

Zigomicosis y síndrome hemofagocítico en un paciente inmunocompetente: informe de caso

Nicolás A. Gemelli, Ana L. Cajelli, Ana I. Legris, Sonia D. Villarroel, Carlos S. Ruggeri y Juan E. San Román

RESUMEN

Introducción: la zigomicosis es una infección fúngica poco frecuente, con alta tasa de mortalidad y de mal pronóstico. Afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos. La asociación con el síndrome hemofagocítico es extremadamente inusual, más aún en pacientes inmunocompetentes, con pocos ejemplos registrados en la literatura.

Caso clínico: se presenta el caso de un paciente masculino inmunocompetente de 40 años con diagnóstico de mucormicosis y síndrome hemofagocítico que evoluciona desfavorablemente, con fallo multiorgánico, a pesar de los esfuerzos médicos.

Conclusión: la asociación de mucormicosis con síndrome hemofagocítico en un paciente inmunocompetente es extremadamente rara; existen pocos casos informados en Latinoamérica. Debemos tener presente esta asociación, ya que requiere un tratamiento agresivo y soporte vital avanzado.

Palabras clave: zigomicosis, linfocitosis hemofagocítica, mucormicosis, insuficiencia multiorgánica.

ZYGOMYCOSIS AND HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT: A CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction: zygomycosis is a rare fungal infection that carries with high mortality rates. This poor prognosis, rapidly progressive infection mainly affects immunocompromised patients. The association with hemophagocytic lymphohistiocytosis is extremely unusual, even more in immunocompetent patients, with few cases reported.

Case: we present the case of an immunocompetent male patient who was diagnosed with zygomycosis and hemophagocytic lymphohistiocytosis. Despite medical efforts he developed multiorgan failure.

Conclusion: the association of mucormycosis with hemophagocytic lymphohistiocytosis in an immunocompetent patient is exceptional with few cases reported in Latin America. We must always suspect this association considering they require aggressive treatment and advanced life support.

Key words: zygomycosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis, mucormycosis, multiple organ failure.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(1): 25-28.

INTRODUCCIÓN

La zigomicosis o mucormicosis (MM) es una infección fúngica infrecuente que se presenta con una incidencia que oscila entre 0,4 y 1,7 casos por millón de habitantes por año, según las diferentes series informadas.¹⁻³ *Rhizopus* (34%), *Mucor* (19%), *Rhizomucor* y *Absidia* (19%) son los agentes etiológicos que se rescatan con mayor frecuencia, en tanto la inhalación de esporas y las lesiones dérmicas son la principal vía de acceso. Los traumatismos (15%) y el inmunocompromiso (enfermedades oncohematológicas [44%], trasplante de médula ósea [9%], diabetes [9%])⁴ constituyen los principales factores de riesgo, debido a alteraciones funcionales o cuantitativas de los neutrófilos,

a acidosis metabólica o aumento en los niveles séricos de hierro. Si bien existen múltiples formas clínicas, la presentación rinoorbitocerebral (27-39%) es la más común, con una mortalidad de alrededor del 39%, mientras que la pulmonar (24-30%) y la diseminada (15-23%) son menos frecuentes aunque con una mortalidad informada de hasta el 96%^{4,5}. Según el estudio realizado por Roden y col.¹, la sobrevida sin tratamiento fue del 3%, 61% en pacientes tratados con anfotericina B y 70% en pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y antifúngico.

El síndrome hemofagocítico (SHF) es un cuadro poco frecuente y con múltiples causas etiológicas, que se produce por una activación inmunológica excesiva. Las infecciones y las enfermedades oncológicas representan las causas más frecuentes de SHF secundario. La mortalidad global varía entre 20 y 81%⁶⁻⁹ destacando el mejor pronóstico en aquellos secundarios a causa infecciosa e idiopática. Si bien existen múltiples publicaciones acerca de la MM y el SHF como cuadros aislados, su asociación no se encuentra ampliamente referida en la literatura.

Recibido: 29/01/20

Aceptado: 25/03/20

Servicio de Terapia Intensiva Adultos (N.A.G., S.D.V., J.E.S.R.).
Servicio de Otorrinolaringología (A.L.C., A.I.L., C.S.R.). Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: nicolas.gemelli@hospitalitaliano.org.ar

El presente artículo expone la asociación entre dos patologías extremadamente infrecuentes en un paciente crítico inmunocompetente con fallo multiorgánico (FMO).

