Zigomicosis cutánea por *Rhizopus arrhizus* en herida quirúrgica

Carlos Toro[1], Amalia del Palacio[1], Carmen Álvarez[1], José Luis Rodríguez-Peralto[2], Esperanza Carabias[2], Mª Soledad Cuétara[1], Yolanda Carpintero[1] y César Gómez[1]

[1]Servicio de Microbiología y [2]Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Resumen

Presentamos un caso de zigomicosis cutánea causada por *Rhizopus arrhizus* en una herida quirúrgica tras colostomía. La paciente era diabética además de presentar otros factores de riesgo. La zigomicosis se sospechó al aparecer necrosis cutánea de la herida en el contexto clínico adecuado. Se confirmó mediante un estudio combinado histológico y microbiológico. La amplia resección, la administración a altas dosis de anfotericina B y el tratamiento de la patología de base permitieron el control de la infección.

Micelios no tabicados, Infección herida quirúrgica, Cetoacidosis, Zigomicosis, *Rhizopus arrhizus* (*oryzae*)

Cutaneous zygomycosis caused by *Rhizopus arrhizus* in a surgical wound

Summary

We report a case of cutaneous zygomycosis caused by *Rhizopus arrhizus* in a surgical wound following colostomy. The patient was a diabetic and in addition presented others risk factors. Zygomycosis was suspected when a necrotic wound surface appeared in the appropiate clinical setting. Diagnosis was confirmed on a combined histological and microbiological study. Extensive surgical resection, high doses of amphotericin B and treatment of the underlying conditions permitted the control of the infection.

Key words

Aseptate hyphae, Surgical wound infection, Ketoacidosis, Zygomycosis, *Rhizopus arrhizus* (*oryzae*)

La zigomicosis es el nombre que reciben las enfermedades causadas por zigomicetos. Éstos son un grupo de hongos miceliales ubicuos, habitualmente saprofitos que se caracterizan por presentar en los tejidos que afectan hifas anchas y generalmente no tabicadas [1]. Los zigomicetos pertenecen a la clase Zygomycetes que se divide en dos órdenes: Entomophthorales y Mucorales (géneros *Rhizopus, Absidia, Apophysomyces, Mucor* y *Rhizomucor*). Los Mucorales suelen afectar a pacientes con factores predisponentes y habitualmente tienen un curso grave y fulminante [2]. Las diferentes formas de zigomicosis se clasifican según la localización anatómica implicada [3], siendo las más comunes la rinocerebral y pulmonar [4]. Informes recientes señalan que la zigomicosis cutánea ha emergido como una forma importante especialmente en pacientes con trauma local o enfermedades predisponentes [5].

A continuación presentamos un caso de zigomicosis con puerta de entrada cutánea.

Dirección para correspondencia:
Dra. Amalia del Palacio
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Carretera de Andalucía km 5,4,
28041 Madrid, España
Tel.: +34-91 390 8239; Fax: +34-91 390 8358
E-mail: palmatel@h120.es

Aceptado para publicación el 20 de diciembre de 1997

CASO CLÍNICO

Se trataba de una mujer de 54 años, con asma intrínseco corticodependiente y diabetes mellitus insulíndependiente (DMID) desde hacía 3 años. En el seno del tratamiento esteroideo se produjeron frecuentes descompensaciones que motivaron múltiples ingresos hospitalarios. El día 9 de Octubre de 1995 ingresó en nuestro Hospital por descompensación hiperglucémica de su diabetes, debido a una probable infección neumocócica y a su tratamiento corticoideo habitual. Se le instauró terapia con ceftriaxona evolucionando favorablemente, pero una semana después presentó íleo con neumoperitoneo. Se la intervino de urgencia realizándosele sigmoidectomía parcial más intervención de Hartmann por perforación de sigma, que correspondió a una diverticulitis aguda perforada.

El postoperatorio fue tormentoso con evisceración a través de la laparotomía que requirió su cierre; y posterior infección de la herida por flora entérica, que se resolvió con antibioterapia de amplio espectro. Tres días después la paciente empezó con febrícula, que se convirtió en fiebre de 39°C en el plazo de 48 h. La glucemia se mostraba de difícil control presentando cetoacidosis. En este contexto, el 19 de Noviembre la herida mostró un aspecto enrojecido presentando necrosis al día siguiente. Se le practicaron curas mediante necrosectomías sin que drenase pus y con tejido de granulación persistente. Dos días más tarde se realizó una biopsia del borde necrótico de la herida. En el estudio histopatológico se observó necrosis de grasa subcutánea rodeada parcialmente por focos irregulares de teji-

do necrótico, con copiosa infiltración por polinucleares que se extendían a la piel; en el seno del material basófilo o acidófilo y acicular de la necrosis grasa se observaron abundantes hifas de grosor irregular, no septadas y ramificadas compatibles con zigomicosis, observándose invasión de los vasos sanguíneos en el tejido analizado (Figura 1). En el examen directo de la impronta de la

