

Espinosa Sotero, María del Carmen*
Almonte Dorantes, Alan Elías*
Juárez Jaramillo, Cynthia Arely*
Reyes Gómez, Ulises**
De Lara Huerta, Jesús***
Quero Hernández, Armando***

Entomoftromicosis rinocerebral por *Conidiobolus incongruus* en una paciente inmunocompetente

Rhino-orbitocerebral zygomycosis caused by *Conidiobolus incongruus* in an immunocompetent patient

Fecha de aceptación: febrero 2020

Resumen

INTRODUCCIÓN. La entomoftromicosis rinocerebral es una micosis caracterizada clínicamente por una afección en los tejidos subcutáneos faciales, con capacidad para invadir los tejidos más profundos, sin embargo, el modo de presentación y gravedad dependen del agente etiológico.

OBJETIVO. Reportar el caso de una escolar inmunocompetente con entomoftromicosis rinocerebral por *Conidiobolus incongruus*.

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Paciente femenina de 9 años de edad, residente de la Ciudad de México, con el antecedente de natación en aguas termales. Su padecimiento comenzó con crisis convulsivas crónicas a nivel del miembro pélvico derecho. El curso clínico inició con tres a cuatro eventos convulsivos al día hasta 15-20 crisis convulsivas con las mismas características. Se realizó resonancia magnética que reportó edema cerebral y engrosamiento leptomeníngeo, así como proceso infeccioso sinusal y mastoideo. Se decidió la toma de biopsia y cultivo y los resultados correspondieron a *C. incongruus*. Se empezó tratamiento con anfotericina liposomal e itraconazol, se obtuvo mejoría clínica y recuperación parcial de sus funciones.

DISCUSIÓN. La entomoftromicosis rinocerebral por *C. incongruus* es una micosis subcutánea infrecuente y muy rara en pacientes pediátricos. A pesar de que el hongo expresa baja virulencia en los humanos, se presenta en personas inmunocompetentes. La rareza del agente etiológico y su invasividad hace difícil la elaboración de estudios para poder establecer un tratamiento eficaz.

Palabras clave: rinoentomoftromicosis, conidiobolomicosis mucocutánea, *C. incongruus*, inmunocompetente, *Sprendore-Hoeppli*.

Abstract

INTRODUCTION. The rhinocerebral entomophthoromycosis is clinically characterized by affection in facial subcutaneous tissues, with capacity of invasiveness to deeper tissues, however, its presentation and severity depends of etiological agent.

DESCRIPTION OF THE CASE. A 9-year-old female patient, resident of Mexico City with a history of swimming in thermal waters. She begins with right pelvic member clonic seizures with three to four convulsive events per day, increasing in the following days up to 15-20 convulsive seizures. Magnetic resonance imaging reported cerebral edema and leptomeningeal thickening, as well as infectious sinus and mastoid processes. The biopsy and culture was decided and the results correspond to *Conidiobolus incongruus*. Treatment was started with liposomal amphotericin and itraconazole, with clinical improvement and partial recovery of their functions.

CONCLUSIONS. Rhinocerebral entomophthoromycosis due to *C. incongruus* is an infrequent subcutaneous mycosis and very rare in a pediatric patient. Although the fungus expresses low virulence for humans, it occurs in immunocompetent people. The rarity of the etiological agent and its invasiveness make it difficult to elaborate studies in order to establish an effective treatment.

Keywords: rhino-orbitocerebral zygomycosis, mucocutaneous conidiobolomycosis, *C. incongruus*, immunocompetent, *Sprendore-Hoeppli*.

*Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México

**Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

***Jefe del Servicio de Infectología, Hospital Infantil de Torreón de la Universidad Autónoma de Coahuila

Correspondencia:

Dr. Ulises Reyes Gómez

Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael. Anáhuac

460, Barrio de Tequisquiapan. C.P. 78250, San Luis Potosí, México.

Dra. María del Carmen Espinosa Sotero

Servicio de Infectología Pediátrica

Hospital General de México Dr. Balmis núm. 148, Col. Doctores. C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Dirección electrónica: reyes_gu@yahoo.com, carmenespinosa6@hotmail.com