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 40 años, sin antecedentes, que consulta en otra institución por fiebre de 39-40 °C de dos semanas de evolución. Se realizó laboratorio que presentó GB de 12 500/mm³, sin otros hallazgos de relevancia. Se indicó antibioticoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico por 7 días vía oral. Persistió febril por lo que se repitió laboratorio que informó: hematocrito 24,8%, hemoglobina 8,6 g/dL, leucocitos 2000/μL (37% neutrófilos), 36 900 plaquetas/μL, creatinina 5,07 mg/dL, urea 197 mg/dL, bilirrubina total 13,4, TGO 1900 UI/L, TGP 1200 UI/L, fibrinógeno menor de 20, LDH 7051, CPK 3170. Dentro de las 24 horas siguientes evolucionó con excitación psicomotriz, ictericia y síndrome confusional, por lo que se decidió su traslado a la terapia intensiva (UTI) de nuestra institución.

Ingresó en mal estado general con regular mecánica ventilatoria, Glasgow 8/15, TA 100/60 mm Hg y FC 110 lpm. Se decide intubación ototraqueal y asistencia respiratoria mecánica con posterior requerimiento de 0,2 μg/kg/min de noradrenalina. Se realizó nueva analítica donde se constató pancitopenia: hematocrito 19,7%, hemoglobina 7,3 g/dL, leucocitos 1510/mm³ (neutrófilos 78%), plaquetas 19 200/mm³, KPTT 89 s, factor V 32%, fibrinógeno 64 mg/dL, ácido láctico 5,82 mmol/L, urea 94 mg/dL, creatinina 2,49 mg/dL, TAG 548 mg/dL, CPK 1884 UI/L, LDH 6793 UI/L, BT 10,68 mg/dL, BD 6,84 mg/dL, FAL 211 UI/L, GOT 722, GPT 1288 UI/L, TP 57% y amonio 193 μg/dL.

En el contexto de FMO sin diagnóstico se efectuaron estudios complementarios a fin de orientar su causa responsable. A pesar de que el primer diagnóstico orienta a sospechar el shock séptico, la severa alteración multiorgánica en un paciente joven sin antecedentes personales obligó a descartar factores predisponentes y posibles causas de inmunocompromiso. Dichos estudios revelaron: ecografía con esplenomegalia (152 mm), frotis de sangre periférica donde no se evidencian células inmaduras y punción-aspiración de médula ósea (PAMO) que informa hemofagocitosis sin otros hallazgos de importancia. La citometría de flujo y el estudio inmunogenético tampoco presentaron hallazgos de relevancia, por lo cual se descartó la presencia de neoplasias hematológicas. Con el objetivo de identificar patógenos responsables del shock séptico y del fallo multiorgánico se tomaron hemocultivos que fueron (HMC) 2/2 positivos para levaduras, las serologías para HIV, hepatitis, toxoplasma, citomegalovirus, sífilis, varicela, herpes y el virus linfotrópico de células humanas T (HTLV) no reactivas. Se decidió iniciar tratamiento con meropenem, vancomicina, colistina y anfotericina B. La clínica y los estudios complementarios confirmaron el diagnóstico de SHF. Considerando que dicha entidad puede ser secundaria a otras patologías, habitualmente oncológicas, se solicitó tomografía computarizada (TC) corporal total con contraste endovenoso (EV) donde se observó: moderado derrame pleural bilateral y esplenomegalia, sin hallar lesiones sugestivas de procesos oncológicos ni otros posibles hallazgos vinculables a inmunocompromiso. A los 6 días evolucionó con proptosis ocular, placas necróticas de aproximadamente 10 mm a nivel del ala nasal derecha, mucosa endonasal y paladar, que invadió posteriormente la región orbitaria (Fig. 1A). Se repitió TC de macizo craneo-



Figura 1. A: TC de macizo facial con aumento de la densidad de las partes blandas y burbujas aéreas a nivel malar derecho. Ocupación completa de los senos paranasales y celdillas etmoidales, por material espontáneamente hiperdenso. B: lesión malar derecha con contenido de material neurótico y afectación de estructuras óseas y partes blandas. Imagen obtenida posterior a debridamiento quirúrgico.

facial y cuello con contraste EV donde se evidenció: proceso inflamatorio preseptal y postseptal de la órbita derecha con compromiso intraconal y extraconal (Fig. 1B).