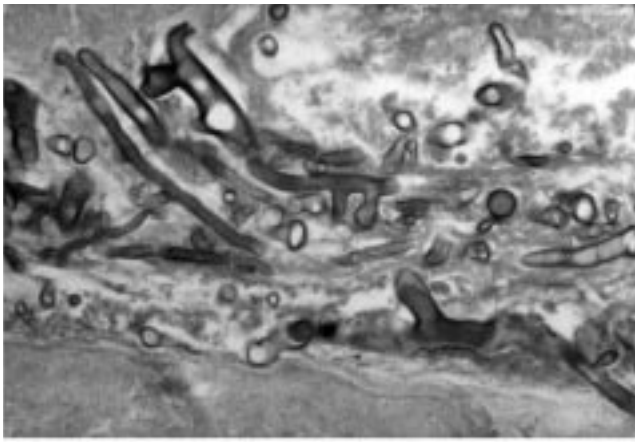

Figura 1. Imagen histológica: hifas no septadas, de contornos y paredes irregulares, que se bifurcan en ángulos variados, compatibles con zigomicosis. Tinción PAS. (X 200).

herida se visualizaron micelios anchos, no septados característicos de zigomicosis (Figura 2); y en los cultivos en medio de agar dextrosado de Sabouraud adicionado con cloranfenicol y en placas de agar sangre se obtuvo crecimiento puro de *Rhizopus arrhizus* (oryzae).

Se instauró tratamiento quirúrgico con amplia resección de todas las zonas necróticas más Friederich de herida, y comenzó tratamiento con anfotericina B en perfusión i.v. a dosis progresivas hasta alcanzar la pauta de 15 mg cada 6 horas. Dicho tratamiento se mantuvo durante 1 mes siendo la dosis total administrada de 1600 mg. La paciente se recuperó satisfactoriamente con buena evolución de la infección fúngica, no volviéndose a aislar *R. arrhizus* de ninguna otra muestra hasta la actualidad (Junio 1996).

DISCUSIÓN

Los zigomicetos son hongos ubicuos de distribución mundial que tienen relativamente poco grado de patogenicidad, salvo cuando existen factores predisponentes siendo la acidosis metabólica el más implicado [6]. Otros factores son la inmunosupresión [7], rotura de barreras, enfermedades crónicas debilitantes, administración de corticoesteroides o antibióticos de amplio espectro [6,8]. El uso de deferroxamina se ha asociado con distintas presentaciones de zigomicosis pero no con la cutánea [5,9].

Cada forma clínica suele asociarse a determinada enfermedad de base o a ciertos factores predisponentes. Así la forma cutánea suele relacionarse con alteración de barreras (cirugía, quemaduras, traumatismos, pinchazos, picaduras de insectos y otros tipos de lesiones cutáneas) [5], que permiten la implantación directa de los esporangios asexuales provenientes del ambiente. A veces tiene un origen nosocomial en forma de epidemias a través de los sistemas de aire acondicionado o de esparadrapos o vendajes contaminados con zigomicetos [10-13]. El hongo saprofito aprovecha el huésped debilitado para

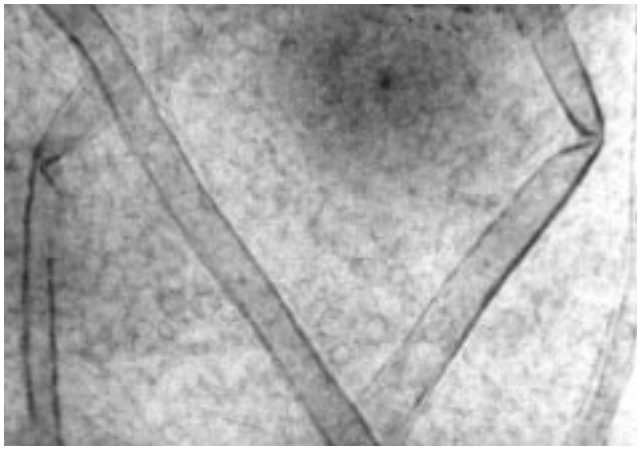

Figura 2. Examen directo: impronta de herida. Visión con hidróxido potásico al 30% (X 400).

producir la enfermedad; pero en contraste con las otras formas clínicas sólo existe enfermedad de base predisponente en un 50% de los pacientes, siendo la más frecuente la diabetes. Si bien del 50% restante la mayoría suele corresponder a politraumatizados, también gravemente enfermos, y tan solo una minoría presentan únicamente factores de riesgo locales [5].

En nuestro caso la paciente presentaba varios factores de riesgo sistémicos (DMID con cetoacidosis, tratamiento con corticoides y terapia previa de antibióticos de amplio espectro) que tras la cirugía permitieron el desarrollo de la enfermedad.