Celular: 55 2888 6847

Introducción

La rinoentomofotoromicosis, también llamada conidiobolomicosis mucocutánea, entomofotoromicosis rinofacial, e históricamente denominada "entomophthoromycosis conidiobolae"¹ es una enfermedad infecciosa, crónica y de evolución lenta² que generalmente afecta los tejidos nasales y paranasales, y es ocasionada por *Conidiobolus* spp. De las 27 especies conocidas de *Conidiobolus*, tres son las que afectan a los humanos: *C. coronatus*, *C. incongruus* y *C. lamprauges*, independientemente del sistema inmunológico del huésped.^{3,4} La rinoentomofotoromicosis puede llegar a ser destructiva al grado de causar la extensión intracraneal, lo que daría lugar a una infección rinoorbitocerebral,¹ la cual también se denomina zigomicosis rinocerebral. La enfermedad ocurre sobre todo en adultos jóvenes,⁴ y raramente se presenta en edad pediátrica. *C. coronatus* es el organismo que con mayor frecuencia se encuentra en esta forma de entomofotoromicosis, por lo que cuando se aísla *C. incongruus* lo hace aún más particular y distintivo. El objetivo de este trabajo es reportar el caso de una escolar inmunocompetente con entomofotoromicosis rinocerebral por *Conidiobolus incongruus*.

Caso clínico

Paciente femenina de 9 años de edad, originaria del Estado de México, residente de la Ciudad de México. Tiene antecedente de natación en aguas termales. Comenzó su padecimiento actual con crisis convulsivas clónicas a nivel del miembro pélvico derecho, continuó al miembro torácico ipsilateral, se generalizó de forma secundaria con pérdida del estado de alerta con duración de un minuto a un minuto y medio, acompañado de parestesias y dolor tipo punzante en el hemicuerpo derecho, con periodo postictal caracterizado por somnolencia, de tres a cuatro eventos convulsivos al día, por lo que se inició protocolo de estudio en el hospital con tratamiento a base de valproato de magnesio, con lo que disminuyeron las crisis convulsivas de una a dos por día. Posteriormente presentó entre 15 y 20 crisis convulsivas con las mismas características, de control difícil, por lo que fue llevada a la Clínica de Epilepsia para su valoración.

Se realizó resonancia magnética (RM) que mostró edema cerebral en el lóbulo frontal (figura 1), secundario a estatus epiléptico, flujo lento en el sistema venoso superficial y profundo, probable trombosis venosa secundaria a proceso infeccioso sinusal y mastoideo (figura 2), engrosamiento leptomeníngeo (figura 3) y pérdida de volumen cerebeloso.

Se comenzó tratamiento con meropenem por probable neuroinfección secundaria a proceso infeccioso sinusal y mastoideo, continuó con mala evolución clínica. Se decidió la toma de biopsia en el lóbulo frontal izquierdo y se envió muestra al Servicio de Micología, donde se reportaron filamentos hialinos dicotómicos que correspondieron a *Conidiobolus incongruus* (figura 4). El estudio histopatológico mostró las hifas de *C. incongruus* y se identificaron los fragmentos

de hifas embebidas en material eosinofílico denominado fenómeno de Splendori-Hoepli (figura 5). Se inició tratamiento con anfotericina liposomal durante 21 días y tratamiento secuencial con itraconazol; la paciente presentó mejoría clínica y recuperación parcial de sus funciones.

Figura 1.

Imagen de RM de cráneo en plano axial: secuencia FLAIR, las flechas indican lesión cortical en los lóbulos frontales izquierdo y derecho, con edema adyacente, así como necrosis cortical laminar en lóbulos occipitales

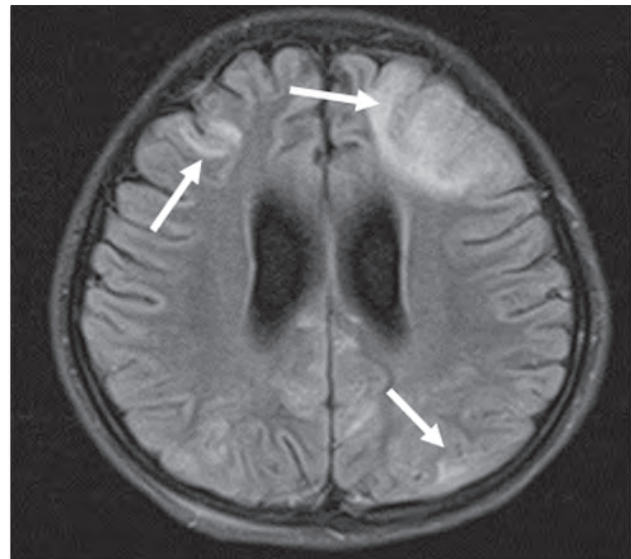


Figura 2.

