

Mucormicosis cutánea primaria en un paciente con virus de la inmunodeficiencia humana

Adriana Pérez-Uribe¹, Dora Molina de Soschin², Roberto Arenas² y Miguel Reyes³

¹Departamento de Dermatología, ²Sección de Micología y ³Departamento de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González SS, Tlalpan, México D.F.

Resumen La mucormicosis cutánea primaria es una infección micótica rara que se asocia a estados de inmunosupresión. Presentamos el caso de una mujer de 34 años de edad con infección por VIH que desarrolló una mucormicosis cutánea primaria necrótica relacionada con el uso de catéter intravenoso. El tratamiento se realizó con anfotericina B y desbridación quirúrgica.

Palabras clave Mucormicosis, Mucormicosis cutánea, Sida, VIH

Primary cutaneous mucormycosis. Report of a case in a HIV patient

Summary Primary cutaneous mucormycosis is an unusual mycotic infection associated to immunosuppression. We present a 34 year-old woman with HIV infection with a necrotic primary mucormycosis of the skin associated to a venous catheter. She was treated with amphotericin B and surgical debridement.

Key words Mucormycosis, Cutaneous mucormycosis, AIDS, HIV

La mucormicosis cutánea primaria es un padecimiento poco frecuente que se ha asociado a estados de inmunosupresión. Son factores de riesgo para mucormicosis rinocerebral: la diabetes mellitus, especialmente cuando se complica con acidosis, la neutropenia, el uso de drogas intravenosas, de esteroides sistémicos, la quimioterapia o el uso de deferoxamina en pacientes bajo diálisis por insuficiencia renal [3].

Estas infecciones son causadas por hongos del orden de los mucorales y familia *Mucoraceae*. Los géneros más frecuentes son: *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia* y *Rhizomucor* [4], aunque también pueden ser causadas por otros géneros como *Cunninghamella*. *Rhizopus* sp es el agente etiológico más común de mucormicosis en humanos [21].

La mucormicosis se presenta en cinco localizaciones: tracto sinusal, pulmones, sistema gastrointestinal, sistema nervioso central y piel. La forma rinocerebral es la más común, mientras que la forma cutánea es relativamente rara. La evolución de la mucormicosis es de progresión rápida y la mortalidad es muy elevada. El diagnóstico

es difícil, debido a que en ocasiones no se puede aislar al hongo; el examen histopatológico es de gran utilidad, donde se pueden observar filamentos cenocíticos.

Presentamos un caso de mucormicosis cutánea primaria, en un paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en el cual la evolución fue favorable posterior al tratamiento quirúrgico y al uso de anfotericina B.

Caso clínico

Paciente femenino de 34 años, originaria del Estado de Veracruz y residente del Estado de México, quien es referida de un hospital regional por presentar neumonía intersticial que no había respondido al tratamiento con amikacina y cefotaxima, y quien previamente había presentado un cuadro de deshidratación aguda secundaria a síndrome diarreico de tres meses de evolución. Ingresó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Por los cuadros clínicos anteriores y el antecedente de un año de evolución de astenia, adinamia y pérdida de peso, ingresó con los diagnósticos de neumonía por *Pneumocystis carinii*, candidosis oral y probable infección por VIH.

Sus exámenes de laboratorio iniciales mostraron: leucocitos 9.200/mm³, neutrófilos 92,7%, linfocitos 4,8%, monocitos 0,6%; hemoglobina 11,1 g/dl, plaquetas 202.000/ml, citometría de flujo: linfocitos T CD3 88/mm³, linfocitos CD4 14/mm³, linfocitos CD8 74/mm³, relación CD4/CD8 0,17 (Normales: 1-1,5); ELISA y Western-blotting positivos para VIH. La cifra de glucosa sérica se encontró dentro de la normalidad.

La paciente respondió favorablemente al tratamiento con ceftriaxona, metilprednisolona, trimetoprim-

Dirección para correspondencia:

Dr. Roberto Arenas
Sección de Micología
Hospital General Dr. Manuel Gea González SS
Tlalpan 4800
México, D.F. 14000

Aceptado para publicación el 19 de abril de 2005

sulfametoxazol, ranitidina, paracetamol y nistatina. Durante su hospitalización desarrolló en el antebrazo derecho, correspondiendo a la zona de venopunción fijada con cinta adhesiva, una úlcera de 8 por 7 cm, asintomática, tórvida, irregular de bordes policíclicos e hipertróficos, cubierta por una escara necrótica (Figura 1 a y b) que al ser desbridada dejaba ver un fondo irregular con exudado seropurulento (Figura 2). Los cultivos bacterianos fueron positivos para *Klebsiella* sp. Con el diagnóstico de fascitis necrosante se inició tratamiento con antibióticos parenterales (ceftazidima y amikacina), sin presentar mejoría.



