



Nota

Mucormicosis pulmonar en un paciente con trasplante renal y hemoptisis incoercible



Dulce Iliana Navarro Vergara^a, Gloria Barragán Pola^a, Alexandro Bonifaz^{b,*}, Carlos Núñez Pérez-Redondo^a, Omar Choreño García^c y Raúl Cicero Sabido^d

^a Servicio de Neumología, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Ciudad de México, México

^b Departamento de Micología, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Ciudad de México, México

^c Departamento de Patología, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Ciudad de México, México

^d Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de junio de 2016

Aceptado el 10 de marzo de 2017

On-line el 27 de julio de 2017

Palabras clave:

Trasplante renal
Mucormicosis pulmonar
Rhizomucor pusillus
Hemoptisis incoercible

Keywords:

Kidney transplant
Pulmonary mucormycosis
Rhizomucor pusillus
Uncontrolled haemoptysis

R E S U M E N

Antecedentes: La mucormicosis pulmonar es una infección oportunista rara con alta mortalidad causada por hongos Mucorales. Los más frecuentes son *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia* y *Rhizomucor*.

Caso clínico: Se presenta el caso de una mujer de 56 años con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, receptora de un trasplante de riñón cadavérico dos años antes de su ingreso. Por este motivo recibió tratamiento inmunomodulador con timoglobulina, micofenolato de mofetilo, tacrolimus y prednisona. La paciente ingresó por un cuadro neumónico con tos, expectoración y disnea; una tomografía computarizada mostró una lesión cavitada en el lóbulo superior derecho. Con la sospecha de una aspergilosis pulmonar invasiva se comenzó un tratamiento antifúngico con voriconazol, sin mejoría. Se realizó una biopsia por aspiración con aguja fina, y en el cultivo de la misma creció *Rhizomucor pusillus*. La identificación se confirmó por PCR. A pesar del tratamiento con anfotericina B, la paciente presentó hemoptisis masiva incoercible, que provocó su fallecimiento.

Conclusiones: La mucormicosis pulmonar es una infección rara que suele ser fatal en receptores de trasplante renal con terapia antirrechazo. Los mucorales producen fenómenos trombóticos, necrosis y destrucción tisular, que provocaron en nuestra paciente una hemoptisis incoercible. Es importante un diagnóstico preciso que permita instaurar un tratamiento quirúrgico adecuado y la administración de anfotericina B.

© 2017 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pulmonary mucormycosis in a patient with kidney transplant and uncontrolled haemoptysis

A B S T R A C T

Background: Pulmonary mucormycosis is a rare opportunistic infection with high mortality that is caused by species of Mucorales. The most common species involved are *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia*, and *Rhizomucor*.

Case report: A 56 year-old woman presented with a clinical history of diabetes mellitus type 2 and chronic renal disease. She underwent a cadaveric kidney transplantation two years before her admission, for which immunomodulating therapy with thymoglobulin, tacrolimus, mofetil-microphenolate and prednisone was established. The patient suffered a pneumonic process with cough, expectoration, and dyspnoea. The computed tomography scan showed a cavitation in the right upper lobe. With all these

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a_bonifaz@yahoo.com.mx (A. Bonifaz).

findings an invasive broncopulmonary aspergillosis was suspected and the patient began an antifungal treatment with voriconazole without improvement. *Rhizomucor pusillus* was isolated from a clinical specimen obtained by fine needle aspiration, and its identification was confirmed by PCR. After this finding amphotericin B was administered, but the patient had an uncontrolled haemoptysis and died.

Conclusions: Pulmonary mucormycosis is a rare infection, usually fatal in kidney transplant recipients with anti-rejection therapy. Mucorales species usually produce thrombotic phenomena, associated with necrosis and parenchymal destruction that caused a fatal uncontrolled haemoptysis in our patient. Early diagnosis is important in order to perform any surgical treatment and to administer amphotericin B.

