



# Mucormicosis pulmonar diseminada. Informe de dos casos

Margarita Salazar Flores\*

María Eugenia Vázquez Manríquez‡

Rosa María Rivera Rosales§

Javier Falcón Pulido||

**Palabras clave:** Mucormicosis pulmonar, zigomiceto pulmonar.

**Key words:** Pulmonary mucormycosis, pulmonary zygomycosis.

## RESUMEN

La mucormicosis es causada por hongos de la clase de los Zigomicetos, orden de los Mucorales, es una micosis oportunista. Los factores de riesgo son diabetes mellitus, neoplasias principalmente hematológicas, trasplante de órganos, uso de medicamentos citotóxicos e inmunosupresores. La localización pulmonar ocupa el segundo lugar en frecuencia después de la rinocerebral.

Se informan dos casos: Caso 1. Hombre de 57 años de edad con diabetes mellitus de 10 años de evolución, con neumonía necrotizante, falleció y en la autopsia se encontró el lóbulo superior derecho con extensa necrosis, colonias de bacterias Gram positivas e hifas anchas no septadas que se identificaron como de Mucorales. Caso 2. Hombre de 43 años de edad diabético, cuadro neumónico con opacidad del hemitórax derecho, la gammagrafía ventilatoria-perfusoria mostró destrucción completa del pulmón derecho. Se hizo neumonectomía, el pulmón mostró

lesiones semejantes al caso 1. No recibió tratamiento específico, falleció y en la autopsia no se encontraron lesiones micóticas en el pulmón izquierdo, hubo diseminación a bazo, riñones y tiroides.

## ABSTRACT

Mucormycosis is caused by fungi of the class Zygomycetes, order Mucorales and is an opportunistic infection. Risk factors are diabetes mellitus, malignant neoplasms, mainly of the hematological type, organ transplants, use of cytotoxic and immunosuppressive drugs. After the rhinocerebral, the pulmonary localization is in second place.

Two cases are reported: 1. Male, 57 years old with diabetes mellitus of 10 years evolution necrotizing pneumonia. He died and the autopsy showed extensive haemorrhagic necrosis, Gram positive bacterial colonies and wide non-septate hyphae, identified as mucoral, in the upper right lobe. 2. Male, 43 years old, diabetic, with pneumonia, right hemithorax opacity, perfusory gammagraphy showing complete destruction of the right lung. Pneumonectomy was performed and the lung showed lesions similar to case 1. No specific treatment was given, he died and the autopsy revealed no mycotic lesions in the left lung, however, dissemination to spleen, kidneys and thyroid was observed.

\* Subdirectora de Educación Continua, INER.

‡ Jefe del Servicio de Anatomía Patológica, INER.

§ Médico adscrito al Servicio de Anatomía Patológica, INER.

|| Médico adscrito al Servicio Clínico 4, INER.

## Correspondencia:

Dra. Margarita Salazar Flores. Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502, col. Sección XVI, México, D.F., 14080.

Trabajo recibido: 15-IX-99; Aceptado: 04-IX-2000

## INTRODUCCIÓN

Mucormicosis es un grupo de infecciones graves oportunistas, frecuentemente fatales causadas por hongos de la clase de los Zygomycetes, orden de los Mucorales; el

termino más genérico de zygomicosis es usado algunas veces, ya que otros hongos de la clase *Zygomycetes* (orden de los *Entomophthorales*) pueden causar infecciones subcutáneas no oportunistas; por esto el término más adecuado es el de mucormicosis. La antigua designación de ficomicosis ha sido abandonada. Los Mucorales incluyen hongos saprófitos ubicuos en diversos materiales como suelo, frutas, materias vegetales y pan en descomposición. La enfermedad humana es más asociada al género *Rhizopus*. Presentan micelio con hifas anchas no septadas, que se ramifican en ángulo recto<sup>1-6</sup>.

