

Mucormicosis cutánea en un recién nacido pretérmino: A propósito de un caso

Cutaneous Mucormycosis in Premature Newborn Babies: A Case Report

**Calabria O., Betty¹; Acosta A. Náyade²;
Gallegos L. Luís³ y Vargas Montiel Hernán⁴**

¹Pediatra Intensivista de la Unidad de cuidados Intensivos del Centro medico de Occidente. ²Cirujano Plástico de Centro Medico de Occidente. ³Infectólogo del Centro Medico de Occidente. ⁴Dermatólogo jefe del servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Maracaibo. E-mail: titinacol5@yahoo.com

Resumen

Introducción: la mucormicosis es una infección grave causada por hongos oportunistas, del orden de los mucorales, de alta mortalidad. Es vista más a menudo en pacientes inmunosuprimidos y en asociación con enfermedades debilitantes. Una de las formas de presentación es la cutánea. **Caso clínico:** Recién nacido pretérmino femenino de treinta y cuatro semanas de gestación, quien ingresa a cuidados intensivos por enfermedad de membrana hialina. Al quinto día de hospitalización se aprecia lesión violácea puntiforme en mejilla izquierda la cual progresa hacia la necrosis abarcando toda la mejilla, se inició tratamiento con imipenem, vancomicina y amikacina y además debridamiento quirúrgico. El estudio micológico e histopatológico reporta hifas no septadas, al cultivo se identificó *Rhizopus sp*, se adicionó al tratamiento anfotericina B a 1.5mg por kg por día. El paciente evolucionó favorablemente y egresó de cuidados intensivos. **Conclusión:** es de interés la forma de adquisición nosocomial y el estado inmunológico del paciente y que el tratamiento debe de ser agresivo, multidisciplinario y siempre individualizado.

Palabras clave: Mucormicosis, cutánea, *Rhizopus sp*, recién nacido, mucorales, zygomice-tos.

Abstract

Introduction: Mucormycosis is a serious infection caused by opportunist fungus, of the mucoral type, and results in high mortality. It is more frequent in immuno-suppressed patients and associated with debilitating diseases. One of the presentation forms is cutaneous. **Case report:** A premature newborn female, with 34 weeks of gestation, was admitted in the intensive care unit with hyaline membrane disease as the only concern. On the fifth day of hospitalization a purple round pointed lesion in the left cheek appeared that became a profound necrosis. Treatment began with imipenem, vancomycin, and amikacin, together with surgical debridement. Cultures and histo-pathological studies showed non-septate hyphae, and cultures identified *Rhizopus sp.* As soon as the culture results were available, additional treatment with amphotericin B 1.5 mg per Kg per day was initiated. The evolution of patient was satisfactory and she was released from the intensive care unit. **Conclusion:** We observed how important the immunological state of the patient is, and treatment must be aggressive, multidisciplinary and always oriented to each individual case.

Key words: Mucormycosis, cutaneous, *Rhizopus sp.*, newborn, mucorales, zygomycetos.

Introducción

La Mucormicosis es una infección grave causada por hongos oportunistas, del orden de los Mucorales. Pertenecen a la división: Zygomycota y a la clase Zygomycetos, por lo que la enfermedad también se le conoce como Zygomycosis (1, 2). Otros hongos de la clase Zygomycetos (orden de los Entomophthorales), pueden causar infecciones subcutáneas no oportunistas, por esto el término más adecuado es el de Mucormicosis. Los Mucorales incluyen hongos saprófitos, presentes en diversos materiales como suelo, frutos, materia vegetal, y pan en descomposición. La enfermedad humana es más asociada al género *Rhizopus* (1, 2, 3).

La Mucormicosis es poco frecuente en la infancia y conlleva a una alta mortalidad. Es vista más a menudo como una infección oportunista en pacientes inmunosuprimidos y en enfermedades debilitantes (diabetes en cetoacidosis, traumatizados, quemados, postoperatorios de larga evolución). Es una infección aguda y rápidamente fatal (1, 2).