Imagen de RM de cráneo en plano axial: secuencia T2, en los triángulos blancos se observa un proceso inflamatorio de origen infeccioso en los senos paranasales y mastoideos

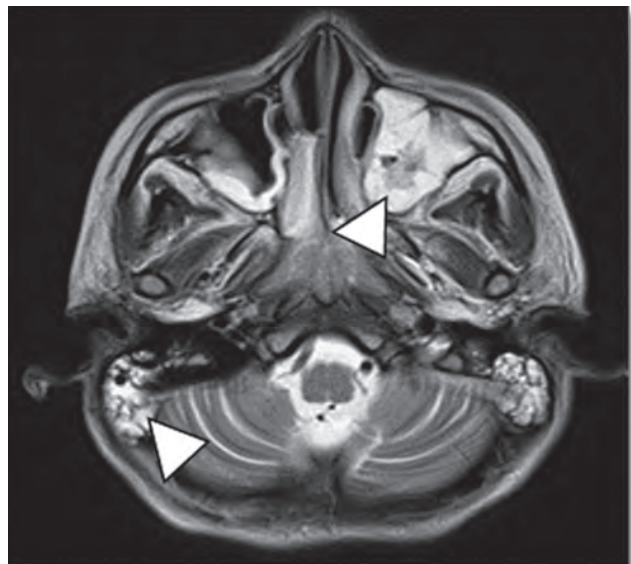


Figura 3.

Imagen de RM de cráneo en plano axial: secuencia T1 con gadolinio, las flechas indican realce leptomeníngeo adyacente a la lesión frontal izquierda relacionada con leptomeningitis

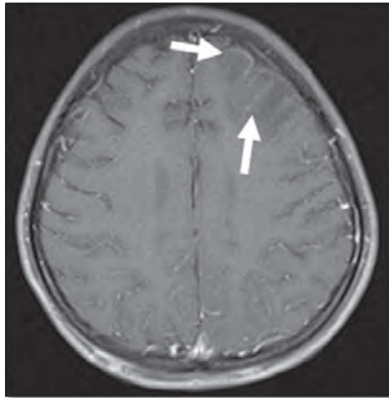


Figura 4.

Estudio micológico: se observan hifas amplias, hialinas con muy pocos tabiques y ramificación en ángulo recto

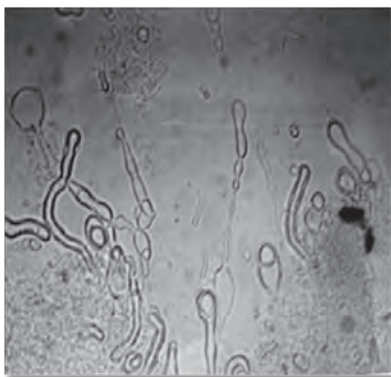
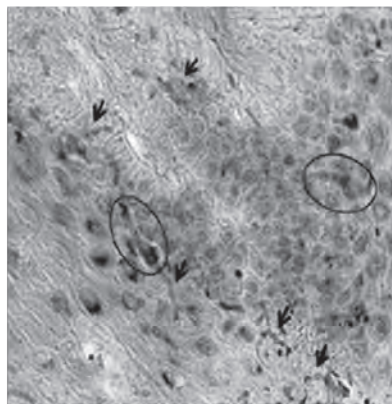


Figura 5.

Estudio histopatológico: las flechas señalan las hifas de *C. incongruus*; en los círculos se identifican los fragmentos de hifas embebidas en material eosinofílico denominado fenómeno de Splendori-Hoepli



Discusión

La epidemiología reportada en la literatura es limitada debido a que la entomofotoromicosis rinocerebral por *C. incongruus* presenta características distintivas que la diferencian de los otros casos informados, entre ellas se encuentran el agente etiológico aislado, la invasividad al encéfalo, el estado inmunológico y la edad del paciente. Anteriormente, por la falta de cultivos se podrían haber confundido las enfermedades invasivas causadas por *B. ranarum*, *C. incongruus* o *C. coronatus* con mucormicosis, sin embargo, el número de casos de infección por *Conidiobolus* spp. es baja, en 1991 sólo se habían reportado 150 casos. La mayoría de la infecciones están limitadas particularmente en selvas de África, incluyendo Nigeria, Congo, Zaire y Camerún, sin embargo, también se han reportado en Asia y en América Latina.

