

**Caso clínico**

# Infección por mucormicosis en paciente postrasplantado. Reporte de un caso

**Lorena Díaz-Carretero\***

\* Médico Residente de segundo año de Nefrología.

Unidad Médica de Alta Especialidad de Veracruz, Veracruz, México.

**RESUMEN**

En varios países se ha presentado el incremento de frecuencia por mucormicosis en pacientes con trastornos hematológicos, oncológicos, metabólicos, y entre los receptores de trasplante renal. Un creciente número de pacientes inmunocomprometidos, el uso de agentes antifúngicos inactivos contra mucormicosis, u otros factores no identificados, podrían estar contribuyendo a esta situación. Las manifestaciones clínicas predominantes de mucormicosis varían de un huésped a otro. Además, se han identificado factores de riesgo específicos de los diferentes subgrupos, como la leucemia, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, la profilaxis voriconazol, la diabetes y la desnutrición. Resumimos el estado actual del conocimiento de las características y los factores de riesgo y examinar la evolución de actualidad en los métodos terapéuticos y estrategias en el manejo farmacológico y quirúrgico de la mucormicosis.

**Palabras clave:** Trasplante renal, infecciones, mucormicosis, inmunosupresión.

**ABSTRACT**

Several countries have seen rising frequencies of mucormycosis among patients with haematological disorders, malignancies, or diabetes mellitus, and among transplant recipients. Growing numbers of immunocompromised hosts, widespread use of antifungal agents inactive against mucormycosis, or other unidentified factors, could be contributing to this situation. The predominant clinical manifestations of mucormycosis vary from host to host. Additionally, risk factors specific to different subgroups have been identified, such as leukaemia, allogeneic haemopoietic stem-cell transplant, voriconazole prophylaxis, diabetes, and malnutrition. We summarise the current state of knowledge of characteristics and risk factors and discuss topical developments in therapeutic methods and strategies in the management of mucormycosis.

**Key words:** Kidney transplantation, infections, mucormicosis, immunosuppression.

**INTRODUCCIÓN**

La mucormicosis es una infección micótica invasiva con una alta morbilidad y mortalidad. Los pacientes que se presentan llegan inmunosuprimidos por distintos factores. El tiempo de elaboración del diagnóstico y de inicio de una terapia farmacológica con abordaje quirúrgico oportuno es de vital importancia para su evolución.

Se presenta un paciente que desarrolló mucormicosis a los cuatro meses postrasplante, con resultados

favorables en el abordaje médico y quirúrgico de las lesiones.

**CASO CLÍNICO**

Paciente masculino de 33 años de edad con diagnóstico de enfermedad renal crónica en el año 2013, de etiología no determinada con tratamiento en hemodiálisis durante dos meses, portador de hipertensión arterial sistémica en control con losartán 50 mg vía oral cada 12 horas, no presentó complicaciones infecciosas ni

eventos de aloinmunizaciones previo a trasplante renal, el cual se llevó a cabo en abril de 2014 de donador vivo relacionado (madre de 52 años), recibió inducción con basiliximab 20 mg día cero y cuatro. Se trató la inmunosupresión con ciclosporina (CyA) 4 mg/kg, ácido micofenólico 2 g y metilprednisolona 500 mg. Cursó sin eventualidades en el postrasplante inmediato. Fue egresado de la Unidad de Trasplante Renal con creatinina de 0.9 mg/dL y triple esquema inmunosupresor a base de CyA 100 mg vía oral cada 12 horas, prednisona a 1 mg/kg dosis de reducción y ácido micofenólico 750 mg vía oral cada 24 horas. Durante el seguimiento en consulta externa se observaron oscilaciones de creatinina 0.8 mg/dL hasta 2.0 mg/dL.

Se presentó cuatro meses después de evento quirúrgico de trasplante con malestar general, el cual se asoció a dolor facial e hipoestesia hemicara izquierda, cefalea holocraneana y pulsátil. A la exploración física se observaron lesiones edematosas, eritematosas, dolorosas al tacto con tejido necrótico, no fétidas, sin sangrado localizadas a nivel gingival, paladar anterior y carrillo izquierdo que impedían la apertura bucal y producían edema facial (*Figura 1*). Con intenso dolor a la masticación y a la apertura bucal, faringe sin compromiso. Neurológicamente íntegro sin fiebre. A su ingreso con disfunción aguda de injerto con incremento de creatinina sérica en 4.4 mg/dL y un volumen urinario de 1,300 mL en 24 horas. Se realizó tomografía de cráneo con ventana específica en paladar posterior y senos paranasales con hallazgos radiológicos de engrosamiento