Se realizaron múltiples desbridamientos quirúrgicos con toma de biopsia y cultivo de materiales biológicos (véase Fig. 2). Estos determinaron *Enterococcus faecium* y *Rhizopus*, mientras que la anatomía patológica informó un pro-



Figura 2. Vista facial anterior donde se observa solución de continuidad en región malar derecha que compromete ala nasal y región nasogeniana homolateral. El defecto se encuentra cubierto por gasas furacinadas posterior a desbridamiento quirúrgico

ceso necrotizante con presencia de hifas micóticas gruesas, ramificadas con angioinvasión, confirmando el diagnóstico de MM (Fig. 3). El paciente evolucionó desfavorablemente y falleció a pesar del tratamiento instaurado.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de síndrome hemofagocítico suele realizarse en estadios avanzados de la enfermedad coexistiendo con un severo compromiso general del paciente. Esto supone un primer desafío al personal de salud, pues requiere no solo un soporte vital avanzado sino además múltiples estudios complementarios que orienten al diagnóstico. Otros diagnósticos diferenciales como insuficiencia hepática o encefalitis no lograban explicar totalmente todos los hallazgos clínicos y de laboratorio, lo que motivó que se realizaran estudios que descartaran otras entidades, principalmente oncológicas.

Otro de los desafíos que supone el cuadro clínico es el hecho de que el FMO puede ser producto de un evento infeccioso severo como del propio síndrome hemofagocítico y, a su vez, las infecciones pueden constituir factores predisponentes de dicho síndrome. De este modo, un mismo evento puede ser causa y consecuencia de las manifestaciones.

Hay solo cinco informes en la literatura actual que hacen referencia a la asociación entre MM y SHF, lo que categoriza a este cuadro como extremadamente raro. Nuestro caso resulta ser el único que expone la presentación simultánea de SHF y la forma rinoorbital de la MM a nivel mundial. El sexo, la edad, la presencia de inmunocompromiso, el subtipo de MM, el abordaje quirúrgico y la mortalidad se exponen en el cuadro 1.

En los artículos correspondientes a Mehta y col.¹⁰, Inagaki y col.¹¹ y Arena y col.¹², la enfermedad se inició con un síndrome febril oligosintomático, que evolucionó a FMO en un corto período de tiempo. Esta forma de presentación coincide con la evolución del caso en nuestra institución. En contraposición, el caso de Dayan y col.¹³ comenzó como un síndrome constitucional de 1 mes de evolución. Con respecto al informe de Makino y col.¹⁵ no hay datos disponibles.

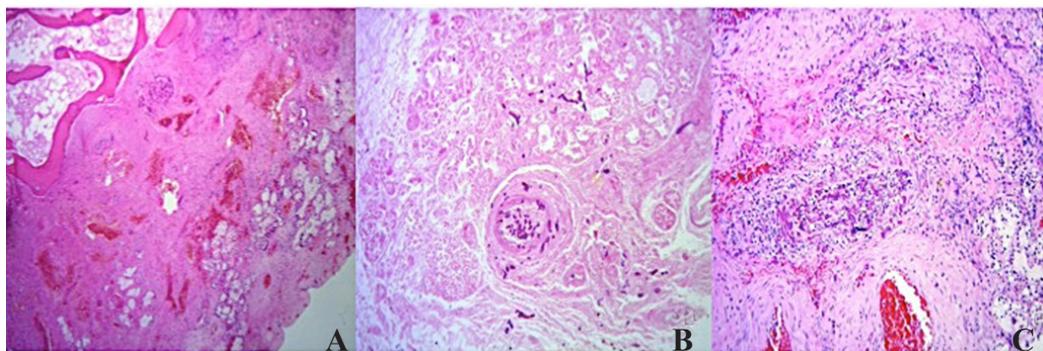


Figura 3. A: tinción de hematoxilina y eosina a 40X. Mucosa nasal ulcerada. Presencia de filamentos micóticos gruesos no tabicados invadiendo estructuras vasculares profundas. B: tinción de hematoxilina y eosina a 100X. Mucosa nasal necrótica. Presencia de filamentos micóticos gruesos, no tabicados infiltrando pared vascular. C: tinción de hematoxilina y eosina a 100X. Mucosa nasal con infiltrados inflamatorios mononucleares. Presencia de filamentos micóticos gruesos, no tabicados infiltrando pared vascular y filete nervioso.