Los factores predisponentes para adquirir la infección son: Acidosis metabólica, diabetes, cetoacidosis diabética, leucemias, linfomas, terapia con corticoides, citotóxicos, antibióticos, leucopenia, neutropenia, fagocitosis alterada, acidosis inducida por salicilatos, insuficiencia renal, agammaglobulinemia, historia de trasplante de órganos, tumores sólidos, pacientes desnutridos o con quemaduras graves, prematuros, traumatismos y quemaduras<sup>1-9</sup>.

Se han descrito seis síndromes: Rinocerebral, pulmonar, abdominopélvico, cutáneo, diseminado y misceláneos. La mucormicosis pulmonar es la segunda forma más frecuente después de la rinocerebral y representa más del 30% de los casos<sup>4</sup>. La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, el 40% se presenta en edad pediátrica<sup>9</sup>. Fue descrita en 1876, y 100 años después<sup>6</sup>, el pronóstico seguía siendo muy malo (de aproximadamente 70 casos publicados, únicamente seis sobrevivieron).

El cuadro clínico es agudo, fiebre, tos, expectoración variable, en ocasiones hemoptoica, dolor pleurítico y disnea, los pacientes se deterioran rápidamente, cursan con marcadas anormalidades en el intercambio gaseoso y pronto evolucionan hacia la insuficiencia respiratoria; la exploración física puede demostrar consolidación pulmonar<sup>1-7</sup>.

Las imágenes radiológicas más frecuentes representan un espectro que varía desde radiografía normal, absceso pulmonar, neumonía subaguda o crónica, absceso, y rápida neumonía fatal<sup>10,11</sup>. Mc Adams y cols<sup>4</sup>, encontraron consolidación lobar o segmentaria en 15 de 34 pacientes, y multilobar en 6 de 32.

Histológicamente el pulmón muestra invasión de hifas a los vasos sanguíneos, trombosis y necrosis isquémica, con menor frecuencia ocurre invasión bronquial, neumonía, abscesos y neumonitis granulomatosa y la presencia del hongo<sup>4</sup>.

En la literatura mexicana revisada, no encontramos casos publicados de mucormicosis pulmonar, Rangel-Carillo y cols<sup>9</sup> informan dos casos de recién nacidos, con la forma rinocerebral, uno de ellos con diseminación sistémica.

En una revisión de los archivos de biopsias y autopsias del Departamento de Patología del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" en el periodo de 1961 a 1981 se encontraron 14 casos, 4 de la forma rinocerebral y 10 sistémica<sup>12</sup>.

## HISTORIA CLÍNICA

### Caso 1

Hombre de 57 años de edad, diabético desde 10 años antes de su ingreso, controlado con hipoglicemiantes

orales. Cuadro clínico de 20 días de evolución caracterizado por mialgias, artralgias e hipodinamia. Posteriormente, dolor punzante intenso en hemitórax posterior izquierdo, que se incrementaba con los movimientos respiratorios y se irradiaba a tórax anterior, tos en accesos sin predominio de horario con expectoración café, no fétida (200mL en 24h), pérdida de peso de 6kg con diagnóstico de neumonía y derrame pleural; se realizaron dos toracocentesis, obteniendo líquido xantocrómico, se desconocen resultados de exámenes practicados, se inició tratamiento con triple esquema de antibióticos, sin mejoría, por lo que fue trasladado al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Ingresó con temperatura de 38°C, frecuencia respiratoria (FR) de 22 x', presión arterial (PA) 110/90mmHg, con datos de dificultad respiratoria y edema palpebral. Tórax con movimientos izquierdos disminuidos, vibraciones vocales aumentadas, matidez a la percusión y estertores subcrepitantes con escasas sibilancias subescapulares bilaterales.

Los diagnósticos a su ingreso fueron neumonía necrotizante y diabetes mellitus, se inició tratamiento con triple esquema de antibióticos: Clindamicina, amikacina, cefalotina e insulina.