Las formas más comunes de la mucormicosis son: rinocerebral, pulmonar, intestinal y cutánea (1, 2, 3).

Se presenta el caso de un recién nacido pretérmino a quien se le diagnosticó mucormicosis cutánea por estudio micológico y anatomopatológico.

Presentación del caso clínico

Recién nacido pretérmino, femenino de 34 semanas de gestación. Fue obtenido por cesárea, con un apgar de 8 puntos, Silverman-Anderson de 2, peso 2.700 Kg, talla 45. Presentó dificultad respiratoria y cianosis a las 2 horas de vida por lo que se intubó. Se le realizó una radiografía de tórax que mostró datos compatibles con Enfermedad de Membrana Hialina. Se le cumplieron 2 dosis de surfactante pulmonar. Evolución no satisfactoria desde el punto de vista ventilatorio: requiriendo siempre altas concentraciones de oxígeno, altas presiones y frecuencias respiratorias por acidosis respiratoria e hipoxemia en gases arteriales. Se le indicó preventivamente antibióticos: Cefotaxima.

Al quinto día de vida realiza bradicardia importante por hipoxemia y se empieza a observar una zona violácea puntiforme en mejilla izquierda. La lesión violácea de bordes bien definidos y eritematosos presenta necrosis y aumenta rápidamente de tamaño. Se inician antibióticos de amplio espectro para gérmenes hospitalarios multirresistentes: imipenem, vancomicina y amikacina y se toman cultivos.

A las 72 horas de estar recibiendo estos antibióticos no se observa mejoría, la lesión necrótica continúa aumentando de tamaño hasta abarcar toda la mejilla izquierda respetando nariz, párpados, ojos, paladar duro, y dorso de la lengua (Figura 1). Hay deterioro clínico importante; hay signos clínicos y paraclínicos de sepsis: edema generalizado, hepatoesplenomegalia, trastornos hematológicos (trombocitopenia, tiempos de coagulación alterados), sangrado por tubo endotraqueal, deterioro de la oxigenación.

Considerando la evolución rápida de la lesión necrótica en mejilla y el cuadro de sepsis se solicita valoración por Cirugía Plástica para realizar debridamiento quirúrgico y se levanta tejido necrótico que abarca todo el espesor del tejido celular subcutáneo y músculo (Figura 2). El servicio de Cirugía Plástica sugiere realizar además de los estudios bacteriológicos, cultivos para hongos y biopsia del tejido necrótico. Valorado igualmente por infectología se decide en conjunto agregar al tratamiento anfotericina B con dosis inicial de 0.25mg x Kg x día y se sustituye la vancomicina por linezolid.

A las 48 horas de recibir este último tratamiento se obtiene el estudio micológico que reporta hifas cenocíticas (no tabicadas) sugiriendo la presencia de un mucoral (Figura 3) por lo tanto se aumenta la dosis de Anfotericina B a 1.5mg x Kg x día, y se le realizan lim-



Figura 1. Destrucción de tejido en mejilla izquierda.



Figura 2. Posterior a la debridación quirúrgica se aprecia la profundidad y extensión del tejido lesionado.

piezas quirúrgicas diarias retirando todo el material necrótico. Se observa mejoría a las 72 horas de recibir la anfotericina a dosis altas y a la semana de tratamiento mejoran sus condiciones generales y hay una adecuada granulación de la lesión (Figura 4). El cultivo para hongos reportó el desarrollo de *Rhizopus spp.* Los cultivos bacteriológicos de la lesión fueron negativos. En secreción traqueal se aisló: *Acinetobacter junii* y *Serratia marcescens*.

La dosis, total de Anfotericina B fue de 170 mg (6 semanas de tratamiento) y los otros antibióticos permanecieron 21 días.