En la actualidad se han catalogado como infecciones emergentes, específicamente en el mundo occidental.^{5,6} Su prevalencia es más alta en las zonas tropicales y subtropicales.⁷ Afecta sobre todo a adultos, en especial a los hombres.⁸ En general se sabe que la incidencia de la zigomicosis invasora en Estados Unidos se estimó en 1.7 casos por millón de habitantes entre 1992 y 1993, lo que suponía unos 500 pacientes por año.⁹

C. incongruus es un hongo ubicuo que pertenece al filo Zygomycota, subfilo entomophthoromycota y orden Entomophthorales.⁹ La mayoría de los miembros de los entomophthorales son patógenos para los insectos, incluso tienen la capacidad de colonizar sus cadáveres, usualmente como esporas en reposo, es por eso que su modo de transmisión se relaciona con picaduras de insectos, implantación de esporas en la tierra o agua contaminada, llevándolos a ser endémicos en lugares tropicales, donde abunda suelo y vegetación en descomposición, se presume que la infección comienza después de la inhalación de esporas.^{10,11} Los hongos que producen conidiobolomicosis son: *C. incongruus*, *C. lamprauges* y *C. coronatus*,³ éste último es el más frecuentemente aislado. La conidiobolomicosis y la basidiobolomicosis están en el grupo de las entomofotoromicosis, que a su vez pertenece a todo un espectro clínico denominado zigomicosis; esto ha llevado a una gran variedad de nombres para referirse a la conidiobolomicosis, como zigomicosis rinocerebral, zigomicosis subcutánea, rinoentomofotoromicosis, entomofotoromicosis o conidiobolomicosis, sin embargo, a pesar de toda esta gran variedad de nombres, la conidiobolomicosis tiene características bien definidas que pueden orientar al clínico a un diagnóstico etiológico mucho más dirigido, y aun así valerse de otras técnicas de laboratorio para poder establecer el diagnóstico etiológico final.^{11,12}

De manera general, la entomofotoromicosis puede manifestarse como una enfermedad local y progresiva a través de la extensión directa a los tejidos vecinos, sin embargo, también puede llegar a una propagación angioinvasiva que afecte al encéfalo (figuras 1-3) y a otros sistemas, con una elevada mortalidad,² aunque la angioinvasividad es rara. Se acepta que la infección debido a entomophthorales ocurra en hospederos inmunocompetentes.²

La conidiobolomicosis afecta principalmente las estructuras mucocutáneas, como la nariz, las mejillas, el labio superior, la mucosa de los senos paranasales y la faringe.

Cuando evoluciona, las lesiones suelen asociarse con edema, eritema duro y difuso sin dolor, que conduce a desfiguración y secuelas con una apariencia nodular o infiltrativa.¹³ Los métodos preferidos de diagnóstico de *C. incongruus* son la biopsia para histopatología y cultivo de tejidos. Las hifas son amplias, distorsionadas, con muy pocos tabiques y muestran una ramificación en ángulo recto, como se observa en la mucormicosis (figura 4).

A diferencia de la mucormicosis, una reacción inmunoalérgica —la reacción de Splendore-Hoepli,¹⁴ un depósito eosinofílico y amorfo de material hialino alrededor del hongo, resultante de la reacción local antígeno-anticuerpo— se puede observar en la entomofororescopiosis (figura 5). Las características de las zigosporas, las papilas puntiagudas prominentes y las conidias descargadas por la fuerza diferencian la especie de *C. incongruus* de *C. coronatus*. Además *C. coronatus* no produce zigosporas y tiene conidios vellosos en reposo.^{15,16}

Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes es el de la mucormicosis, sin embargo, se observan algunas diferencias histológicas —como la reacción de Splendore-Hoepli— y una falta de invasividad y necrosis de los vasos sanguíneos y los nervios (figura 5), no obstante, también se incluye sarcoidosis, rinosporiosis, tumores benignos y malignos de la cavidad nasal como pólipos, linfomas y sarcoma.¹⁷

En cuanto al tratamiento, hay poca información sobre medicamentos y duración del mismo, algunos de ellos son el itraconazol, yoduro de potasio, anfotericina B^{18,19} fluconazol, terbinafina y trimetoprim-sulfametoxazol. En los casos

reportados se inició manejo a base de anfotericina B durante nueve a diez días, sin mejoría y con desenlace fatal. En el mejor de los casos, con la resección quirúrgica de tejidos infectados se ha conseguido alivio temporal. Ningún agente tiene una actividad antifúngica consistente y confiable.²⁰

La entomofotoromicosis rinocerebral por *C. incongruus* es una micosis subcutánea infrecuente, muy rara en pacientes pediátricos. A pesar de que el hongo expresa baja virulencia en los humanos, se presenta en personas inmunocompetentes, se puede adquirir por implantación mediada por insectos, inoculación de tierra o agua contaminada, o incluso por inhalación.