La radiografía de tórax mostró tráquea desviada hacia la derecha, a nivel de esófago había imagen de densidad metálica que corresponde a bario, el volumen pulmonar izquierdo disminuido, patrón mixto alveolar y reticular, con algunas imágenes quísticas que pueden corresponder a neumatoceles, obliteración del ángulo costodiafragmático, prominencia del hilio de la arteria pulmonar derecha, por probable hipertensión pulmonar, se observó catéter en aurícula derecha, campo pulmonar derecho sin alteraciones (Figura 1).

Evolucionó con disnea de reposo, hipoxemia y broncoespasmo. Por incremento en azoados se suspendió amikacina y se inició ciprofloxacina, sin leucocitosis, el número de leucocitos varió de 4,200 a 9,700; descompensación



**Figura 1.** Volumen pulmonar izquierdo disminuido, patrón mixto alveolar y reticular, con algunas imágenes quísticas que pueden corresponder a neumatoceles.



**Figura 2.** El lóbulo superior izquierdo está completamente destruido, se observan múltiples cavidades con amplias zonas de hemorragia y necrosis. Nótese el engrosamiento pleural del pulmón izquierdo más acentuado en el lóbulo superior.

metabólica, las cifras de glicemia variaron de 109 a 738mg, la urea varió de 42 a 73mg, la creatinina de 0.8 a 1.4mg, en expectoración se aisló *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae*, en el examen general de orina había albuminuria de 300 mg/dL, hemoglobinuria (+++ y glucosuria (1,000 mg/dL). En ultrasonido de abdomen se reportó derrame pleural bilateral, líquido de ascitis. Posterior a movilización en cama presentó disnea súbita, hipotensión, diaforesis y paro cardiorrespiratorio irreversible.

**Hallazgos de autopsia:** el lóbulo superior izquierdo (LSI) estaba prácticamente destruido con múltiples cavidades (Figuras 2 y 3) de paredes anfractuosas, con zonas de hemorragia y necrosis muy extensa, al microscopio se observó necrosis extensa, colonias bacterianas Gram positivas y numerosas hifas no septadas gruesas que, con tinciones de ácido peryódico de Schiff (PAS) y Grocott se identificaron como de Mucorales (Figuras 4 y 5), en ocasiones se observaron dentro de los vasos sanguíneos (Figura 6). En nodos linfáticos peritraqueobronquiales se encontraron lesiones semejantes.



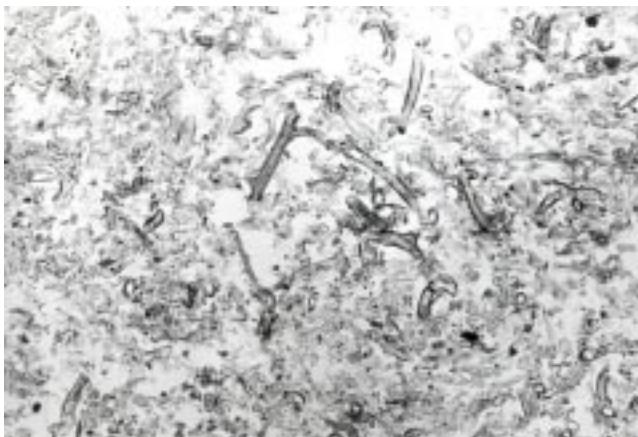
**Figura 3.** Acercamiento de la fotografía anterior, se observa además material fibrinopurulento.

Los diagnósticos finales fueron:

1. *Mucormicosis del LSI con diseminación a nodos linfáticos peritraqueobronquiales, colonias de bacterias Gram positivas en parénquima pulmonar. Datos anatómicos de septicemia.*
2. *Historia clínica de diabetes mellitus de 10 años de evolución: Pielonefritis crónica, vacuolización de los núcleos de hepatocitos, ateroesclerosis generalizada grado III C, cardiomegalia de 450g con hipertrofia biventricular y dilatación de cavidades derechas.*
3. *Datos anatómicos de insuficiencia cardiaca congestiva venosa: ascitis (500mL), esplenomegalia congestiva y hepatomegalia congestiva.*