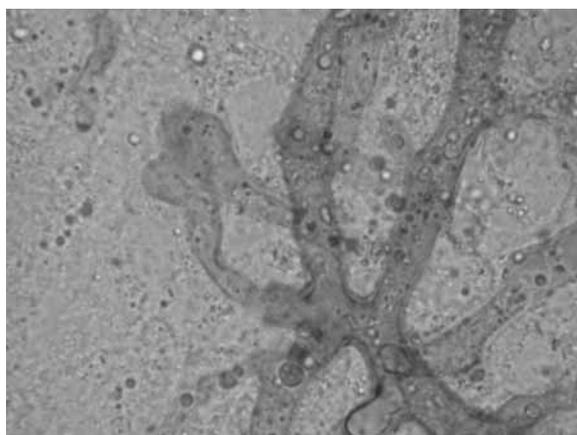


Figura 3. Examen directo en KOH de *Rhizopus* sp. Aumento 400x. Se observa hifas no septadas, anchas con ramificación, características del orden mucorales.



Figura 4. Área lesionada con tejido de granulación.

Se le realizó control de función renal y electrolitos, los cuales se mantuvieron dentro de los límites normales. Tomografía axial computarizada de cráneo no se pudo realizar por las malas condiciones del paciente que impidió movilizarlo.

La biopsia reportó: Tejido necrótico: En los cortes se observan fragmentos de tejidos adiposos totalmente necróticos o infiltrados focalmente por polimorfonucleares con depósitos de mallas de fibrina. En el tejido adiposo necrótico se identifican abundantes hongos constituidos por hifas muy gruesas, algunas de las cuales discretamente septadas pero otras no y se dicotimizan en forma irre-

gular. Estas hifas gruesas y no septadas son típicas de mucormicosis.

Piel: en los cortes se identifica piel en continuidad con un delgado fragmento de tejido adiposo del celular subcutáneo. La piel está recubierta por epitelio plano-estratificado, queratinizado bien diferenciado y la dermis está bien estructurada histológicamente con varios anexos de piel. Infiltración focal por ligera cantidad de linfocitos a nivel de la dermis alta. En el tejido adiposo del celular subcutáneo se observa necrosis del tejido adiposo y tres arteriolas con inflamación de su pared y dos de ellas con luces trombosadas. Además se identifican hifas similares a las descritas en la biopsia anterior correspondiente a infección por mucorales (Figura 5).

La evolución clínica del paciente ha sido satisfactoria, mejoraron sus condiciones generales, con adecuado tejido de granulación de la lesión y a la cuarta semana de tratamiento con anfotericina había cicatrización completa (Figura 6). La paciente fue extubada y egresada de cuidados intensivos.

Discusión

Los zygomicetos es una clase de hongos que comprende 2 ordenes: Mucorales y Entomophthorales. Los mucorales, habitualmente producen infección en pacientes inmunocomprometidos y tienen una evolución aguda y los entomophthorales producen infecciones crónicas en pacientes inmunocompetentes (2).

Los mucorales a su vez comprenden varios géneros siendo los mas frecuentes: *Rhizopus* (que causa el 60% de los caso en humanos, de los cuales el 90% son rinocerebrales), *Ábsidia* que es el mas frecuente en patología de animales de granja, mamíferos y aves, el género *Mucor* poco productor de infecciones humanas (2, 4).

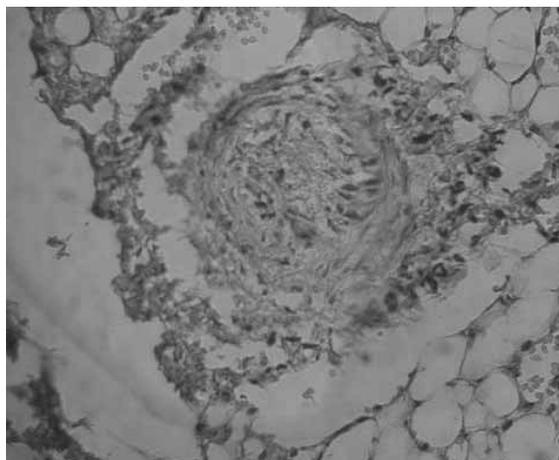


Figura 5. Tejido adiposo del celular subcutáneo donde se observa la luz de una arteriola trombosada.