Figura 1. Mucormicosis cutánea primaria con necrosis.

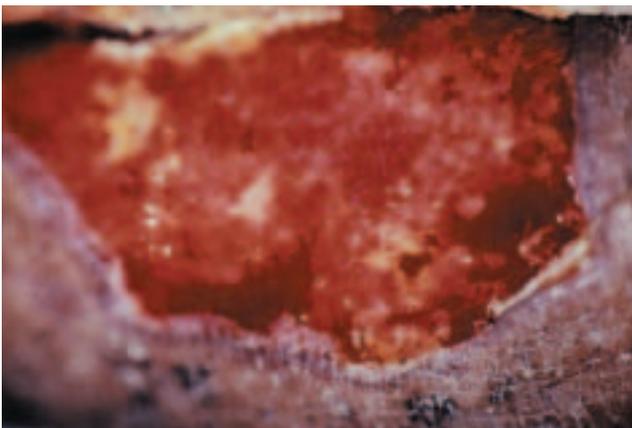


Figura 2. Aspecto de la lesión después de realizar la desbridación quirúrgica.

Una semana posterior a su ingreso en el INER, se consultó al departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Ante la posibilidad diagnóstica de mucormicosis se tomó muestra de la lesión necrótica para examen micológico directo y cultivo. El primero de ellos mostró filamentos cenocíticos, compatibles con zigomicetos (Figura 3); los cultivos en agar glucosado de Sabouraud fueron negativos. Posteriormente se realizó biopsia, en la que se observó una reacción granulomatosa ulcerada con escasas estructuras compatibles con mucorales (Figuras 4 y 5).



Figura 3. Hifas cenocíticas en el examen directo (Negro de clorazol, x1.000).

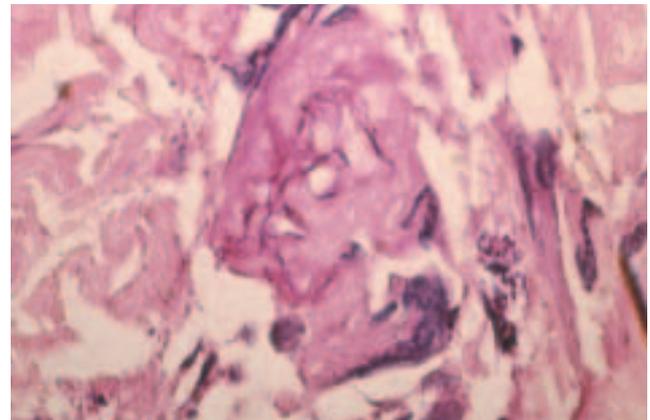


Figura 4. Estudio histopatológico que muestra infiltrado inflamatorio granulomatoso (Hematoxilina-eosina, x400).

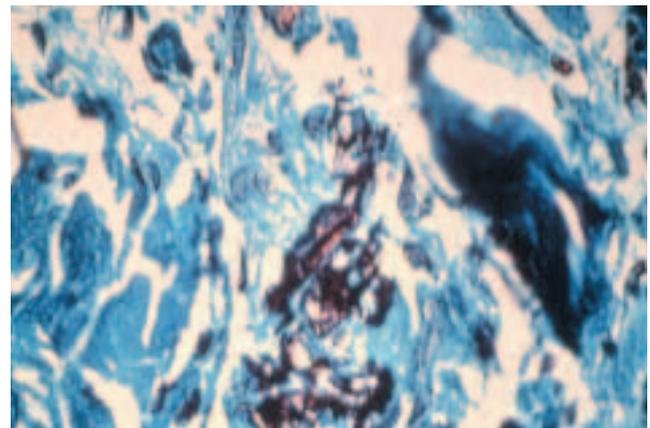


Figura 5. Estudio histopatológico en el que se observa la presencia de hifas gruesas (Gomori-Grocott, x400).

Se inició tratamiento con anfotericina B y una semana después fue referida al departamento de cirugía del mismo hospital para desbridación quirúrgica y continuación del mismo tratamiento médico, al cual se agregó isoniacida 300 mg/día. Una vez realizada la desbridación, la paciente regresó al INER en donde se interrumpió el tratamiento con anfotericina B luego de una dosis acumulada de 895 mg. Durante este periodo la paciente presentó hipokalemia severa con K^+ 1,8 mEq, Hb 5 g/dl; se transfundió y, ya en mejores condiciones, fue dada de alta con datos de laboratorio finales de: leucocitos $3.200/mm^3$, neutrófilos 66%, linfocitos 12%, hemoglobina 12 g/dl, hematocrito 31%, plaquetas 90.000/ml. Se mantuvo el tratamiento con trimetoprim-sulfometoxazol, antiinflamatorios no esteroideos y cloruro de potasio durante una semana.

