

Artículo original

Zigomicosis en el Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”, Ciudad Bolívar, período 1984-2007

Julmery J Cermeño V^a, Julman R Cermeño^{b,*}, Mario Mujica R^c

^aDepartamento de Medicina y ^bDepartamento de Parasitología y Microbiología
Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar
^cComplejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”
Ciudad Bolívar - Venezuela

Recibido 22 de agosto de 2007; aceptado 11 de marzo de 2008

Resumen: La zigomicosis es una infección grave en pacientes inmunocomprometidos. El objetivo de este estudio fue presentar los casos de zigomicosis registrados en un período de 23 años en el hospital de referencia del estado Bolívar. Se realizó una investigación retrospectiva de las historias clínicas de pacientes en el hospital de referencia del estado Bolívar. Todos los pacientes a quienes se les realizó diagnóstico de zigomicosis por biopsia entre enero 1984 y enero 2007 fueron incluidos en este estudio. Se identificaron 6 casos de pacientes con zigomicosis. Todos los casos tuvieron como factor predisponente la diabetes mellitus. Tres casos correspondieron a la forma rinosinusal, de los cuales uno tuvo complicación cerebral y los otros 3 casos presentaron compromiso cutáneo. Hubo 2 casos de mortalidad. El tratamiento agresivo de la enfermedad localmente invasiva es importante para prevenir la diseminación rápida y fatal de esta micosis. Los pacientes con diabetes mellitus descompensada están en riesgo de desarrollarla.

Palabras clave: Pacientes inmunocomprometidos, mucormicosis, prevalencia, zigomicosis.

Zygomycosis at the “Ruiz y Paez” University Hospital Complex, Ciudad Bolivar, during the 1984-2007 period

Abstract: Zygomycosis is a serious infection in immunocompromised patients. The purpose of this study was to present the zygomycosis cases registered during a 23 year period at the reference hospital in Bolivar State. A retrospective analysis of all the clinical case histories was done at the mentioned hospital in Bolivar State. All patients who were diagnosed with zygomycosis through a biopsy between January 1984 and January 2007 were included in the study. Six patients were identified with zygomycosis. All cases had diabetes mellitus as predisposing factor. Three cases corresponded to the rinosinusal form, one of which had a cerebral complication, and the other 3 presented cutaneous compromise. There were 2 deaths. Aggressive treatment of the locally invasive disease is important to prevent a fast and fatal dissemination of this mycosis. Patients with uncompensated diabetes mellitus are under risk of developing it.

Keywords: Immunocompromised patients, mucormycosis, prevalence, zygomycosis

* Correspondencia:
E-mail: jcerme@cantv.net

Introducción

La zigomicosis es una infección oportunista producida por hongos ubicuos, habitualmente saprofitos, distinguidos morfológicamente por la presencia de hifas anchas, no septadas [1], siendo característica la invasión vascular que conduce a trombosis e infarto tisular o necrosis [2]. Los agentes causales de esta infección pertenecen a la clase *Zigomycetes*, que comprende los órdenes Mucorales y Entomophthorales. Los géneros más frecuentemente impli-

cados son los del orden Mucorales: *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia* y *Rhizomucor*, por lo que habitualmente esta entidad se ha conocido ampliamente con el nombre de Mucormicosis. La taxonomía de los mismos está basada en el estudio morfológico del hongo [3].

Estos hongos tienen poca capacidad de producir enfermedad en el hombre, excepto cuando existen factores predisponentes. Suele ocurrir típicamente, aunque no exclusivamente, en determinado grupo de pacientes con estado inmunológico deficiente, como es el caso de pa-

cientes con diabetes mellitus, enfermedades hematológicas y en terapia inmunosupresora [1,4-6], con acidosis metabólica, antibioticoterapia prolongada, quemaduras extensas y traumatismos con alteración de la barrera cutánea [3,7,8]. Se ha descrito además el papel del hierro en la patogénesis de la zigomicosis. Un hallazgo clínico importante, identificado recientemente, es la susceptibilidad incrementada a esta enfermedad en pacientes con hierro sérico elevado [2].

La infección se adquiere por inhalación de esporas o por inoculación directa del hongo en tejidos subcutáneos o sangre [9]. La forma de presentación clínica depende de la puerta de entrada de la infección [10]. Las manifestaciones clínicas pueden dividirse de manera arbitraria en 5 entidades separadas, según la presentación clínica y localización en un sitio determinado: rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada [10-12]. La forma rinocerebral es más frecuente [13,14] y es una de las entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del síndrome destructivo de la línea media, dado que su diagnóstico temprano permitiría evitar su extensión y compromiso cerebral asociado a alta letalidad [15,16].

