

Mucormicosis renal aislada

Raúl Carrillo-Esper,^{a*} Sandra Elizondo-Argueta,^b Rosa María Vicuña-González^c y
Esaú Fabián González-Trueba^b

^aServicio de Terapia Intensiva, Hospital Angeles Lomas, ^bFacultad de Medicina, UNAM, y
^cServicio de Patología HCSAE, PEMEX, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de julio de 2006

Aceptado: 21 de julio de 2006

RESUMEN

La mucormicosis es una infección causada por hongos de la clase Zygomycetes. Existen varias formas de presentación clínica, siendo las más comunes la rinocerebral y la pulmonar. La mucormicosis renal aislada es un tipo de mucormicosis muy poco frecuente hasta el momento; se han reportado 25 casos en la literatura. Se presenta el caso de una paciente con leucemia aguda que desarrolló mucormicosis renal aislada, y se revisa la literatura.

Palabras clave:

Zygomycetes, mucormicosis renal, inmunodepresión, neutropenia grave, leucemia

SUMMARY

Mucormycosis is an infection caused by a class Zygomycetes fungi. The rhinocerebral and pulmonary are the most common clinical presentations. Renal mucormycosis is a very rare form. To date, only 25 cases have been reported in the literature. We describe the case of a patient with leukemia who developed isolated renal mucormycosis and review the literature.

Key words:

Zygomycetes, renal mucormycosis, immunodepression, severe neutropenia, leukemia

Introducción

La mucormicosis es una infección causada por hongos de la clase *Zygomycetes* que comprenden a la orden de *Mucorales* y *Entomophthorales*. Los *Entomophthorales* producen infecciones subcutáneas y mucocutáneas en pacientes inmunocompetentes. A diferencia de éstos, los hongos del orden de los *Mucorales* son causantes de mucormicosis, afectan fundamentalmente a enfermos inmunocomprometidos y se asocian a una elevada mortalidad. Las especies de la familia de los *Mucorales* que con más frecuencia infectan al ser humano son *Rhizopus*, *Absidia* y *Mucor*.¹⁻⁴

La incidencia de mucormicosis es de 1.7 casos por millón de habitantes. De acuerdo con su presentación clínica y con el involucro anatómico, se divide en 6 categorías clínicas: rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada y mixta. De éstas la más frecuente es la rinocerebral a la que corresponden el 70% de los casos, seguida de la pulmonar.^{1,4}

La mucormicosis renal aislada es un tipo de mucormicosis muy poco frecuente, de la cual, hasta el momento, se han reportado 25 casos en la literatura. Se presenta el caso de una paciente con leucemia aguda que desarrolló mucormicosis renal aislada y se revisa la literatura.^{5,6}

Caso clínico

Una mujer de 44 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L3 recibió tratamiento de inducción a la remisión y presentó una primera recaída a los 5 meses. Se sometió a un nuevo esquema de quimioterapia a base de HIPER C-VAD; desarrolló neutropenia grave (600 leucocitos, 100 neutrófilos totales) y choque séptico secundario a Neumonía por *Candida albicans* por lo que ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Se manejó con reanimación temprana dirigida por metas, vasopresores (vasopresina, norepinefrina), inotrópicos (levosimendán), proteína C activada recombinante, factor estimulante de colonias de granulocitos y caspofungina a dosis de 100 mg/d por 8 días, con lo que presentó mejoría y fue dada de alta al servicio de Medicina Interna.

Una semana después de su egreso, presentó cuadro diarreico grave y distensión abdominal que evolucionó rápidamente a choque séptico por lo que reingresó a la UTI. Se inició protocolo de manejo con base en las recomendaciones de la Campaña para el Incremento de la Supervivencia en Sepsis⁷ y antibioticoterapia con meropenem, teicoplanina y caspofungina, con lo que se estabilizó. Los resultados de la biometría hemática al reingreso fueron: 930 leucocitos y 200 neu-

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Lomas, Vialidad de la Barranca s/n, Col. Villa de Palmas, Huixquilucan, Estado de México, México. Tel.: (52 55) 5246 5156. Correo electrónico: seconcapcmamail@medinet.net.mx.



Figura 1. Tomografía axial computada de abdomen en donde se observa riñón izquierdo aumentado de tamaño, que no concentra el medio de contraste y con múltiples zonas hipodensas.

trófilos. En el examen general de orina resultó con proteinuria, leucocituria, cilindros hialinos y granulados. No se observaron levaduras ni hifas. Los hemocultivos, mielocultivo, urocultivo, coprocultivo y cultivo de secreción bronquial fueron persistentemente negativos. La tomografía axial computada (TAC) de abdomen mostró aumento en el tamaño del riñón izquierdo con dimensiones de $18 \times 9 \times 7$ cm, con pérdida de la relación córtico-medular y de la grasa perirrenal así como múltiples zonas hipodensas (Figura 1) en comparación con la TAC de abdomen de su primer internamiento en la UTI en la cual no se observaron alteraciones a nivel renal (Figura 2).