## Caso 2

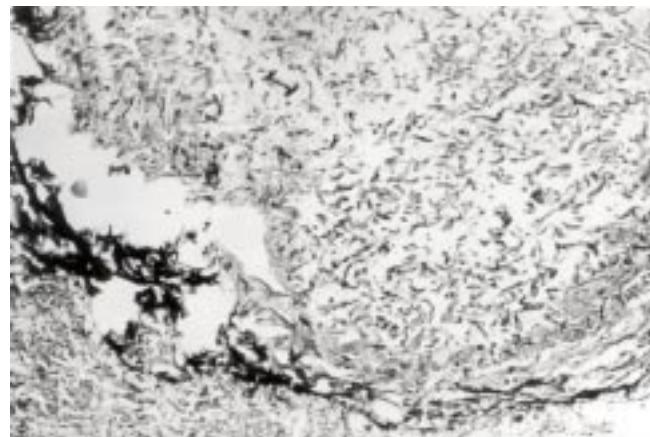
Hombre de 43 años de edad, originario y residente del estado de Morelos con diabetes mellitus diagnosticada tres años antes de su ingreso, controlada con dieta e hipoglicemiantes orales. Ingresó con cuadro de tres meses de evolución, caracterizado los dos primeros por somno-



**Figura 4.** Al microscopio se observan numerosas hifas anchas, no septadas y necrosis extensa.

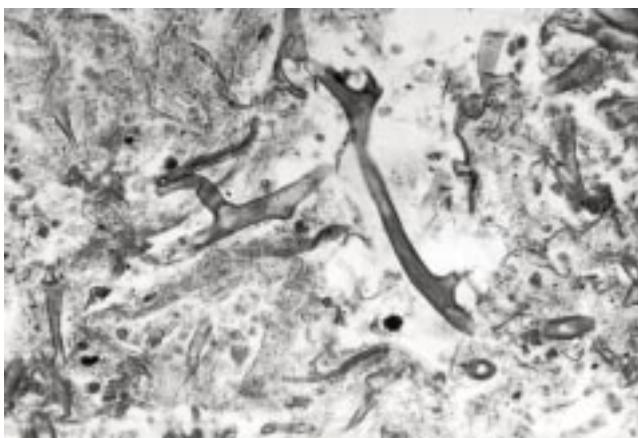
lencia, polidipsia y poliuria. Después del cuadro gripal presentó fiebre, dolor en cara posterior de hemitórax derecho, subescapular, tos con expectoración amarilla (50 a 100mL, en 24h) ocasionalmente hemoptoica. Presentó descompensación de la diabetes, permaneció hospitalizado en su lugar de origen durante 19 días, fue tratado con penicilina, amikacina, cefalotina, aminoglucósidos y cefalosporinas entre otros antibióticos. Por derrame pleural se le colocó sonda endopleural en dos ocasiones.

Al ingresar al INER, presentaba obesidad, PA 120/80; FC de 92 x'; FR 20 x'; con enfisema subcutáneo en cuello, tórax y parte superior del abdomen. En la radiografía de tórax se observó hiperlucidez de tejidos blandos hasta el cuello, neumotórax derecho, opacidad heterogénea del pulmón derecho de predominio basal, patrón mixto de tipo alveolar con broncograma aéreo, engrosamiento pleural y niveles hidroaéreos por probable empiema loculado y neumotórax bilateral (Figura 7). La gammagrafía venti-