© 2017 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La mucormicosis (zigomicosis) es una micosis profunda o sistémica causada por hongos oportunistas del subfilo Mucoromycotina (anteriormente Zygomycetes), orden Mucorales; el género *Rhizopus* es el más común en estas infecciones^{11,16}. La infección tiene lugar por la inhalación de esporangiosporas o por inoculación directa de los hongos en lesiones dérmicas o mucosas¹⁶. Los mucorales son angiotropos, lo que da lugar a infartos y trombosis en los órganos que afectan (piel, pulmón, mucosa nasal, oral y, en especial, cerebro). En pacientes inmunodeprimidos pueden diseminarse y provocar una alta mortalidad^{10,12,14,16}. Un factor de riesgo para tener mucormicosis en países desarrollados son las enfermedades hematológicas malignas, con o sin trasplante de células madre, mientras que en países en desarrollo la diabetes descontrolada es el principal factor. Otros factores de importancia son la neutropenia grave crónica, el uso prolongado de corticosteroides, el trasplante, la prematuridad neonatal y la desnutrición^{4,6,10,14}.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 56 años con diabetes mellitus tipo 2 debido a enfermedad renal crónica, motivo por el cual se le realizó un trasplante renal de donante cadáver 20 meses antes de su ingreso. Inicialmente recibió terapia inmunomoduladora con timoglobulina (5 mg/kg peso) durante dos meses, y como tratamiento de mantenimiento, micofenolato de mofetilo (1 g/12 h), tacrolimus (1 g/12 h) y prednisona (5 mg/día). La paciente tenía un buen funcionamiento del riñón trasplantado (creatinina 0,9 mg/dl) y un buen control glucémico (glucosa en ayuno 110-140 mg/dl, parámetros normales en pacientes hospitalizados). La paciente fue hospitalizada con un síndrome febril, inicialmente sin foco aparente, que se trató con 1 g de imipenem intravenoso cada 8 h, durante 14 días, sin observarse mejoría alguna. La fiebre persistió y la paciente desarrolló posteriormente un cuadro neumónico con tos, escasa expectoración hialina y disnea de esfuerzo. En la radiografía de tórax se observó en el lóbulo superior derecho una lesión cavitada con nivel hidroaéreo, pared gruesa y bordes bien definidos. Con dichos hallazgos se realizó una broncoscopia y un lavado bronquial. En el procesado del lavado bronquial no se observaron bacilos ácido-alcohol resistentes, y tanto los cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* (en medios líquido MGIT y Lowenstein-Jensen; 60 días de incubación) como para hongos (medio agar Sabouraud dextrosa y agar Sabouraud dextrosa + cloranfenicol; incubación durante 20 días) fueron negativos. Asimismo, los hemocultivos convencionales realizados fueron negativos para bacterias y hongos. Se realizó también la determinación de galactomanano sérico, cuyo resultado fue negativo (0,125 DO). Sin embargo, la tomografía axial computarizada mostraba la persistencia de la cavidad y sendas lesiones en los lóbulos superior y medio (figs. 1 y 2). Con todos estos datos se sospechó de una aspergilosis pulmonar (es la micosis pulmonar más frecuente) y se trató a la paciente con voriconazol (400 mg/día) durante 10 días, sin observar mejoría clínica ni radiológica, además de persistir la cavidad con nivel hidroaéreo. Ante dicha evolución clínica, se decidió realizar una biopsia por aspiración con aguja fina;

se obtuvo un líquido de aspecto purulento en el que se observaron al examen directo (KOH 10%) hifas gruesas, cenocíticas y ramificadas en ángulo recto. En el cultivo de esta muestra creció un hongo mucoral que fue identificado según su micromorfología como *Rhizomucor pusillus*. La identificación fue confirmada mediante PCR y secuenciación de dos regiones fúngicas no codificantes: ITS y D1/D2. Para esta identificación molecular se hizo primeramente una extracción de ADN mediante el kit Exgene Plant SV (GeneAll) a partir de un cultivo puro del hongo en caldo glucosado de Sabouraud. Con el ADN obtenido se amplificó por PCR estándar la región ITS mediante los cebadores ITS5 e ITS4, así como la región D1/D2 con los cebadores F63 y R635. Los dos productos de PCR obtenidos fueron purificados con el kit DNA Clean & Concentrator-5 (Zymo Research), para finalmente llevar a cabo su secuenciación por el método de Sanger. De acuerdo con el análisis realizado mediante el programa BLAST del GenBank, el aislamiento fue identificado como *Rhizomucor pusillus*, con una homología del 99,9%⁵ (figs. 3 y 4). Con la confirmación del diagnóstico se cambió el tratamiento a anfotericina B liposomal a una dosis de 250 mg/día. La paciente, sin embargo, presentó hemoptisis masiva incoercible y falleció rápidamente, lo que impidió intentar un tratamiento de embolización de las arterias bronquiales. En la necropsia se observó en el pulmón derecho una amplia cavidad llena de coágulos con extensas áreas de destrucción tisular (fig. 3), si bien el riñón trasplantado no presentaba alteraciones.