Con lo anterior se hizo el diagnóstico de absceso renal y se realizó nefrectomía izquierda. El estudio anatomopatológico reportó: riñón con superficie externa cubierta por tejido adiposo amarillo, blanquecino, con áreas hemorrágicas, vena renal dilatada y con aumento de su consistencia con luz ocupada por trombo de material hemático (Figura 3). A nivel



Figura 2. Tomografía axial computada de abdomen en donde se observan riñones que concentran y eliminan de manera adecuada el medio de contraste. Relación córtico-medular conservada.



Figura 3. Pieza quirúrgica de nefrectomía izquierda con zonas abscedadas y necróticas.

histopatológico, se observó necrosis del parénquima renal con infiltrado inflamatorio, entre el que se observaron hifas anchas, no septadas con angulación de 90° características de mucor (Figuras 4 y 5). El diagnóstico fue de pielonefritis mucormicótica aguda abscedada, trombosis de la vena renal (trombo séptico con hifas de mucor) y formación de aneurisma micótico con cambios isquémicos recientes extensos en parénquima renal. Con el diagnóstico de mucormicosis renal se inició búsqueda intencionada de mucor a nivel maxilofacial, digestivo, pulmonar, cerebral y cutáneo los cuales fueron negativos con lo que se llegó al diagnóstico final de mucormicosis renal aislada. Se inició tratamiento combinado con am-

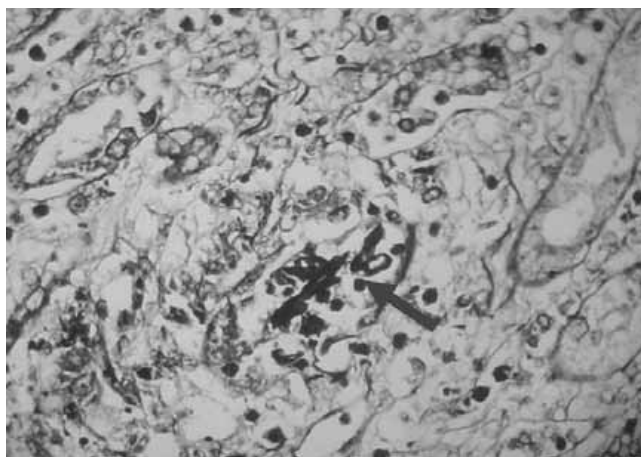


Figura 4. Tinción de Grocott en donde se observa la presencia de hifas pleomórficas, anchas, aseptadas, de paredes delgadas características de mucor. (Flecha)

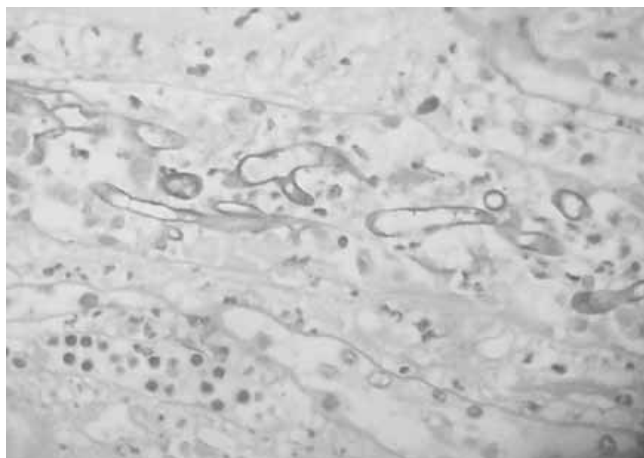


Figura 5. Tinción de PAS en donde se observan hifas pleomórficas, anchas, aseptadas, de paredes delgadas con ramificaciones con angulación en 90° características de mucor. (Flecha)

fotericina B y caspofungina por 12 días con el cual la enferma evolucionó de manera adecuada por lo que fue dada de alta de la UTI.