La paciente fue vista en tres ocasiones en la consulta de infectología del INER por una infección urinaria, para lo cual recibió gentamicina. Durante el mes de diciembre de 2001 recibió terapia antirretroviral altamente activa (HAART) con estavudina, indinavir y DDI con lo cual presentó mejoría; sin embargo, en el Estado de Veracruz, donde reside, no existe plan de este tratamiento por el Sector Salud.

El diagnóstico final fue de infección por VIH/sida estadio III C en etapa terminal y mucormicosis cutánea primaria.

Cuatro meses después del tratamiento quirúrgico y anfotericina B, se encontró aparentemente sin evidencia de mucormicosis cutánea.

Discusión

La mucormicosis es una infección grave observada comúnmente en pacientes diabéticos con cetoacidosis. Ha emergido recientemente como una infección que ocurre en pacientes inmunosuprimidos, como pacientes con trasplante de órganos o asociado al síndrome de inmunodeficiencia humana. La especie *Rhizopus* es la más frecuente, pero existe una larga lista del orden de los Mucorales que pueden afectar a los humanos. Estos patógenos son comúnmente aislados de fuentes ambientales, pero rara vez producen infección en presencia de inmunidad normal [4,21].

Presentamos un caso de una forma cutánea primitiva, que en nuestro medio es excepcional. Las formas cutáneas constituyen poco menos del 10% de los casos [21] y se desarrollan generalmente en sitios de ruptura de la integridad de la piel, como resultado de cirugía, quemaduras, sitio de línea intravenosa, piquetes de insecto, accidentes en la vía pública o biopsia e inyecciones subcutáneas o intramusculares. También se reportó hace más de tres décadas un notable número de casos asociados al uso de cinta adhesiva (elastoplast), lo que sugirió que los cambios frecuentes de estos adhesivos es una forma de disrupción de la barrera epitelial que puede contribuir al desarrollo de la infección [6,19]; sin embargo, a pesar de la incriminación de los apósitos en especial el esparadrappo, jamás se ha aportado la prueba del cultivo [10]. Los mecanismos inmunopatológicos son complejos y no están totalmente dilucidados, sin embargo, se sabe que es preponderante la integridad de la barrera cutánea y de la función de granulocitos para evitar la infección. En el 70% de los casos se encuentra el antecedente de lesión cutánea, el 94% en pacientes jóvenes que han tenido algún accidente y en el 18% se ha encontrado la infección por Mucorales después de una intervención quirúrgica [10].

Se reconocen dos formas de mucormicosis cutánea: la forma cutánea primaria, con una puerta de entrada exclusivamente cutánea localizada; y la mucormicosis cutánea secundaria, debida a localizaciones metastásicas

de una mucormicosis primaria (rinocerebral, pulmonar o gastrointestinal). Se han reportado 72 casos de mucormicosis cutánea primaria entre 1989 y 1999 (ver detalle en referencia [10]). El diagnóstico no siempre es fácil debido a que no existen lesiones cutáneas específicas, sin embargo el aspecto necrótico está presente en el 65% de los casos y es un elemento clínico evocador; las lesiones son a menudo dolorosas y se pueden presentar como úlceras o nódulos. Nuestro caso presentó una lesión típica necrótica, en un sitio de venopunción y cercana a una zona con esparadrappo.

La mucormicosis cutánea primaria ha sido dividida en: superficial, nodular y gangrenosa. El tipo superficial es usualmente poco sintomático y tiene la apariencia de una úlcera que no sana. El tipo gangrenoso demuestra una progresión fulminante con extensión hacia tejidos profundos como tejido celular subcutáneo o fascia. Otras formas descritas incluyen púrpura, induración y ulceración con formación de escara. Generalmente existen, en la periferia de las lesiones cutáneas, áreas de celulitis intensamente dolorosas a la palpación, aunque algunas zonas pueden ser insensibles debido a la necrosis. También se han reportado nódulos subcutáneos de evolución crónica aún en personas sanas que viven en los trópicos o, de forma rara, como resultado de diseminación en pacientes debilitados [8,17]. Cuando las lesiones se localizan en la cabeza y el cuello tiene un peor pronóstico que si se trata de infecciones localizadas en las extremidades [1,21]. En nuestro caso la lesión se confundió originalmente con una fascitis necrosante, pues este es el primer caso de mucormicosis en sida que observamos en México y se trata de una forma cutánea que se observa muy ocasionalmente [2].