Discusión

La mucormicosis (zigomicosis) pulmonar (MP) es causada por diferentes especies de mucorales pertenecientes a los géneros *Rhizopus*, *Lichtheimia*, *Mucor* y *Rhizomucor*. En México la diabetes mellitus descontrolada es un factor asociado en más del 70% de los casos, especialmente con la forma rinocerebral¹¹. La infección pulmonar es el resultado de la alteración de las defensas respiratorias asociadas a una neutropenia o disfunción ciliar inducida por quimioterapia. La neutropenia grave y prolongada es un factor de riesgo presente en el 15% de los casos de MP¹⁵. Los pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas y bajo quimioterapia, receptores de trasplante hematopoyético con tratamiento inmunosupresor antirrechazo, o tratados con deferoxamina constituyen otro grupo de alto riesgo^{11,12,14}. Los pacientes con leucemia como enfermedad de base es otro grupo especialmente afectado.

Se ha descrito una mortalidad del 40-76% en sujetos con progresión local rápida debido a la marcada angioinvasión y posterior trombosis¹⁵. La hiperglucemia y los niveles de hierro elevados sobrerregulan la expresión de la proteína 78 regulada por glucosa, lo que promueve la invasión celular endotelial por un mecanismo dependiente de receptor⁶. La mucormicosis invasiva se caracteriza por el desarrollo rápido de necrosis tisular como resultado de la invasión vascular y la trombosis subsecuente⁷.

La incidencia de la enfermedad en receptores de trasplante renal es inferior, 0,2-1,2%, si bien suele ser de curso rápido y fatal en pacientes bajo terapia intensiva antirrechazo. La inmunosupresión

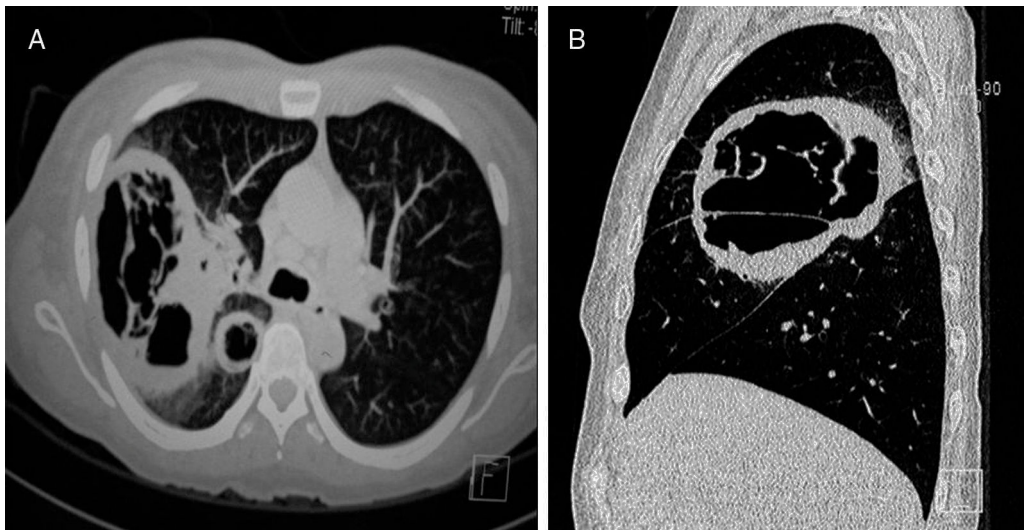


Figura 1. Tomografía computarizada de tórax. A. Cavity localizada en los lóbulos superior y medio, y cavity paraventricular de paredes gruesas. Corte axial. B. Lesión cavityada de pared gruesa e irregular que abarca los lóbulos superior y medio. Corte sagital.

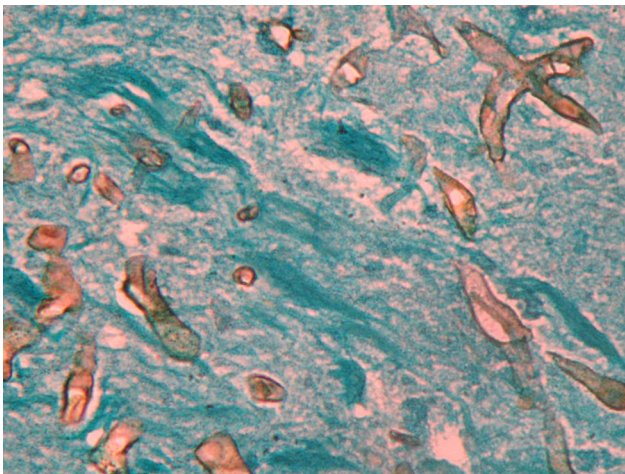


Figura 2. Hifas cenocíticas con ramificaciones en ángulo recto de una muestra tomada en la necropsia. Tinción de Gomori-Grocott ($\times 100$).