Las características microscópicas de todos los zygomycetos es la presencia en los tejidos de hifas hialinas anchas, no tabicadas o poco tabicadas (3, 4).

En el estudio histopatológico se observa invasión de arterias y venas por el hongo, causando trombosis e infarto séptico y diseminación (4).

Estos organismos se localizan en cualquier parte del mundo sin importar climas o condiciones geográficas especiales. Son habitantes comunes de materia en descomposición, en el pan y las frutas. Ocasionalmente se aíslan del medio hospitalario relacionado con actividades de renovación y construcción, también han sido reportados grupos de casos relacionados a fómites comunes tales como vendaje elásticos y adhesivos contaminados, los cuáles al tener contacto cutáneo prolongado causan infección (1, 5, 6).

Generalmente los mucorales se diseminan por vía aérea. Al llegar al tracto respiratorio se implantan en cornetes nasales y pueden ser colonizadores de nasofaringe y senos paranasales. Otro mecanismo de transmisión es la introducción directa en un sitio con pérdida de la integridad, secundaria a quemaduras u otros traumatismos. Menos común es la adquisición



Figura 6. Mejilla izquierda con cicatrización completa.

por ingestión. La transmisión de persona a persona no ha sido documentada (1).

En recién nacidos la infección puede ser adquirida por ingestión del hongo e introducción dentro del tracto gastrointestinal o inhalación dentro de la nasofaringe o pulmón después del nacimiento; sin embargo colonización saprofítica en la vagina de la madre y la adquisición del hongo al tiempo del parto no puede ser excluido (3). Sin embargo la presencia de zygomycetos en secreción vaginal en ausencia de enfermedad no ha sido reportada (3).

Como se mencionó anteriormente, la mucormicosis se presenta en pacientes inmunocomprometidos o en enfermedades debilitantes (cetoacidosis diabética, leucemias, linfomas con neutropenias prolongadas, uremia, medicamentos que alteran la respuesta inmune: corticoides, etc.), en quemados, desnutridos y prematuros (2, 7, 8). Otros reportes hacen referencias a infecciones de esta naturaleza en pacientes sin estados aparentes de inmunosupresión previa, pero con factores predisponentes como traumatismos extensos, drogadicción, la utilización de yesos, curas oclusivas o heridas contaminadas (2).

Aunque la patogenia no es realmente clara, es importante conocer: a) la defensa primaria del huésped contra los Mucorales

está constituida por macrófagos y neutrófilos, por lo que, los pacientes neutropénicos están en constante riesgo de infección; b) presumiblemente la acidosis interfiere con la quimiotaxis del neutrófilo, y por lo tanto con la digestión y muerte del hongo (2, 4).

En niños la enfermedad es rara y los pocos casos reportados de esta patología, son principalmente en recién nacidos pretérminos, en niños desnutridos y en estado de acidosis (1, 3).

La forma de presentación en este caso fue la cutánea la cual no es la forma más común en niños como describe la literatura ya que ésta refiere la forma gastrointestinal (3).

Tiene una alta mortalidad (72%) (1, 3). Este desenlace fatal es debido al grado de afectación de los tejidos, las enfermedades asociadas que deterioran el estado inmunológico y la celeridad con que se hace el diagnóstico, donde la mayoría de los casos no se sospecha (1, 3,5). El paciente aquí referido no tuvo un desenlace fatal, posiblemente porque se realizó un diagnóstico temprano, al sospechar la infección micótica por la pobre respuesta clínica a los antibióticos de amplio espectro instalados y al desbridamiento quirúrgico realizado. Esto permitió que al quinto día de aparecida la lesión se tuviera el diagnóstico de mucormicosis y se instaló un tratamiento agresivo con anfotericina B y limpiezas quirúrgicas diarias.

Los principales factores que predisponen el desarrollo de esta infección en los niños son: desnutrición, prematurez, gastroenteritis, deshidratación y acidosis (1, 2, 4, 10, 11).