En pacientes con ruptura cutánea como el que presentamos, los agentes más frecuentemente encontrados son *R. arrhizus* y *Rhizopus rhizopodoformis* [2]. Otros implicados son *Saksenaea vasiformi*s [14] y *Mucor hiemalis* [15].

La presentación clínica de la zigomicosis cutánea es variable, sin embargo el signo clave que debe alertar al clínico es la necrosis. Una herida, como la que nosotros presentamos aquí, en cuyo margen aparece una necrosis progresiva, con fiebre y en un paciente con factores de riego, especialmente cetoacidosis diabética, debe orientar hacía zigomicosis [3].

El diagnóstico de la forma cutánea puede ser difícil por su tendencia a invadir los tejidos en profundidad [11]. Es necesario el estudio histológico de la lesión necrótica en el que pueden verse micelios anchos, no tabicados y ramificados invadiendo los tejidos. Aunque los vasos pueden ser invadidos, la afectación no es tan marcada como en la enfermedad rinocerebral [2]. Además es necesario el cultivo para el aislamiento del hongo y su identificación. Un cultivo positivo sin estudio anatomopatológico no implica la existencia de zigomicosis ya que estos hongos son contaminantes habituales de laboratorio.

El tratamiento de la zigomicosis cutánea consiste en el desbridamiento del tejido afecto, la administración de anfotericina B, y tratar de revertir las condiciones predisponentes subyacentes La cirugía debe ser prioritaria y es fundamental la resección amplia de todo el tejido necrótico posible [4]. Nuestra paciente fue tratada con anfotericina B iv sin presentar problemas de toxicidad que con frecuencia obliga a suspender el tratamiento [16]. La aparición de otras formas de vehiculizar la anfotericina B [17, 18] -en liposomas (uni [19] o multilamelar [20])-, en dispersión coloidal [21] o en emulsión en nutrición parenteral (intralipid) [22,23] es menos tóxica y permite la utilización de dosis mayores. La rifampicina ha

demostrado ser sinérgica con la anfotericina B contra *Rhizopus* sp. *in vitro*, pero su eficacia clínica todavía no se ha demostrado [24]. Los actuales azoles tienen poca actividad contra los agentes de zigomicosis [25,26]. El triazol SHC 42427 se ha mostrado tan efectivo como la anfotericina B en ratones infectados por *R. arrhizus* [27].

En el caso aquí descrito no hubo diseminación fúngica a distancia (hematógena) y son relativamente pocos los casos de zigomicosis cutánea descritos en la literatura en que ésta ocurre, siendo lo habitual la extensión por contigüidad. En los casos en que no resulta factible la resección quirúrgica completa por extenderse a regiones vitales, es donde hay más posibilidades de diseminación a distancia teniendo un pronóstico ominoso [5].

Tradicionalmente el pronóstico es malo pero ha mejorado debido al diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado [4]. También influye el estado fisiológico del paciente. Cuando las formas cutáneas asientan en individuos sanos, la evolución es más favorable y el curso clínico es subagudo. En pacientes inmunodeprimidos, diabéticos o con grave enfermedad de base, el curso clínico es fulminante e incluso es posible la extensión por continuidad y la diseminación hematógena a distancia [1].

Parece que el pronóstico de la zigomicosis cutánea es más favorable que el de otras formas clínicas. Adam *et al*. revisando en la literatura 117 casos de la forma cutánea mostraba un índice de mortalidad menor cuando las comparaba con las otras presentaciones, aunque la morbilidad era considerable [5]. Este aparentemente mejor pronóstico ya se había descrito en pacientes exclusivamente pediátricos [28,29]. Nosotros en nuestro hospital y a pesar del número limitado de casos observamos una tendencia similar [30]. Quizás sea debido a que la zigomicosis cutánea tiene más probabilidad de afectar a individuos con factores de riesgo sólo locales, o a que la piel permite realizar un diagnóstico más rápido y un tratamiento más agresivo.

La incidencia de zigomicosis parece haber aumentado, quizás se deba a un mayor número de pacientes con factores predisponentes y al mejor conocimiento de la entidad [4,6,31]. Además parece que la zigomicosis cutánea está empezando a ser más prevalente que las otras formas clínicas [3] y hay series donde la clínica cutánea es la predominante [5].