Discusión

La mucormicosis es una infección micótica oportunista que se presenta en enfermos inmunodeprimidos y, en raras ocasiones, en sujetos previamente sanos. Los factores de riesgo para el desarrollo de ésta incluyen diabetes mellitus (cetoacidosis diabética), leucemia, enfermedades linfoproliferativas, drogadicción, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, insuficiencia hepática, uso de deferoxamina y corticosteroides, multitransfusión y neutropenia grave. La asociación con diabetes incrementa la mortalidad hasta un 61%.^{1,2,3,4,9,10,14}

La mucormicosis renal aislada, no asociada a la forma diseminada, es poco frecuente; cuando se presenta en la forma diseminada se reporta hasta en un 22%. Habitualmente es unilateral y se ha reportado en enfermos que cursan con inmunodepresión secundaria a leucemias, mieloma múltiple, alcoholismo, quimioterapia, infección por virus de inmunodeficiencia humana, quemaduras y trasplantes (renal, hepático y cardíaco). Se publicaron 3 casos de esta entidad en niños previamente sanos sin inmunodepresión asociada. Este fenómeno se ha descrito en dos adultos sanos.^{2,5,17,18}

La fisiopatología de esta infección está relacionada con disfunción granulocítica y ruptura de las barreras de defensa. La diseminación de las hifas del mucor se lleva a cabo por la unión de las esporas a las proteínas de la matriz subendotelial laminina y colágena tipo IV. Las hifas invaden los tejidos circundantes y presentan tropismo por los vasos sanguíneos causando hemorragia, trombosis e infartos. Las multitransfusiones y el uso de la deferoxamina permiten mayor disponibilidad de hierro, el cual actúa como sideroforo (donador de Fe) e incrementa la patogenicidad y el crecimiento del mucor.

Por otro lado, entidades que cursan con acidosis como la cetoacidosis diabética y la sepsis, disminuyen el pH por abajo del pKa de la transferrina lo que favorece el desacople de los iones de Fe y permite su mayor disponibilidad al mucor. En los enfermos inmunodeprimidos, la inhalación de las esporas o el empleo de dispositivos contaminados como catéteres venosos centrales, tubos endotraqueales y abatelenguas son mecanismos frecuentes de infección.^{1,3,4,11}

Las manifestaciones clínicas de la mucormicosis renal aislada son inespecíficas tales como fiebre, dolor abdominal y lumbar y diarrea. En ocasiones durante la exploración se detecta masa palpable. Hay dos casos reportados en los cuales la forma de presentación fue con insuficiencia renal. La duración de los síntomas hasta el diagnóstico se ha descrito de 3 a 30 días. Hay un caso reportado en el que el enfermo presentó sintomatología durante doce meses antes del diagnóstico. En nuestro caso, la paciente presentó fiebre, dolor abdominal y diarrea, pero no se detectó masa palpable a la exploración.^{5,9,12}

Deberá tenerse en mente la posibilidad del diagnóstico clínico de la mucormicosis renal aislada en aquellos pacientes inmunodeprimidos, que cursan con fiebre de origen a determinar, hematuria y crecimiento renal unilateral. En algunos casos, se puede presentar con insuficiencia renal aguda, preferentemente en injerto renal. El aislamiento en cultivo del mucor se presenta únicamente en el 25% de los casos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede ser una modalidad diagnóstica para la detección temprana, pero aún se encuentra en investigación. El diagnóstico definitivo se realiza mediante identificación de hifas en el estudio histopatológico empleando tinciones de hematoxilina-eosina, PAS y sobre todo metenamina de plata, en las que se observan hifas no septadas de longitud entre 10-50 µm en forma de *costilla* con ramificaciones anguladas de 45° a 90°. Otros hallazgos incluyen invasión a las paredes vasculares, trombosis, hemorragia, necrosis tisular y formación de abscesos.^{3,4,6}

La TAC es uno de los estudios fundamentales de diagnóstico. Hay dos patrones de presentación. En el primero o focal, se ven zonas hipodensas referidas como *nefrograma en parches*, estos cambios pueden ser similares a los observados en pacientes con pielonefritis bacteriana. El segundo o forma difusa es la que presentó la enferma y se caracteriza por aumento en el tamaño del riñón con múltiples áreas hipodensas correspondientes a abscesos e infartos, sin evidencia de excreción del medio de contraste; este patrón es semejante al que se presenta en trombosis de la vena renal, oclusión ureteral completa, glomerulonefritis grave y pielonefritis xantogranulomatosa, con lo que debe hacerse diagnóstico diferencial.^{2,5,6,8-10,13}

El tratamiento de la mucormicosis renal aislada se basa en el control de los factores predisponentes, nefrectomía y el uso racional de antimicóticos.^{6,15}

El uso de factor estimulante de granulocitos en forma temprana en pacientes con neutropenia grave ha mostrado disminución de la mortalidad de los enfermos con mucormicosis.^{1,3}

Por la trombosis y la necrosis tisular asociadas a la mucormicosis renal aislada, se modifica de manera significa-

tiva la biodisponibilidad de los antimicóticos en el tejido infectado. Por este motivo, la nefrectomía es parte fundamental del tratamiento y se ha realizado en prácticamente todos los casos publicados; uno de ellos fue bilateral. Como excepción a esta regla, se reportó un caso en el que se realizó un tratamiento exclusivamente medicamentoso sin necesidad de nefrectomía por lo que la decisión de nefrectomía deberá tomarse con extrema cautela y con base en el estado clínico del enfermo.^{1,3,4,21}