La zigomicosis es la infección fúngica conocida que evoluciona en forma rápida hacia la muerte. Por lo general, se presenta como enfermedad de curso clínico agudo y evolución fulminante, caracterizada por la invasión rápida de tejidos y estructuras vasculares con la consiguiente vasculitis y trombosis, que conducen a infartos y necrosis tisular [3,10]. Para su diagnóstico es indispensable el estudio histológico del tejido afectado en el que pueden demostrarse hifas anchas no tabicadas que invaden la luz vascular ocasionando isquemia y necrosis [17], siendo necesario el cultivo para la identificación de la especie involucrada; sin embargo, un cultivo positivo sin estudio anatomopatológico no implica la existencia de zigomicosis, ya que estos hongos son contaminantes habituales en el laboratorio. La importancia del estudio histológico es mayor en los casos en los que no se consigue aislar en el cultivo la especie involucrada, hecho que sucede con frecuencia [18]. Hasta ahora no se han realizado estudios que muestren la prevalencia y formas de presentación de esta entidad en el estado Bolívar, Venezuela. El objeto del estudio fue determinar la prevalencia de zigomicosis en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez", hospital de referencia de este estado, durante el período comprendido entre enero de 1984 a Enero de 2007.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, mediante la revisión de historias clínicas de todos los casos de pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia de zigomicosis, en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez", durante el período comprendido entre enero de 1984 a Enero de 2007.

Resultados

En un período de 23 años, de enero de 1984 a enero de 2007, se diagnosticaron 6 casos de zigomicosis por biopsia de los tejidos involucrados, en donde se evidenciaron fragmentos de hifas no septadas, grandes (10-30 μ), con ramificaciones irregulares, y sólo en uno de los casos se realizó cultivo con aislamiento de *Mucor* sp. Durante los períodos 1985-1999 y 2003-2006, no se diagnosticaron casos; el primer caso del período estudiado se encontró en el año 1984 y los siguientes entre los años 2000 y 2002. La diabetes mellitus descompensada fue el factor predisponente en todos los casos. La zigomicosis rinosinusal y la afectación cutánea ocurrieron con la misma frecuencia, encontrándose 3 casos de cada una; sólo en un caso hubo compromiso cerebral con complicaciones neurológicas, evolución tórpida del paciente y muerte. Un caso de compromiso cutáneo falleció pero por otra etiología. Un resumen de los casos clínicos se presenta en la Tabla 1.

Discusión

La zigomicosis es conocida como una enfermedad poco frecuente de curso agudo y de mal pronóstico [10]. En ésta revisión se encontraron 0,3 casos/año de zigomicosis, evidenciándose la baja frecuencia de la micosis en esta localidad. Sin embargo, la evolución observada fue satisfactoria en la mayoría de los casos (5 de 7), probablemente debido a que la mayoría de ellos no presentaron la forma más grave de compromiso cerebral, relacionada con la alta mortalidad descrita para esta enfermedad.

Aunque la presentación rinosinusal, habitualmente con compromiso cerebral, se conoce como la forma más común [19,20], mientras que la forma cutánea es relativamente rara [21], en esta casuística la afectación cutánea fue tan frecuente como la rinosinusal. Estudios recientes señalan que la zigomicosis cutánea ha emergido como una presentación importante de la enfermedad, especialmente en pacientes con trauma local o enfermedades predisponentes [22,23]. Tradicionalmente el pronóstico de la zigomicosis es malo, pero ha mejorado debido al diagnóstico precoz y tratamiento adecuado [14,20]. Parece que el pronóstico de la zigomicosis cutánea es más favorable que otras formas clínicas, de hecho se ha descrito que esta forma de presentación muestra un índice de mortalidad menor en comparación con otras presentaciones, aunque la morbilidad sea considerable [22]. También se ha considerado que se debe a que la zigomicosis cutánea tiene más probabilidad de afectar a individuos con factores de riesgo sólo locales, o a que en la piel se puede realizar un diagnóstico más rápido y un tratamiento más agresivo [23].

En todos los casos encontrados en esta casuística, el factor predisponente para la zigomicosis fue la diabetes mellitus descompensada, tal y como lo describe la literatura en diferentes series [24]. Similar a nuestros hallazgos, otros autores han encontrado que la diabetes mellitus representa el factor predisponente más frecuente (60-81%) entre los pacientes que presentan zigomicosis [25].

Tabla 1. Zigomicosis en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez", durante el período enero 1984- enero 2007. Ciudad Bolívar, estado Bolívar.

Casos	Año de diagnóstico	Edad (años)	Sexo	Forma de presentación	Tratamiento	Evolución
1	1984	63	F	Rino-orbital-cerebral	Ninguno	Muerte
2	2000	17	M	Rinosinusitis	Cirugía más Anfotericina B	Mejoría
3	2000	58	F	Cutánea (periné)	Anfotericina B	Mejoría
4	2001	39	F	Cutánea (mama)	Anfotericina B	Mejoría
5	2001	63	F	Rinofacial	Anfotericina B	Mejoría
6	2002	49	F	Cutánea (pierna)	Anfotericina B	Muerte

F: Femenino. M: Masculino

Sin embargo, también se ha descrito en pacientes con neoplasias, receptores de transplante de órganos, individuos que han recibido tratamiento con corticoides o agentes citotóxicos durante tiempo prolongado y en adictos a drogas intravenosas [10].