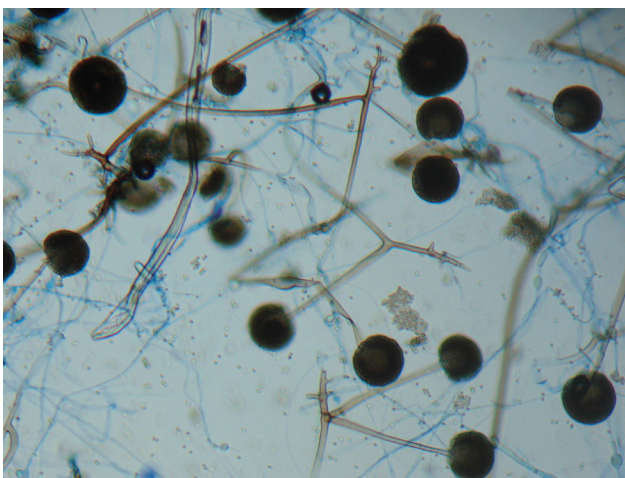


Figura 3. Esporangios con esporangiosporas procedentes de los cultivos de las muestras.

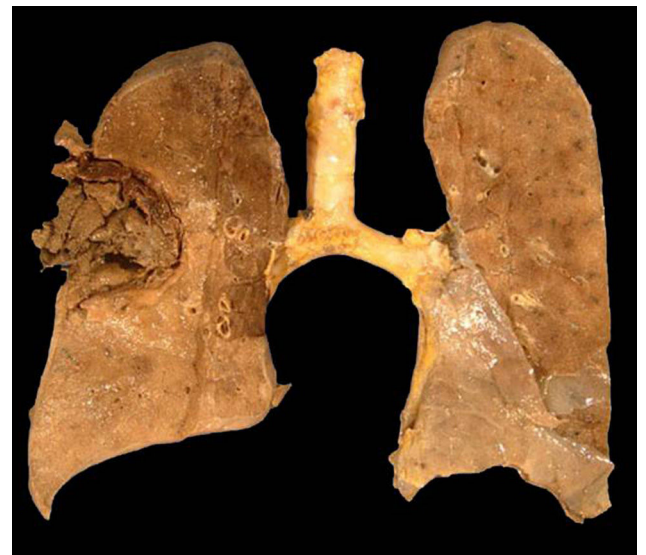


Figura 4. Pieza de necropsia (corte macroscópico coronal). En los lóbulos superior derecho y medio se observa una cavity llena de coágulos de sangre en medio de amplias áreas de destrucción tisular.

crónica, el uso indiscriminado de antibióticos y la diabetes mellitus son factores de riesgo para presentar una mucormicosis, como ocurrió en este caso¹⁰. La MP tiene lugar, generalmente, en el primer año después del trasplante renal y su incidencia es de aproximadamente el 68%¹². Este valor llega hasta el 80% en receptores de trasplante de órgano sólido en los primeros seis meses del trasplante¹⁰. Los síntomas de la MP son inespecíficos y similares a los de la aspergilosis^{7,10,11}, y su presentación clínica depende del estado inmunitario del huésped⁵. Los estudios de imagen son inespecíficos e indistinguibles de la aspergilosis pulmonar; los hallazgos más frecuentes son áreas de consolidación, nódulos, cavitaciones, atelectasias, derrame pleural, linfadenopatía mediastinal o hiliar y engrosamiento traqueal posterior. El signo del «halo reverso» puede verse, si bien no estaba presente en nuestro caso. La presencia de más de 10 nódulos y derrame pleural puede tener valor diagnóstico^{3,5}. La MP se localiza con más frecuencia en los lóbulos superiores (55–84% de los casos), y la enfermedad bilateral es común⁷.

El diagnóstico se basa en los estudios micológicos a partir del lavado bronquial o por aspiración con aguja fina de las lesiones,

ambas como muestra para cultivo, debiendo confirmarse la identidad del microorganismo por PCR (espaciador ITS y regiones D1 y D2). *Rhizomucor pusillus* ha sido hallado previamente en formas pulmonares^{6,9}. En caso de enfermedad cavitaria las muestras obtenidas por broncoscopia proporcionan mejor material de estudio⁵. En el examen histopatológico lo que más destaca es la invasión de hifas gruesas ramificadas con predominio de ángulos rectos, localizadas en vasos sanguíneos y trombosis^{11,12}.