en senos etmoidales y ocupación de senos maxilares con aumento de la densidad de tejidos blandos sugestivos de lesiones por mucormicosis (*Figuras 2 y 3*). Durante el proceso quirúrgico se inició tratamiento con anfotericina B liposomal intravenosa ajustada a función renal y con una dosis acumulada de 3gr/kg total, se efectuó ajuste de tratamiento inmunosupresor con retirada parcial de ICN y 24 horas posterior a su ingreso se llevó a cabo desbridación de lesiones sin aparente infiltración a hueso en región de senos paranasales, maxilares y paladar posterior. Se realizó biopsia de las lesiones con hallazgos relacionados con hifas aceptadas de zigomicetos. El paciente continuó su tratamiento médico vía intravenosa con anfotericina B liposomal hasta cumplir siete días con reporte de hipocalcemia de 2.3 mEq en su quinto día de aplicación, sin repercusión con reposición del desequilibrio hidroelectrolítico. Cursó con evolución favorable de las lesiones y mejoró parcialmente la función de injerto con 2.3 mg/dL de creatinina con nuevo ajuste de ICN, dosis habitual de esteroide y ácido micofenólico 500 mg vía oral cada 12 horas, fue egresado con tratamiento de sostén con voriconazol 200 mg vía oral cada 12 horas durante 14 días con remisión de las lesiones (*Figuras 4 y 5*).

## DISCUSIÓN

La mucormicosis es una infección invasiva y mortal, los géneros más comunes son: rhizopus, rhizomucor, mucor y absidia. Es una complicación poco frecuente de trasplante de órganos sólidos (TOS) asociada al incremento de inmunosupresión.

Su incidencia estimada oscila entre 0.4 y 16.0% dependiendo del tipo de TOS y con un rango de 0.2 a 1.2% en receptores de trasplante renal.<sup>1</sup>

Es una infección oportunista asociada principalmente a cetoacidosis diabética, inmunosupresión, administración alta de esteroides, quelación del hierro con deferoxamina, neutropenia, neoplasias hematológicas y a los recién nacidos de alto riesgo y trauma.<sup>2</sup>

La evidencia clínica demuestra que los fagocitos son el principal mecanismo de defensa del huésped contra esta infección, ya que al encontrarse disfuncionales crean una mayor predisposición a la aparición de la enfermedad. De esta manera, la hiperglucemia y la acidosis afectan la capacidad de movilidad y la eliminación de microorganismos por mecanismos oxidativos y no oxidativos de los fagocitos.<sup>3</sup>

La administración de globulina antitimocito también puede suponer un riesgo de mucormicosis, aunque menos de la mitad de estos pacientes se encuentran



**Figura 1.** Fotografía inicial, con lesiones en región gingival izquierda del maxilar superior.



Figura 2.

Tomografía de cráneo simple inicial.

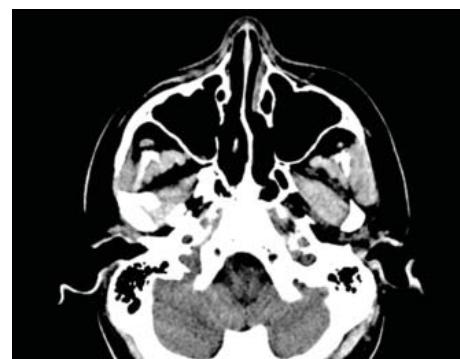


Figura 3. Tomografía de cráneo simple control postquirúrgico.



Figura 4. Evidencia de remisión de lesiones en región gingival posterior desbridación.

neutropénicos en el momento de la aparición de la enfermedad.<sup>4</sup>

Una característica distintiva de esta infección es la presencia uniforme y angioinvasión extensa con trombosis de los vasos que resulta en necrosis de los tejidos que tienen la capacidad de adherirse a las proteínas de la matriz subendotelial incluyendo laminina y colágeno tipo IV.

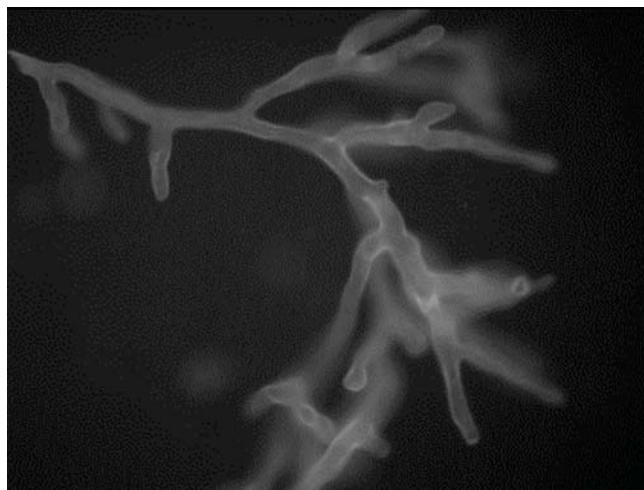
En la mucormicosis rinocerebral es consistente la presentación de sinusitis o celulitis periorbital que incluye dolor facial y parestesia facial, seguido de inyección conjuntival, visión borrosa y edema de tejidos blandos adyacentes, la presencia de fiebre es variable al igual que el recuento de glóbulos blancos siempre y cuando exista competencia de la médula ósea.<sup>5</sup>

Si no se trata a tiempo, la infección generalmente se extiende desde el hueso etmoidal, sinusal hasta la órbita, resultando en la pérdida de función del músculo extraocular y proptosis, la infección puede extenderse rápidamente a los tejidos vecinos con lesiones inflamatorias considerables.