El tratamiento de la zigomicosis incluye el de la enfermedad de base, abordaje quirúrgico con amplia exéresis de la zona afectada y terapia antifúngica con anfotericina B endovenosa [1,4,8,26]. En este estudio hubo mejoría en todos los casos que fueron tratados con anfotericina B, excepto uno, el cual falleció por otra causa, y sólo un caso fue tratado además quirúrgicamente, con evolución satisfactoria. Actualmente, nuevos antifúngicos como el Posaconazol han mostrado eficacia contra esta entidad, el cual ha sido sugerido como una alternativa potencial para aquellos pacientes que no mejoran o no toleran la anfotericina [27,28].

Conclusiones

La prevalencia de zigomicosis en la localidad es baja pero no despreciable, por ello es importante tener en cuenta la posibilidad del diagnóstico ante un paciente con factores de riesgo y con lesiones necrotizantes en piel y mucosas, para la realización de un diagnóstico precoz y la instauración rápida del tratamiento apropiado, con la finalidad de mejorar el pronóstico de esta enfermedad y minimizar la mortalidad.

Referencias

1. Eucker J, Sezer O, Graf B, Possinger K. Mucormycosis. *Mycoses* 2001; 44: 253-60.
2. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on Mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (3):556-69.
3. Ribes J, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 236-301.

4. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, Edward JE, Segal GP, Winston DJ. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 93-108.
5. Nithyanandam S, Jacob MS, Battu RR, Thomas RK, Correa MA, D'Souza O. Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis. A retrospective analysis of clinical features and treatment outcomes. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51: 231-6.
6. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25 (4): 215-29.
7. Del Palacio A, Ramos MJ, Pérez A, Arribi A, Amondarain I, Alonso S y col. Zigomicosis. A propósito de cinco casos. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 50-6.
8. Ingran CW, Sennesh J, Cooper JN, Perfect JR. Disseminated zygomycosis: report of four cases and review. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 741-54.
9. Rangel-Guerra R, Martínez HR, Sáenz C, Bosques-Padilla F, Estrada-Bellmann I. Rhinocerebral and systemic mucormycosis. Clinical experience with 36 cases. *J Neurol Sci* 1996; 143: 19-30.
10. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Suppl 1): S126-9.
11. González A, Del Palacio A, Cuétara MS, Gómez C, Carabias E, Malo Q. Zigomicosis: revisión de 16 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 233-9.
12. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 1): 31-47.
13. Leitner C, Hoffmann J, Zerfowski M, Reinert S. Mucormycosis: necrotizing soft tissue lesion of the face. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1354-8.
14. Del Río Pérez O, Santín Cerezales M, Mañós M, Rufi Rigau G, Gudiol Munté F. Mucormycosis: a classical infection with a high mortality rate. Report of 5 cases. *Rev Clin Esp* 2001; 201(4): 184-7.
15. Valdez L, Andrade V, Nellen H, Halabel J. Síndrome destructivo de la línea media. *Rev Fac Med UNAM* 2003; 46 (2): 59-62.
16. Ameen M, Arenas R, Martínez-Luna E, Reyes M, Zacarias R. The emergence of mucormycosis as an important opportunistic fungal infection: five cases presenting to a tertiary referral centre for mycology. *Int J Dermatol*. 2007; 46(4): 380-4.

17. Hammer GS, Bottone EJ, Hirschman SZ. Mucormycosis in a transplant recipient. *Am J Clin Pathol* 1975; 64: 389-98.
18. Espinel-Ingroff A, Oakley LA, Kerkering TM. Opportunistic zygomycotic infections: a literature review. *Mycopathologia* 1987; 97: 33-41.
19. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh V, Gupta A, Singh P, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2004; 80: 670-4.
20. Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis: a clinicopathologic study of 33 cases. *Medicine* 1986; 65: 113-23.
21. Pérez-Urbe A, Molina de Soschin D, Arenas R, Reyes M. Mucormycosis cutánea primaria en un paciente con virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 118-21.
22. Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerci G. Mucormycosis: emerging prominent of cutaneous infections. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 67-76.
23. Toro A, del Palacio A, Alvarez C, Rodríguez JL, Carabias E, Cuétara MS y col. Zigomicosis cutánea por *Rhizopus arrhizus* en herida quirúrgica. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 94-6.
24. Gugnani HC. Entomophthoromycosis due to *Conidiobolus*. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 391-6.
25. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral. Mucormycosis: major review. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 3-22.
26. Morais Pérez D, Guerra González A, Alonso Benito J, Miyar Villar V, Pérez González R, Martín Sigüenza G. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Review, update and report of a new case. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997; 48(4): 309-13.
27. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1060-8.
28. Pipet A, Mallet JP, Marty C, Sandron D, Benard L, Leberre JY, et al. Pulmonary mucormycosis: difficulties in diagnosis and treatment. *Rev Mal Respir* 2007; 24(5): 617-21.