodeprimido la infección puede ser grave y llevar a la muerte rápidamente; se caracteriza por ser una invasión fúngica que genera trombosis vascular, infartos y necrosis tisular. Debido a que es un padecimiento oportunista se asocia a diversos factores predisponentes, siendo el más importante la diabetes mellitus descompensada o cetoacidótica (60%-85%); el segundo factor más importante son las enfermedades hematológicas, sobre todo las leucemias, asociadas entre un 10% y un 40%. La inmunosupresión inducida por la quimioterapia lleva también a un incremento en la incidencia de dichas infecciones durante el tratamiento de estas neoplasias. El factor más importante es la neutropenia persistente, ya que la defensa del huésped contra los *Zygomycetes* es lo más importante; se piensa que la evolución y pronóstico dependen del número y función de las células polimorfonucleares, aunque el papel de éstos no está bien definido en este padecimiento; se cree que disminuyen su función y sobre todo la fagocitosis de elementos fúngicos (hifas)^{2,4,6}.

La zigomicosis puede manifestarse de diferentes formas clínicas: la más frecuente es la rinocerebral, que está más asociada a diabetes descompensada, y en menor proporción la pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada. La forma cutánea es una entidad rara que puede ser secundaria a casos rinocerebrales y diseminados o puede presentarse en forma primaria; ésta se inicia a partir de traumatismos que rompan la barrera cutánea, tales como cirugías, quemaduras u otros^{4,6}. Recientemente se han estado reportando casos que se inician a partir de la aplicación de bandas adhesivas no estériles, en zonas de curación o venoclisis y están particularmente asociadas a pacientes con marcada neutropenia⁷⁻¹⁰. Algunos autores sugieren que existen dos tipos clínicos: el subagudo superficial se inicia en forma de vesículas y pústulas y da paso a la formación de una escara y el progresivo gangrenoso, en el cual se forma una zona

necrótica con un margen eritematoso que puede generar celulitis, a partir de la cual se puede generar la diseminación del padecimiento que más bien depende de las condiciones de inmunosupresión del paciente. Algunos otros casos pueden generar úlceras o zonas de fascitis necrotizantes e incluso crecimiento saprofítico del hongo (mohoso)^{8,9,11-14}.

Con respecto a nuestro caso clínico puede parecer a priori un típico caso rinocerebral de desenlace fatal; sin embargo, nosotros consideramos que se trata probablemente de un caso cutáneo primario del tipo progresivo-gangrenoso, que se inició por la aplicación de un esparadrapo (banda adhesiva) debido a un taponamiento realizado por una epistaxis profusa. Debido a su cercanía afectó pronto a la mucosa y senos nasales y posteriormente al paladar, que son la puerta natural de entrada de los casos rinocerebrales. Por ello en la TAC sólo se pudo comprobar una sinusitis micótica. En la literatura^{2,5} se han comprobado casos de sinusitis localizada, sin que avancen al cerebro. Debido a la evolución rápida consideramos que se debió más bien al proceso hematológico en sí que a la zigomicosis, dado que de manera inmediata se inició tratamiento con anfotericina B. Es importante remarcar que debido a que no se realizó autopsia no se pudo comprobar el avance tisular del hongo.

El diagnóstico del caso se realizó con base a la sospecha clínica y a la comprobación micológica (exámenes en fresco y cultivos), aislándose *Rhizopus oryzae*, este microorganismo se considera como el principal agente etiológico, reportándose entre un 60%-80% de todos los casos de zigomicosis. Es importante reseñar que no se realizó biopsia debido a que el caso fue comprobado micológicamente y al intenso cuadro de trombocitopenia que presentaba la paciente^{2,6,15}.

Presentamos este caso como una probable zigomicosis inicialmente cutánea y posteriormente asociada a una forma de sinusitis. Es importante tener en cuenta la asociación con padecimientos o procesos que generen estados de neutropenia, en particular con leucemias agudas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sugar AM. Mucormycosis. Clin Infect Dis 1992;14(Suppl 1): 126-9.
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Mucormycosis. En: Medical Mycology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 524-59.
3. Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. A clinicopathologic study of 33 cases. Medicine 1986;65:113-23.
4. Butugan O, Sánchez TG, Goncalvez F, Venosa AR, Miniti A. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors, diagnosis, therapy, complications and survival. Rev Laryngol Otol Rhinol 1996;117:53-5.
5. Feeley MA, Righi PD, Davis TE, Greisi A. Mucormycosis of the paranasal sinuses and septum. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120:750.

6. St-Germain G, Robert A, Ishak M, Tremblay C, Claveau S. Infection due to *Rhizomucor pusillus*: Report of four cases in patients with leukemia and review. *Clin Infect Dis* 1993;16:640-5.
7. Hammond DE, Winkelmann RK. Cutaneous phycomycosis. Report of three cases with identification of *Rhizopus*. *Arch Dermatol* 1979;115:990-2.
8. Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerici G Jr. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 1994;19:67-76.
9. Mead JH, Lupton GP, Dillavou C, Odom RB. Cutaneous *Rhizopus* infection. Occurrence as a postoperative complication associated with an elasticized adhesive dressing. *JAMA* 1979;242:272-4.
10. Paparello SF, Parry RL, MacGillivray DC, Brock N, Mayers DL. Hospital-acquired wound mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992;14:350-2.
11. Wirth F, Perry R, Eskenazi A, Schwalbe R, Kao G. Cutaneous mucormycosis with subsequent visceral dissemination in a child with neutropenia: a case report and review of the pediatric literature. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:336-41.
12. Khardori N, Hayat S, Rolston K, Bodey GP. Cutaneous *Rhizopus* and *Aspergillus* infections in five patients with cancer. *Arch Dermatol* 1989;125:952-6.
13. Del Palacio A, Romanyk J, García Bravo M, et al. Zygomycosis. A propósito de 4 casos. *Actas Dermosifiliogr* 1991;82:277-83.
14. Rosenerg SW, Lepley JB. Mucormycosis in leukemia. *Oral Surg* 1982;54:26-32.
15. Ingram CW, Sennesh J, Cooper JN. Disseminated zygomycosis: report of four cases and review. *Rev Infect Dis* 1989;11:741-54.