En cuanto al uso de antimicóticos, el tratamiento de elección es la amfotericina B preferentemente en sus presentaciones liposomal o coloidal ya que permiten el manejo de dosis más altas con menos efectos colaterales y mayor penetración tisular, lo que resulta en mejor sobrevida. El voriconazol no tiene actividad *in vitro* contra *mucorales*. En estudios *in vitro*, la caspofungina muestra tener mínima actividad contra el mator; sin embargo, hay reportes de casos en los que se utilizó terapia combinada de caspofungina con amfotericina B con buenos resultados por su efecto sinérgico, motivo por el cual se decidió este abordaje terapéutico con la enferma. El nuevo triazol, posaconazol es una opción en el tratamiento que ha demostrado actividad *in vitro* contra especies de *rhizopus*, *mucor* y otros zigomicetos. Su efectividad clínica se ha reportado en casos aislados.^{1,4,15,16,19-21}

Conclusiones

La mucormycosis renal aislada es una enfermedad poco frecuente, que debe ser sospechada en pacientes con factores de riesgo y en la que un diagnóstico temprano junto a un abordaje terapéutico multidisciplinario disminuye la elevada mortalidad asociada a esta entidad.

Referencias

1. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 2005;18:556-569.

2. Rogenes V, Vick S, Pulitzer D, Teichman J. Isolated Renal Mucormycosis. Infect Urol 1998;11:78-83.
3. Brown J. Zygomycosis: an emerging fungal infection. Am J Health Syst Pharm 2005;62:2593-2596.
4. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis; a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. Clin Microbiol Infect 2004;10(Suppl):31-47.
5. Gupta KL, Joshi K, Sud K, Kohli HS, Jha K, Radotra BD, et al. Renal Zygomycosis: an underdiagnosed cause of acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2720-2725.
6. Levy E, Bla MJ. Isolated renal mucormycosis: case report and review. J Am Soc Nephrol 1995;5:2014-2019.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858-873.
8. Keogh CF, Brown J, Phillips P, Cooperberg PL. Renal mucormycosis in an AIDS patient: imaging features and pathologic correlation. AJR 2003;180:1278-1280.
9. Minz M, Sharma A, Kashyap R, Udgiri N, Heer M, Kumar V, et al. Isolated renal allograft arterial mucormycosis; an extremely rare complication. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1034-1035.
10. Carvalhal GF, Machado MG, Pompeo A, Saldanha L, Sabbaga E, Arap S. Mucormycosis presenting as a renal mass in a patient with the Human Immunodeficiency Virus. J Urol 1997;158:2230-2231.
11. Boelaert JR, Locht M, Cutsem JV, Kerrels V, Cantiniaux B, Verdonck A, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. J Clin Invest 1993;91:1979-1986.
12. Navascués RA, Rodríguez C, Vidau P, Herrera J. Mucormycosis renal y fracaso renal agudo. Nefrología 1999;19:564-566.
13. Chug KS, Sakhuja V, Gupta KL. Renal mucormycosis: computerized tomographic findings and their diagnostic significance. Am J Kidney Dis 1993;22:393-397.
14. Ahmad M. Graft mucormycosis in a renal allograft recipient. J Nephrol 2005;18:783-786.
15. Karanth M, Taniere P, Barraclough J, Murria J. A rare presentation of zygomycosis (mucormycosis) and review of the literature. J Clin Pathol 2005;58:879-881.
16. Tobón AM, Arango M, Fernandez D, Restrepo A. Mucormycosis (Zygomycosis) in a transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. Clin Infect Dis 2003;36:1488-1491.
17. Jianhong L, Xianliang H, Xuewu J. Isolated renal mucormycosis in children. J Urol 2004;171:387-388.
18. Verma GR, Lobo DR, Walker R, Bose SM, Gupta KL, et al. Disseminated mucormycosis in healthy adults. J Postgrad Med 1995;41:40-42.
19. Paydas S, Yavuz S, Disel U, Yildirim M, Besen A, Sahin B, et al. Mucormycosis of the tongue in a patient with Acute Lymphoblastic Leukemia: a possible relation with use of a tongue depressor. Am J Med 2003;114:618-620.
20. Serna JH, Wanger A, Dosekun AK. Successful treatment of mucormycosis peritonitis with liposomal amphotericin B in a patient on long-term peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 2003;42:E13.
21. Welk B, House AA, Ralph E, Tweedy E, Luke PP. Successful treatment of primary bilateral renal mucormycosis with bilateral nephrectomy. Urology 2004;64:590.