El caso que aquí se informa presenta la prematurez y acidosis respiratoria como factores predisponentes. Los prematuros tienen alteración en la quimiotaxis de los neutrófilos y su sistema inmune tiene menor capacidad de opsonizar y fagocitar los microorganismos (2, 4). Se sospecha como vía de acceso de los microorganismos la piel, por pérdida

de la integridad, en el sitio donde se colocó adhesivo Durapore (3M) como sujetador del tubo. En los cultivos de adhesivos realizados en la misma unidad no hubo crecimientos de hongos. Esto se realizó porque hay casos reportados en la literatura donde el mecanismo de transmisión fueron adhesivos contaminados (1, 5, 6).

El diagnóstico se realiza mediante la identificación por microscopio de las hifas no septadas (a diferencia del género *Aspergillus* que sí son tabicadas), anchas y con ramificaciones en ángulo recto (2). A pesar de que se han descubierto antígenos que podrían servir para elaborar pruebas serológicas, estos carecen de sensibilidad y especificidad (1, 3).

El tratamiento de elección es Anfotericina B a dosis altas de 1-1.5 mg x Kg x día y la duración del tratamiento depende de la respuesta individual, junto con la resección quirúrgica del tejido necrótico (1, 3, 12,13).

En conclusión se consideró la presentación del caso en virtud de que a pesar de ser una entidad clínica descrita principalmente en pacientes adultos, no está exenta de presentarse en la infancia mencionándose que en los últimos años es una patología emergente en los niños y dentro de este grupo los neonatos son un grupo muy vulnerable, que debe ser considerada por el pediatra dada su severidad, su rápida progresión y alta letalidad y debe sospecharse en prematuros con lesiones cutáneas necróticas que no respondan al tratamiento convencional.

Referencias Bibliográficas

- (1) Wiederman BL. Zygomycosis. In: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric infectious diseases. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders CO;1998. p. 2354- 60.
- (2) Vargas H. Patógenos emergentes en micosis cutáneas y sistémicas. Dermatología Venezolana 2004; 42 (2): 4-18.

- (3) Miller MJ. Fungal infections. In: Remington and Klein. Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders CO; 2001. p. 813-53.
- (4) Hernández-Magana R, Gómez-Barreto D, Puente A, Salgado M, De la Torre-González C, Bonifaz A. Mucormicosis Rinoorbitaria nosocomial causada por *Rhizopus oryzae* en un lactante desnutrido. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58 (1): 35-47.
- (5) Lehrer IR, Howard DH, Syphered PS. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980; 93-98.
- (6) Robertson AF, Joshi VV, Ellison Da, Cedars JC. Zygomycosis in neonatos. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 812-15.
- (7) García P, Beltran C, Guzman A, León P, Arredondo M, Fonseca X. Diagnostico rápido de dos casos de mucormicosis con tinción de blanco de calcoflúor. *Rev Chil Infectol* 2001; 18 (4): 285-90.
- (8) Vasquez O, Rodríguez R. Intestinal disseminated zygomycosis, associated whit hyperinfeccion syndrome caused by *strongyloides stercoralis*. *Acta Pediatr Mex* 2002; 23(6): 341-44.
- (9) Lara-Torres HR, Durán-Padilla MA. Un caso de gastroenterocolitis necrosante por zygomycosis. *Rev Mex Pediatr* 2004; 71 (6): 283-85.
- (10) Arisoy AE, Arisoy ES, Correa CA, Kaplan SL. *Rhizopus* Necrotizing Cellulitis in a preterm infant: a case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:1029-31.
- (11) Grim PF, Demello D, Keenan WJ. Disseminated Zygomycosis in a newborn. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 61-63.
- (12) Corder WT, Aronoff S.C. Mucormycosis (zygomycosis). In: Burg FD, Ingelfinger Jr, Wald ER, Polin RA. *Current Pediatric Therapy*. 16ed. Philadelphia: Saunders CO;1999.p.150.
- (13) Coria J, Vaquez O. Usos clínicos de la anfotericina B. *Acta Pediatr Méx* 2000; 21 (1):5.