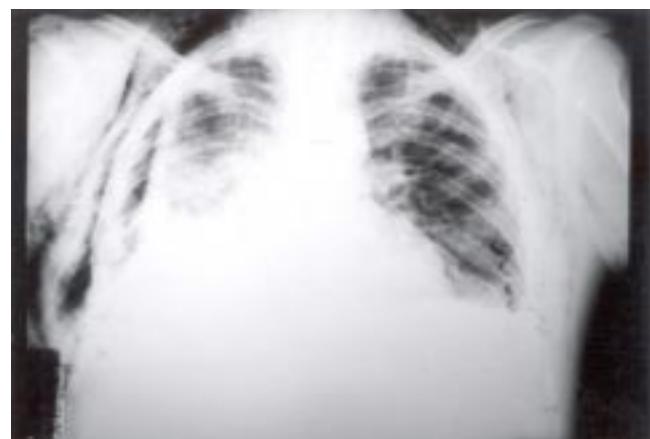


**Figura 6.** En ocasiones las hifas se observaron dentro de los vasos sanguíneos.

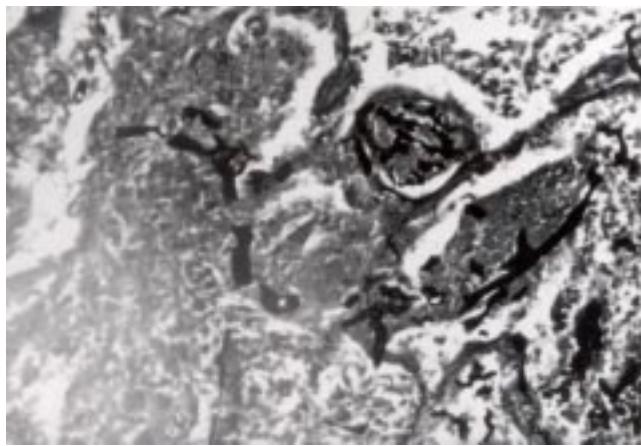
latoria-perfusoria demostró destrucción completa del pulmón derecho. Se le practicó neumonectomía derecha con diagnóstico preoperatorio de neumonía necrotizante, en el posoperatorio inmediato presentó alteración del estado de alerta, hipotensión 80/50mmHg, anúrico, sin respuesta motora al estímulo doloroso, pupilas isocóricas, mióticas, reflejo corneal de lenta respuesta bilateral y déficit motor izquierdo desproporcionado. La tomografía computada de tórax (TAC) demostró una o más lesiones quísticas a nivel del cuerno frontal de ventrículos laterales con relación al brazo anterior de la cápsula interna. Se hizo diagnóstico de infarto cerebral. Durante su estancia las cifras de glucosa en sangre variaron de 108 a 208mg, hubo bandemia sin leucocitosis. Evolucionó con choque séptico y acidosis metabólica y falleció.



**Figura 5.** A mayor aumento y con tinciones de Grocott se hacen más evidentes numerosas hifas no septadas con fondo necrótico, nótense la escasa reacción inflamatoria.



**Figura 7.** Radiografía de tórax del caso 2, donde se aprecian imágenes compatibles con enfisema subcutáneo importante, con opacidad heterogénea del pulmón derecho de predominio basal, patrón mixto de tipo alveolar con broncograma aéreo, engrosamiento pleural y niveles hidroaéreos por probable empiema loculado y neumotórax bilateral.



**Figura 8.** Microfotografía del caso 2, con tinción de Grocott, se aprecian hifas semejantes al caso 1.

En el estudio anatopatológico de la pieza quirúrgica (pulmón derecho) se observaron extensas zonas de necrosis hemorrágicas. En tinciones de Grocott hubo escasas hifas gruesas no septadas, en ocasiones intravasculares, que se identificaron como de Mucorales. Lamentablemente no se hizo el diagnóstico oportunamente sino hasta después de realizada la autopsia, donde se encontró hemotórax derecho de 3,000mL, el pulmón izquierdo no mostró lesiones micóticas; infarto cerebral extenso no reciente, esplenomegalia congestiva (650g) con extensas zonas de necrosis isquémica y presencia de hifas semejantes a las descritas, los riñones de 300 y 250 g derecho e izquierdo respectivamente, ambos mostraron lesiones necróticas extensas y con hifas en su interior (Figura 8), algunas obstruyendo los vasos sanguíneos, también se encontraron hifas en tiroides.