El diagnóstico se basa en las características clínicas, microscopía, cultivo de hongos y examen histopatológico de muestras de biopsias, en donde se debe buscar la reacción de Splendore-Hoepli.

La rareza del agente etiológico y su angioinvasividad al encéfalo hace difícil la elaboración de estudios para poder establecer un tratamiento eficaz.

La presentación de este caso pretende dar un panorama general acerca del espectro clínico de la zigomicosis, y que el estudio de laboratorio y gabinete debe hacerse con mayor frecuencia para poder generar datos epidemiológicos, un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz para mejorar la asistencia sanitaria a las personas que presentan este tipo de micosis.

Conflicto de Interés: Ninguno.

Financiamiento: Ninguno.

Referencias

1. Shaikh, N., Hussain, K.A., Petraitiene, R., Schuetz, A.N. y Walsh, T.J., "Entomophthoromycosis: a neglected tropical mycosis", *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 (8): 688-694.
2. Meis, J.F. y Chakrabarti, A., "Changing epidemiology of an emerging infection: zygomycosis", *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15 (5): 10-14.
3. Ribes, J.A., Vanover-Sams, C.L. y Baker, D.J., "Zygomycetes in human disease", *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13 (2): 236-301.
4. El-Shabrawi, M.H., Arnaout, H., Madkour, L. y Kamal, N.M., "Entomophthoromycosis: a challenging emerging disease", *Mycoses*, 2014, 57 (3): 132-137.
5. Mantadakis, E. y Samonis, G., "Clinical presentation of zygomycosis", *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15 (5): 15-20.
6. Queiroz, T.F., Fahal, A.H., Falci, D.R., Cáceres, D.H., Chiller, T. y Pasqualotto, A.C., "Neglected endemic mycoses", *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (11): e367-377.
7. Kwon-Chung, K.J., "Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives", *Clin Infect Dis*, 2012, 54 (1): S8-S15.
8. Hernández, M.J., Landaeta, W., Salazar, B.N., Vargas, J. y Rodríguez, M.A.J., "Subcutaneous zygomycosis due to *Conidiobolus incongruus*", *Int J Infect Dis*, 2007, 11 (5): 468-470.
9. Torres, N.M., Guinea, P.J. y Muñoz, B.E., "Zigomicetos y zigomicosis en la era de las nuevas terapias antifúngicas", *Rev Esp Quimioterap*, 2007, 20 (4): 375-386.
10. Schell, W.A., "Histopathology of fungal rhinosinusitis", *Otolaryngol Clin North Am*, 2000, 33 (2): 251-276.
11. Richardson, M., "The ecology of the zygomycetes and its impact on environmental exposure", *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15 (5): 2-9.
12. Arenas, R., Moreno, C.G. y Welsh, O., "Classification of subcutaneous and systemic mycoses", *Clin Dermatol*, 2012, 30 (4): 369-371.
13. Deepa, J., Aparna, I. y Joy, S.M., "Concurrent infections of *conidiobolus coronatus* with disseminated tuberculosis presenting as bilateral orbital cellulitis", *J Clin Diagn Res*, 2016, 10 (4): ND01-ND02.
14. Mendoza, L., Vilela, R., Voelz, K., Ibrahim, S.A., Voigt, K. y Chan, L.S., "Human fungal pathogens of mucorales and entomophthorales", *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5 (4): a019562.
15. Temple, M.E., Brady, M.T., Koranyi, K.I. y Nahata, M.C., "Periorbital cellulitis secondary to *Conidiobolus incongruus*", *Pharmacotherapy*, 2001, 21 (3): 351-354.
16. Sharma, N.L., Mahajan, V.K. y Singh, P., "Orofacial conidiobolomycosis due to *Conidiobolus incongruus*", *Mycoses*, 2003, 46 (3-4): 137-140.
17. Isa-Isa, R., Arenas, R., Fernández, R.F. e Isa, M., "Rhinofacial conidiobolomycosis (entomophthoromycosis)", *Clin Dermatol*, 2012, 30 (4): 409-412.
18. Walsh, T.J., Groll, A., Hiemenz, J., Fleming, R., Roilides, E.

- y Anaissie, E., "Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens", *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10 (1): 48-66.
19. Twizeyimana, A.E., Pihet, M.C., Ardant, A.M., Zidane, M.A., De Gentile, L. y Saint, J.A., "Conidiobolomycose rhinofaciale avec localisations cervicales, thoraciques et brachiales: à propos d'un cas nigérian", *J Mycologie Méd*, 2014, 24 (1): 48-55.
20. Prabhu, R.M. y Patel, R., "Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment", *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10 (1): 31-47.