El hallazgo más común en la tomografía computarizada de cráneo con enfoque en la región de los senos es el sutil engrosamiento de la mucosa sinusal y de los músculos extraoculares. Es común detectar anomalías en los huesos de los senos paranasales a pesar de evidencia clínica de enfermedad progresiva.<sup>6</sup> Sin embargo, la presencia de erosión ósea de los senos es muy sugestiva del diagnóstico, aunque la evidencia de infección de los tejidos blandos de la órbita puede apreciarse a veces por tomografía computarizada y la resonancia magnética es más sensible.<sup>7</sup> No obstante, al igual que con la tomografía computarizada, los pacientes con principios de mucormicosis rinocerebral pueden presentar un reporte normal sin descartar el diagnóstico. Estas dos herramientas de imagen pondrán en evidencia la extensión de las lesiones y el compromiso de la diseminación a los tejidos adyacentes. La resonancia magnética y la exploración quirúrgica con toma de biopsia en las áreas de sospecha de infección siempre deben realizarse en pacientes de alto riesgo.<sup>8</sup>

Deberá realizarse biopsia del tejido desbridado para llegar al diagnóstico de certeza que demuestre la presencia de hifas aceptadas de mucormicosis.<sup>9</sup>

La terapia antifúngica primaria para mucormicosis debe basarse en un polieno en la mayoría de los ca-



**Figura 5.** Alteraciones inflamatorias inespecíficas negativas a células malignas, hifas aceptadas sugestivas de zigomicetos con compromiso inflamatorio y necrosis.

sos a partir de la dosis de 1 mg/kg/día, sin mejoría relevante en relación con el incremento de la dosis. El rango de dosis máxima no es específico, sino hasta la evidencia de resolución de la enfermedad.<sup>10</sup> El inicio del tratamiento antifúngico con deferasirox o posaconazol son opciones razonables de salvamento para los pacientes con mucormicosis refractaria o intolerantes a la terapia de polieno y con inmunosupresión intermitente, administrados durante dos a cuatro semanas.<sup>11</sup>

La administración del polieno dentro de los cinco días después del diagnóstico de mucormicosis se asocia a una mejoría en la supervivencia, en comparación con su inicio de más de seis días después del diagnóstico en 83 contra 49% de supervivencia.<sup>11</sup> En el paciente en nuestro caso reportado, quien presentó un cuadro característico de lesiones necróticas y con evidencia de extensión a tejidos blandos sin infiltración a tejido óseo, contribuyó a una evolución clínica favorable y a la recuperación de la funcionalidad parcial del injerto renal.

A pesar de continuar el tratamiento ambulatorio con un antifúngico que no es el de primera línea (voriconazol), por no contar con el recurso en nuestro centro, el paciente tuvo un desenlace exitoso.

## CONCLUSIÓN

La infección por mucormicosis en pacientes con trasplante renal secundaria a diversos factores de riesgo, entre los que se encuentra el estado de inmunosupresión, deberá ser oportunamente diagnosticada y tratada de forma médica y quirúrgica por la severidad, las complicaciones y el alto índice de mortalidad.

## REFERENCIAS

- Petrikkos G. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clinic Infect Dis.* 2012; 54 (Suppl 1): S23-34.
- Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant.* 2006; 6 (10): 2365-2374.
- Chadli-Chaieb M et al. Mucormycosis in the diabetic patient. *Presse Med.* 2005; 34: 218-222.
- Roden MM, Zaoutis TE et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 634-653.
- Blitzer A, Lawson W et al. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope.* 1998; 90: 635-648.
- Terk MR et al. MR Imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathologic correlation. *Magn Reson Imaging.* 1992; 10: 81-87.
- Greenberg RN, Scott LJ et al. Zygomycosis: emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis.* 2004; 17: 517-525.

8. Bengel D, Susa M et al. Early diagnosis of rhinocerebral mucormycosis by cerebrospinal fluid analysis and determination of 16S rRNA gene sequence. Eur J Neurol. 2007; 14: 1067-1070.
9. Antoniadou A. Outbreaks of zygomycosis in hospitals. Clin Microbiol Infect. 2009; 15 (Suppl 5): 55-59.
10. Abzug M et al. Interferon-gamma and colony-stimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 769-773.
11. Kok J, Gilroy N et al. Early use of posaconazole in the successful treatment of rhino-orbital mucormycosis caused by Rhizopus oryzae. J Infect. 2007; 55: 33-36.

*Correspondencia:*

**Dra. Lorena Díaz-Carretero**

E-mail: md.diazcarretero@hotmail.com

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)