Los diagnósticos finales fueron:

1. *Mucormicosis diseminada en: Pulmón derecho (neumonectomía), bazo, riñones y tiroides*
2. *Datos anatómicos de septicemia*
3. *Hemotórax derecho (3,000mL). (Historia clínica de neumonectomía)*
4. *Historia clínica de diabetes mellitus de tres años de evolución. Infarto cerebral no reciente*

## DISCUSIÓN

La mucormicosis pulmonar puede adquirirse por inhalación o por vía sanguínea, se presenta como neumonía con formación de abscesos, o necrotizante como en nuestros casos, ambos tenían como factor predisponente la diabetes. Mc Adams<sup>4</sup>, señala que de 32 casos de mucormicosis, 12 tenían enfermedades hematológicas, principalmente neoplasias, 15 eran diabéticos, seis de ellos habían recibido trasplante de algún órgano. La diabetes como factor de riesgo varía de 31 al 37%<sup>4,8</sup>.

El cuadro clínico y la radiografía de tórax son muy inespecíficos. En la literatura revisada encontramos dos

casos publicados sin enfermedades predisponentes<sup>13,14</sup>, la presentación clínica y radiológica fue diferente, uno de ellos se presentó como nódulo pulmonar solitario y el otro con lesión histológica granulomatosa.

Cuando un paciente inmunocomprometido desarrolla una lesión pulmonar, debe sospecharse mucormicosis, la presencia del hongo en cultivos del aparato respiratorio en pacientes inmunocomprometidos con evidencia clínica de infección pulmonar es altamente sugestiva, pero no es diagnóstica de mucormicosis pulmonar<sup>1-7</sup>. Los cultivos en especímenes clínicos con mucha frecuencia son negativos<sup>1-6</sup>. Mc Adams<sup>4</sup> demostró que en 17 de 18 casos de mucormicosis pulmonar fueron negativos los cultivos de expectoración o de lavado bronquioloalveolar; el diagnóstico *ante mortem* es muy difícil, aunque puede hacerse por citología en expectoración, punción aspiración con aguja delgada, o lavado bronquioloalveolar. El diagnóstico definitivo requiere demostración histológica de invasión del hongo a los tejidos, los métodos de diagnóstico incluyen: Biopsia pulmonar con aguja delgada y biopsia a cielo abierto<sup>4,15</sup>. La forma endobronquial es muy rara, Kimura y cols<sup>16</sup>, informan un caso con cultivo de expectoración positivo para *Rizopus species*.

El diagnóstico *pre mortem* varía de 44% a 75%<sup>4</sup>. La mortalidad difiere según las series analizadas de 45% a 80%, 65% en pacientes con mucormicosis pulmonar única y 96% para la forma diseminada<sup>8</sup>. La sobrevida es distinta, en pacientes diabéticos 89% y con neoplasias hematológicas 25%<sup>4</sup>. Tedder y cols<sup>8</sup>, publicaron una revisión de 255 casos, 30 diagnosticados y tratados en el Centro Médico de la Universidad de Duke entre 1948 y 1991 y 225 reportados en la literatura; asimismo, compararon el resultado del tratamiento médico y quirúrgico, la mortalidad en pacientes tratados quirúrgicamente fue de 11%, comparada con 68% en pacientes tratados médica mente; las causas de muerte fueron sepsis micótica (42%), insuficiencia respiratoria (27%) y hemoptisis (13%).

Las alteraciones anatopatológicas más frecuentes según Mc Adams<sup>4</sup> son: Hemorragia (17/32), cavitación (16/32), gangrena pulmonar (6/32), microscópicamente se observó invasión vascular (21/32) y traqueobronquial (6/32). En ocho de 32 casos, se practicó autopsia y cuatro mostraron diseminación hematogena, tres a riñón, dos a sistema nervioso central, uno a bazo y uno a piel.