Las cigomicosis en pacientes infectados con el VIH son raras, se han comunicado pocas infecciones en diferentes localizaciones anatómicas. La incidencia de infecciones fúngicas esta determinada por la interacción entre factores epidémicos y el grado de inmunosupresión [11]. Entre los factores predisponentes en este tipo de pacientes se ha encontrado historia de uso de drogas intravenosas, factor que también se ha relacionado con el desarrollo de mucormicosis rinocerebral [17,20]. La causa de ésta asociación no se conoce, se ha propuesto que la inyección incidental de carbono coloidal o hierro es la causa, ya que estas sustancias aumentan la patogenicidad del hongo. En la inmunosupresión inducida por VIH, las células principalmente afectadas son los linfocitos T cooperadores y parece que la disfunción linfocitaria no predispone a cigomicosis, ya que se considera más bien que los neutrófilos son la principal fuente de respuesta del huésped contra estas infecciones micóticas. El riesgo para desarrollar cigomicosis parece involucrar dos procesos principales: falla para eliminar y suprimir la proliferación de esporas y falla para matar hifas. En el huésped normal los macrófagos previenen la iniciación de la infección por medio de la fagocitosis y procesos oxidativos para matar a las esporas. Si la función de los macrófagos está deteriorada, estas células pueden fallar en la eliminación de esporas permitiendo su transformación en hifas, las cuales causan invasión y destrucción tisular. Los neutrófilos son la principal defensa del huésped contra los cigomicetos y las deficiencias funcionales o numéricas de macrófagos tisulares, neutrófilos y monocitos puede resultar en una enfermedad invasiva [7,12].

La noción de terreno inmunocomprometido para el desarrollo de mucormicosis cutánea se encuentra en 67% y las causas más frecuentes de inmunodepresión han sido la diabetes y las hemopatías, con o sin injerto de médula ósea; se han informado cinco casos en trasplantes cardiacos o hepáticos. Los pacientes infectados con VIH representan el 16% [10]. El papel de la inmunodepresión esta

probado por la constatación de que la co-infección VIH-mucorales sobreviene efectivamente en pacientes que presentan episodios de neutropenia y una tasa baja de linfocitos CD4 [9,15,17]. La asociación de lesión cutánea e inmunodepresión se encuentra en el 38% de los casos y sólo en cuatro casos la mucormicosis cutánea primaria se ha encontrado sin traumatismo e inmunodepresión [1,8,10].

El diagnóstico de mucormicosis cutánea primaria descansa en el estudio micológico y la biopsia (Tabla 1). El cultivo sirve para precisar la especie, sin embargo no siempre es positivo, seguramente por insuficiente material para el estudio. En la biopsia hay un granuloma y se pueden invadir los vasos. En las formas de mucormicosis cutánea primaria el agente más frecuente es *Rhizopus* seguido de *Mucor*.

Tabla 1. Características histopatológicas y morfológicas de los cigomicetos en secciones tisulares.

Elementos fúngicos	Hifas
Anchura	15-20µm
Septos	Ausentes
Paredes	Irregulares
Ramificaciones	Frecuentemente perpendiculares
Blastoconidios	Ausentes
Esporulación	Ausente
Angio-invasión	Presente

El tratamiento es difícil y mal codificado, no hay un consenso sobre la administración del antifúngico. Se usa frecuentemente anfotericina B intravenosa y exéresis quirúrgica, con tasa de curación de 68,6%. La anfotericina B es el fármaco de elección para el tratamiento de la cigomicosis. La duración del tratamiento no se ha definido, pero

se recomienda prolongar el tratamiento hasta la resolución de los síntomas, la dosis total adecuada también es desconocida, aunque se recomienda 1 a 1,5 mg/kg/día, llegando a una dosis acumulada de 2 a 4 g. Las fórmulas lipídicas de la anfotericina B (dispersión coloidal, complejo lipídico y liposomal) han sido utilizadas y en general fueron asociadas con evolución exitosa de la enfermedad [14]. La anfotericina B también se ha utilizado en forma tópica en combinación con la administración intravenosa [4]. Otros tratamientos utilizados son itraconazol, ketoconazol y fluconazol [14,19]. Con tratamiento exclusivamente médico se han encontrado una tasa de curación de 81%, pero este resultado es sesgado, pues seguramente se trata de lesiones tempranas sin necrosis. También se ha empleado la asociación de otras modalidades de tratamiento, como la oxigenación hiperbárica y el interferón-g. La necrosis dificulta la distribución local del antifúngico. Los nuevos azoles, como posaconazol y voriconazol parece que no aumentan las tasas de curación [6] y no hay estudios que muestren la utilidad de terbinafina [16]. La tasa de mortalidad en 72 casos fue de 5 a 20%. Otras formas de mucormicosis tienen tasa de mortalidad elevada de 67 a 100% [1].