CUADRO 1. Mucormicosis y síndrome hemofagocítico en adultos: series disponibles en la literatura

	Año	País	Tipo de artículo	Sexo	Edad	IC (SÍ/NO) / Causa	Subtipo de MM	Cirugía	Mortalidad
Mehta C. y col. ¹⁰	2016	India	RC	F	32	NO	Diseminada (P/Hep/VAS)	SÍ	SÍ
Inagaki N. y col. ¹¹	2008	Japón	CE	M	23	SÍ (linfoma)	Pulmonar	NO	SÍ
Arena V. y col. ¹²	2012	Italia	CE	M	32	NO	Diseminada	NO	SÍ
Dayan D. y col. ¹³	2015	Israel	CE	M	33	SÍ (HIV)	Diseminada (Hep/Int)	SÍ	SÍ
Makino C. y col. ¹⁴	1999	Japón	CR	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D
Nuestro caso	2019	Argentina	RC	M	40	NO	RO	SÍ	SI

MM: mucormicosis; IC: inmunocompromiso; RC: reporte de caso; CE: carta al editor; HIV: virus de inmunodeficiencia adquirida humano; RO: rinoorbital; S/D: sin datos.

Cinco de los 6 casos (exceptuando el de Makino y col.) requirieron soporte vital avanzado y abordaje multidisciplinario. Sin embargo, el desenlace fue fatal en todos ellos a pesar de las terapéuticas instauradas. El tratamiento combinado de la mucormicosis rinoorbital suele ser el más ampliamente aceptado. Incluye la administración de anfotericina B intravenosa sumada al tratamiento quirúrgico, siendo este último un factor pronóstico independiente de supervivencia^{15,16}. El tratamiento inmunosupresor requerido para el tratamiento del síndrome hemofagocítico supone un desafío en el contexto de un paciente con infección activa, shock y fallo multiorgánico.

CONCLUSIÓN

La MM es una enfermedad rara que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos. La asociación de MM y SHF en inmunocompetentes no se encuentra informada en América y hace a este cuadro prácticamente excepcional. Nuestro caso es el único que expone la presentación simultánea de SHF y la forma rinoorbital de la MM a nivel mundial. Su rápida evolución y mal pronóstico condicionan su elevada mortalidad; es por ello que el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento temprano y agresivo desempeñan un papel trascendental.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-53.
- Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1395-401.
- Torres-Narbona M, Guinea J, Martínez-Alarcón J, et al. Impact of zygomycosis on microbiology workload: a survey study in Spain. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):2051-3.
- Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1859-67.
- Rivière S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med*. 2014; 127(11):1118-25.
- Tanphaichitr VS, Viprakasit V, Veerakul G, et al. Homozygous hemoglobin Tak causes symptomatic secondary polycythemia in a Thai boy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25(3):261-5.
- Takahashi N, Chubachi A, Kume M, et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol*. 2001; 74(2):209-13.
- Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol*. 2009; 50:247-53.
- Lin S, Li Y, Long J, Liu Q, et al. Acute liver failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(47):e5431.
- Mehta Ch, Ali MT, Mehta Y, et al. A rare case of isolated hepatic mucormycosis in association with hemophagocytosis syndrome. *J Acute Med*. 2016; 6:98-101.
- Inagaki N, Sugimoto K, Hosone M et al. Disseminated Mucor infection and thrombotic microangiopathy in lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Int J Hematol*. 2008; 88(3):355-6.
- Arena V, De Giorgio F, Pennacchia I, et al. Haemophagocytic syndrome associated with mucormycosis infection. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012; 25(3):751-5.
- Dayan D, Abu-Abeid S, Klausner JM, et al. Disseminated mucormycosis-induced perforated intestine in a late presenting AIDS patient with steroid-dependent secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AIDS*. 2015; 29:2216-7.
- Makino T. A case of diabetes mellitus who died due to multiple organ failure caused by hemophagocytic syndrome complicated with generalized mucormycosis. *Nihon Naikai Gakkai Zasshi*. 1999; 88:133-4.
- Turner JH, Soudry E, Nayak JV, et al. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*. 2013; 123(5):1112-8.
- Valera FC, do Lago T, Tamashiro E, et al. Prognosis of acute invasive fungal rhinosinusitis related to underlying disease. *Int J Infect Dis*. 2011; 15(12):e841-4.