Nuestros dos casos fueron diseminados, el caso 1 a pulmones y ganglios linfáticos peritraqueobronquiales y el caso 2 a pulmones, tiroides, bazo, y riñones. Por lo que respecta al caso 2, éste fue sometido a tratamiento quirúrgico, lamentablemente no recibió tratamiento específico. La causa de muerte en ambos casos fue septicemia y además en el caso 2, hemotórax derecho de 3,000mL. En ninguno se practicaron cultivos ni en vida ni *post mortem*. El diagnóstico definitivo requiere comprobación histológica de invasión tisular<sup>4,15</sup>.

Es importante tener en cuenta las múltiples formas de presentación, porque un diagnóstico temprano y una terapia apropiada mejora la sobrevida de estos pacientes. Mucormicosis pulmonar debe ser incluida en el diagnóstico

co diferencial cuando pacientes con diabetes mellitus, leucemia, linfoma o pacientes inmunocomprometidos se presentan o desarrollan anormalidades pulmonares<sup>10</sup>.

## REFERENCIAS

1. Marty MA, Neafie CD. *Fungal disease*. In: Saldaña JM, editor. *Pathology of pulmonary disease*. Philadelphia: Lippincott, 1994: 484.
2. Sobonya ER. *Fungal disease, including allergic bronchopulmonary aspergillosis*. In: Thurlbeck MW, Churg MA, editors. *Pathology of the lung*. New York: Thieme, 1995: 324.
3. Chandler FW, Watts JC. *Fungal infections*. In: Dail DH, Hammer SP, editors. *Pulmonary pathology*. New York: Springer-Verlag, 1995: 392-395.
4. Mc Adams HP, Rosado de Christenson M, Strollo DC, Patz EF Jr. *Pulmonary mucormycosis: Radiologic findings in 32 cases*. AJR 1997; 168: 1541-1548.
5. Bigby TD, Serota ML, Tierney LM, Matthay MA. *Clinical spectrum of pulmonary mucormycosis*. Chest 1986; 89: 435-439.
6. Murray HW. *Pulmonary mucormycosis: One hundred years latter*. Chest 1977; 72: 1-2.
7. Fan KT, Whitman GJ, Chew FS. *Pulmonary zygomycosis*. AJR 1996; 167: 946.
8. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. *Pulmonary mucormycosis: Results of medical and surgical therapy*. Ann Thorac Surg 1994; 57: 1044-1050.
9. Rangel-Carrillo ML, Alemán-Velázquez P, Lara-Guadarrama P, Rico-Daniel AP, Huesca-Jiménez C. *Mucormicosis en el recién nacido. Presentación de dos casos y revisión de la literatura*. Bol Med Hosp Infan Méx 1982; 39: 820-825.
10. Rubin SA, Chaljub G, Winer-Muram HT, Flicker S. *Pulmonary zygomycosis: a radiographic and clinical spectrum*. J Thorac Imaging 1992; 7: 85-90.
11. RFan KT, Whitman GJ, Chew FS. *Pulmonary zygomycosis*. AJR 1996; 167: 946.
12. Del Real-Mora O, Quezada-Zamora J, Abud-Mendoza C, Sada-Díaz E, Ponce de León S, Ruiz-Palacios G. *Mucormicosis. Informe de 14 casos*. Rev Invest Clin 1983; 35: 237-240.
13. Matsushima T, Soejima R, Nakashima T. *Solitary pulmonary nodule caused by phycomycosis in a patient without obvious predisposing factors*. Thorax 1980; 35: 877-878.
14. Majid AA, Yii NW. *Granulomatous pulmonary zygomycosis in a patient without underlying illness: Computed tomographic appearances and treatment by pneumonectomy*. Chest 1991; 100: 560-561.
15. Benbow EW, Stoddart RW. *Sistemic zygomycosis*. Postgrad Med J 1986; 62: 985-996.
16. Kimura M, Schnadig VJ, McGinnis MR. *Chlamydoconidia formation in zygomycosis due to Rhizopus species*. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 1120-1122.