En este caso encontramos como principales factores predisponentes para el desarrollo de la mucormicosis cutánea primitiva, la infección por VIH, la falta de terapia con HAART, la venopunción y el uso de vendaje oclusivo sobre este sitio. La evolución fue satisfactoria con el uso de anfotericina B intravenosa y desbridación quirúrgica extensa, lo cual ha sido señalado como la forma más efectiva de tratamiento; sin embargo no se ha establecido si los pacientes con sida requieren terapia supresora con antimicrobóticos de por vida para este tipo de infecciones. El riesgo de infecciones fúngicas sistémicas se incrementa dramáticamente cuando el recuento de linfocitos CD4⁺ es inferior a 100/mm³ por lo que se debe estudiar la profilaxis primaria en este grupo de pacientes [11,13,17].

Bibliografía

- Adam RD, Hunter G, Di Tomasso J, Comerci G Jr. Mucormycosis: Emerging prominente of cutaneous infection. Clin Infect Dis 1994; 19: 67-76.
- Bonifaz A. Micología Médica Básica. México. Méndez-Cervantes 2000; 1: 377-402
- Carvalho GF, Machado MG, Pompeo A, Saldaña 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.
- Elgart ML. Zygomycosis. Dermatologic Clinics 1996; 14: 141-146.
- García-Bustinduy M, Guimera-Martin-Neda F, Lecuona M, Sánchez-González R, González de Mesa M. Primary cutaneous mucormycosis: a diagnosis to consider. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999; 12: 258-262.
- Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, Werman I. Hospital-acquired mucormycosis (*Rhizopus rhizopodiformis*) of the skin and subcutaneous tissue: epidemiology, mycology and treatment. N Engl J Med 1978; 299: 1115-1118.
- González C, Rinaldi M, Sugar A. Zygomycosis. Infectious Disease Clinics of North America 2002; 16: 895-914
- Khadori N, Hayat S, Rolston K, Bodey GP. Cutaneous *Rhizopus* and *Aspergillus* infections in five patients with cancer. Arch Dermatol 1989; 125: 952-956.
- Lagorce P, Fabrè A, Bruneel F, Zimmermann U, Hénin D. Mucormycose disséminée au cours du SIDA. Ann Pathol 2000; 20: 343-345.
- Loree S, Domp Martin A, Duhamel C, Verneuil L, Comoz D, Leroy D. Mucormycose cutanée primaire. Rapport d'un cas chez un greffé cardiaque et revue de la littérature. J Mycol Med 2001; 11: 44-49.
- Lortholary O, Dupont Bertrand. Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. Clin. Microbiol. Rev. 1997; 10: 477-504.
- Martins SD, Ortona L, Cauda R. Role of polymorphonuclear leukocytes in infection by retroviruses with emphasis on the human immunodeficiency virus. Viral Immunol 1990; 3: 173-174.
- Micozzi MS, Wetli CV. Intravenous amphetamine abuse, primary cerebral mucormycosis and acquired immunodeficiency. J Forensic Sci 1985; 30: 504-510.
- Mizutari K, Nishimoto K, Ono T. Cutaneous mucormycosis. J Dermatol 1999; 26: 174-147.
- Morarú RA. Palatal necrosis in an AIDS patient: a case of mucormycosis. Cutis 2000; 66: 15-18.
- Pérez A. Terbinafina: broad new spectrum of indications in several subcutaneous and systemic and parasitic diseases. Mycoses 1999; 42 (Suppl 2): 11-14.
- Sanchez M, Ponge-Wilson I, Moy JA, Rosenthal S. Zygomycosis and HIV infection. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 904-908.
- Sheehan DJ, Hitchcock CA; Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 40-79.
- Song WK, Cinn YW, Rheem I, Pai H, Shin JH. Primary cutaneous mucormycosis in a trauma patient. J Dermatol 1999; 26: 825-828.
- Stave GM, Heimberger T, Kerkering TM. Zygomycosis of the basal ganglia in intravenous drug users. Am J Med 1989; 86: 115-117.
- Wall S, Lee KH, Alvarez JD, Bigelow DC. Quiz case, 1. Cutaneous mucormycosis of the external ear. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 236-239.