La mortalidad global de la MP es alta, y es mayor en pacientes con inmunosupresión grave¹⁰. El antimicótico más útil en casos de mucormicosis es la anfotericina B liposomal; la combinación de resección quirúrgica temprana y la terapia antimicótica incrementa de forma significativa la supervivencia, en comparación con la terapia antimicótica sola^{5,10,12,15}. La duración de la terapia debe individualizarse; la desaparición de las alteraciones radiográficas, los cultivos negativos o la resolución del estado de inmunosupresión suelen determinar la duración del tratamiento¹⁵. Otros agentes antimicóticos como el voriconazol son menos efectivos y pueden favorecer la progresión de la enfermedad^{8,10}. Se ha propuesto la combinación de anfotericina B con las equinocandinas o asociada al posaconazol, que tiene un mayor espectro antimicótico *in vitro* frente a la mayoría de los agentes etiológicos^{1,13}. En un estudio reciente sobre las concentraciones mínimas inhibitorias de los principales mucorales, se reportó que la mayoría de las cepas de *Rhizomucor pusillus* son sensibles a la anfotericina B (0,125-0,5 µg/ml) y al posaconazol (0,25-0,5 µg/ml), lo que evidencia que esta es una adecuada combinación para infecciones por esta especie².

Este caso es ilustrativo de la gravedad de la infección por *Rhizomucor pusillus* en pacientes con un riesgo asociado, como el de la paciente presentada aquí (trasplantada con riñón cadavérico y diabetes mellitus controlada), en la que la evolución de la enfermedad llevó a la formación de una cavidad compleja en el parénquima pulmonar y a su fallecimiento por una hemoptisis incoercible.

Bibliografía

1. Chamillos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based front-line therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:503-9.
2. Espinel-Ingroff A, Chakrabarti A, Chowdhary A, Cordoba S, Dannaoui E, Dufresne P, et al. Multicenter evaluation of MIC distributions for epidemiologic cutoff value definition to detect amphotericin B, posaconazole, and itraconazole resistance among the most clinically relevant species of Mucorales. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:1745-50.
3. Fernández JF, Maselli DJ, Simpson T, Restrepo MI. Pulmonary mucormycosis: What is the best strategy for therapy? *Respir Care*. 2013;58:e60-3.
4. Fujarte VAS, Casillas SC, Flores CI, Alonso RP, Cicero SR. Mucormicosis pulmonar en un caso de carcinoma bronquiogénico de células pequeñas con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2003;16:169-72.
5. Godara SM, Kute VB, Goplani KR, Gumber MR, Gera DN, Shah PR, et al. Mucormycosis in renal transplant recipients: Predictors and outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22:751-6.
6. Gomes MZ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-*Rhizopus*, *Mucor*, and *Lichtheimia* species. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:411-45.
7. Hamilos G, Samonis G, Kontoyiannis D. Pulmonary mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:693-702.
8. Kobayashi K, Kame M, Murashige N, Kishi Y, Fujisaki G, Mitamura T. Breakthrough zygomycosis during voriconazole treatment for invasive aspergillosis. *Haematologica*. 2004;89:140.
9. Ma B, Seymour JF, Januszewicz H, Slavin MA. Cure of pulmonary *Rhizomucor pusillus* infection in a patient with hairy-cell leukemia: Role of liposomal amphotericin B and GM-CSF. *Leuk Lymphoma*. 2001;42:1393-9.
10. Mattner F, Weissbrodt H, Strueber M. Two case reports: Fatal *Absidia corymbifera* pulmonary tract infection in the first postoperative phase of a lung transplant patient receiving voriconazole prophylaxis, and transient bronchial *Absidia corymbifera* colonization in a lung transplant patient. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:312-4.
11. Perusquía-Ortiz AM, Vázquez-González D, Bonifaz A. Opportunistic filamentous mycoses: Aspergillosis, mucormycosis, phaeohyphomycosis and hyalohyphomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10:611-21.
12. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S23-34.
13. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J, Filler SG, Goldberg R, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:364-71.
14. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
15. Sun HY, Singh N. Mucormycosis: Its contemporary face and management strategies. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:301-31.
16. Walsh T, Bloom B, Kontoyiannis D. Meeting the challenges of an emerging pathogen: The Henry Schueler 41&9 Foundation International Forum on Mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1: S1-4.