Bibliografía

1. del Palacio A. Zigomicosis. En: Torres-Rodríguez JM *et al.* (Eds) Micología Médica. Barcelona, Masson, 1993: 315-324.
2. Rippon JW. Zygomicosis. En: Medical Micology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. Philadelphia, WB Saunders, 1988: 681-713.
3. Richardson MD, Shankland GS. *Rhizopus, Rhizomucor, Absidia*, other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses. En: Manual of Clinical Microbiology. Washington, DC. American Society of Microbiology, 1995: 809-824.
4. Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis: a clinicopathologic study of 33 cases. Medicine 1986; 65: 113-123.
5. Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerci G. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infections. Clin Infect Dis 1994; 19: 67-76.
6. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, Edward JE, Segal GP, Winston DJ. Mucormycosis. Ann Intern Med 1980; 93: 93-108.
7. Mostaza JM, Barbado FJ, Fernández *et al.* Cutaneoarticular mucormycosis due to *Cunninghamella bertholletiae* in a patient with AIDS. Rev Infect Dis 1989; 11: 316-318.
8. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds) Principles and practice of infectious diseases. New York, Churchill Livingstone 1995: 2311-2321.
9. Ingram CW, Sennesh J, Cooper JN, Perfet JR. Disseminated zygomicosis: report of four cases and review. Rev Infect Dis 1989; 11: 741-754.
10. Sheldon DL, Johnson WC. Cutaneous mucormycosis: two documented cases of suspected nosocomial cause. JAMA 1979; 241: 1032-1034.
11. Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, Werrman I. Hospital acquired mucormycosis (*Rhizopus rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue: epidemiology, mycology and treatment. N Engl J Med 1978; 299: 1115-1118.
12. St-Germain G, Robert A, Ishak M, Tremblay C, Claveau S. Infection due to *Rhizomocur pusillus*: report of four cases in patients with leukemia and review. Clin Infect Dis 1993; 16: 640-645.
13. del Palacio A, Delgado R, Bernaldo de Quirós JC, Pérez A, Martín Rabadán P. Cinco casos de zigomicosis en un hospital general. Estudio epidemiológico de un posible origen nosocomial. Rev Iber Micol 1987; 4: 135-148.
14. Tanphaichitr VS, Chaiprasert A, Suvatte V, Thasnakorn P. Subcutaneous mucormycosis caused by *Saksenaea vasiformis* in a thalassaemic child: first case report in Thailand. Mycoses 1990; 6: 303-309.
15. Prevoo RLMA, Starink TM, de Haan P. Primary cutaneous mucormycosis in a healthy young girl. J Am Acad Dermatol. 1991; 24: 882-885.
16. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 1990; 12: 308-329.
17. Schmitt HJ. New methods of delivery of amphotericin B. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 2): S501-S506.
18. Meunier F. Alternative modalities of administering amphotericin B: current issues. J Infect 1994; 28: 51-56.
19. Hay RJ. Liposomal amphotericin B, AmBisone. J infect 1994; 28: 35-43.
20. Ralph ED, Barber KR, Grant CWM. Clinical experience with multilamellar liposomal amphotericin B in patients with proven and suspected fungal infections. Scand J Infect Dis 1993; 25: 487-496.
21. Amantea MA, Bowden RA, Forrest A, Working PK, Newman MS, Mamelok RD. Population pharmocokinetics and renal function-sparing effects of amphotericin B colloidal dispersion in patients receiving bone marrow transplants. Antimicrob Agents Chemoter 1995; 39: 2042-2047.
22. Caillot D, Casasnovas O, Solary E *et al.* Efficacy and tolerance of an amphotericin B lipid (intralipid) emulsion in the treatment of candidaemia en neutropenic patients. J Antimicrob Chemoter 1993; 31: 161-169.
23. Caillot D, Chavanet P, Casasnovas O *et al.* Clinical evaluation of a new lipid-based delivery system for intravenous administration of amphotericin B. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 722-725.
24. Christenson JC, Shalit I, Welch DF, Guruswamy A, Marks MI. Synergistic action of amphotericin B and rifampin against *Rhizopus* species. Antimicrob Agents Chemoter 1987; 31: 1775-1778.
25. Vainrub B, Macareno A, Mandel S, Musher DM. Wound zygomycosis (mucormycosis) in otherwise healthy adults. Am J Med 1988; 84: 546-548.
26. Codish SD, Sheridan ID, Monaco AP. Mycotic wound infections. A new challenge for the surgeon. Arch Surg 1978; 114: 831-835.
27. Goldani LZ, Sugar AM. Treatment of murine pulmonary mucormycosis with SHC 42427, a broad spectrum triazole antifungal drug. J Antimicrob Chemoter 1994; 33: 369-372.
28. Arisoy AE, Arisoy ES, Correa-Calderón S, Kaplan SL. *Rhizopus* necrotizing cellulitis in a preterm infant: a case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 1029-1031.
29. Mooney JE, Wanger A. Mucormycosis of the gastrointestinal tract in children: report of a case and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 872-876.
30. González A, del Palacio A, Cuétara MS, Gómez C, Carabias E, Malo Q. Zigomicosis: revisión de 16 casos. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996; 14: 233-239.
31. Anonymous. Mucormycosis. Lancet 1986; 1: 1362-1363.