

## Caso clínico

# Mucormicosis rinosinusal por *Cunninghamella bertholletiae* en un paciente con leucemia. A propósito de un caso

Giuseppe Ferrara<sup>a</sup>, María Mercedes Panizo<sup>a,\*</sup>, Luis Colmenares<sup>b</sup>, Libsen Rodríguez-Adrián<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Micología. Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. <sup>b</sup>Cátedra de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela. <sup>c</sup>Centro Médico Docente la Trinidad. Caracas, Venezuela.

Recibido 2 de agosto de 2017; aceptado 26 de septiembre de 2017

**Resumen:** *Cunninghamella bertholletiae* es un patógeno oportunista inusual, que pertenece al orden de los Mucorales y causa infección en pacientes inmunosuprimidos, particularmente con enfermedades hematológicas malignas. Se reporta un caso de mucormicosis rinosinusal por *C. bertholletiae* en un paciente con leucemia mieloide aguda. Los factores críticos para el manejo médico óptimo de la mucormicosis son el diagnóstico temprano, la reversión de los factores predisponentes, el desbridamiento quirúrgico y una terapia antifúngica apropiada precoz. Sin embargo, el éxito de la intervención podría verse amenazado por el delicado equilibrio del sistema inmune de los pacientes inmunocomprometidos.

**Palabras clave:** mucormicosis rinosinusal, *Cunninghamella bertholletiae*, leucemia mieloide aguda.

## Rhinosinusal mucormycosis by *Cunninghamella bertholletiae* in a leukemic patient. Case report

**Abstract:** *Cunninghamella bertholletiae* is an unusual opportunistic pathogen which belongs to the order of the Mucorales and causes infection in immunosuppressed patients, particularly with malignant hematological diseases. We report a case of rhinosinusal mucormycosis caused by *C. bertholletiae* in a patient with acute myeloid leukemia. The critical factors for optimal medical management of mucormycosis are early diagnosis, reversal of predisposing factors, surgical debridement, and appropriate early antifungal therapy. However, the success of the intervention could be threatened by the delicate balance of the immune system of immunocompromised patients.

**Keywords:** rhinosinusal mucormycosis, *Cunninghamella bertholletiae*, acute myeloid leukemia.

\* Correspondencia:  
E-mail: mmpanizo@gmail.com

### Introducción

La mucormicosis es una infección fúngica oportunista e invasora causada por hongos filamentosos aseptados, pertenecientes al orden de los Mucorales. Los factores de riesgo más importantes asociados a esta enfermedad son: granulocitopenia, inmunosupresión, diabetes y traumatismo. Las presentaciones clínicas son infecciones cutáneas, rinocerebrales, pulmonares y diseminadas, estas últimas caracterizadas por angio-invasión y necrosis con mal pronóstico. Los géneros involucrados en la mayoría de las mucormicosis son *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia* (previamente clasificado como *Absidia*), *Cunninghamella*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces* y *Saksenaia* [1-4].

Las infecciones debidas a *Cunninghamella bertholletiae* son muy raras y ocurren principalmente en pacientes con diabetes mellitus que cursan con cetoacidosis diabética y en inmunocomprometidos, particularmente aquellos con enfermedades hematológicas malignas [4-6]. Se reporta un caso de mucormicosis rinosinusal causado por *C. bertholletiae* en un paciente con leucemia mieloide aguda (LMA).

### Caso clínico

Paciente masculino de 33 años de edad, natural del estado Mérida, procedente de la ciudad de Caracas, con diagnóstico de LMA subtipo M2 desde febrero del año

2002. Fue hospitalizado en el Servicio de Medicina II del Hospital Vargas de Caracas y tratado con citarabina (Ara-C) y mitoxantrona. El día 13 de hospitalización inició episodio de neutropenia febril que respondió a tratamiento con cefepime y amikacina. A los 45 días, después del primer ciclo de quimioterapia, presentó otro episodio de neutropenia febril (500 leucocitos/ $\mu\text{L}$  - Valor absoluto de neutrófilos: 1/ $\mu\text{L}$ ) y rinorrea serohemática unilateral izquierda. Durante la evaluación rinoscópica se observaron lesiones necróticas en el cornete medio izquierdo. Los estudios tomográficos evidenciaron hipertrofia de la mucosa del cornete y de las celdillas maxilares izquierdas. Se inició tratamiento con Amphotec® (anfotericina B de dispersión coloidal, ABDC), a dosis de 4 mg/Kg/día, se realizó desbridación quirúrgica y se tomó muestra de tejido para estudio micológico.

El paciente completó el tratamiento acumulando 4 gr de ABDC y se le realizaron dos limpiezas quirúrgicas adicionales; las nasofibroskopias de control evidenciaron desaparición de las lesiones. Durante el tratamiento con ABDC se inició la segunda inducción de la quimioterapia con Ara-C y topotecan. A los 15 días siguientes, presentó nuevo episodio de neutropenia febril. Se realizó una nueva evaluación rinoscópica, en la cual no se evidenciaron nuevas lesiones; los controles tomográficos fueron negativos. Se indicaron cefepime, amikacina y anfotericina B con respuesta favorable. Tres meses y medio después de la segunda inducción de la quimioterapia, el paciente presentó una recaída de su enfermedad hematológica con nuevo episodio de neutropenia febril y datos compatibles con infección pulmonar. Las evaluaciones tomográfica de senos paranasales y rinoscópica fueron normales, pero el paciente falleció 20 días después por shock séptico de punto partida pulmonar. No se realizó necropsia.

### Estudio micológico

La muestra de tejido fue enviada al laboratorio de micología del Hospital Vargas de Caracas, en donde se realizaron examen directo y cultivo. En el examen microscópico de la muestra con KOH más tinta Parker® (100X), se observaron hifas anchas de 7-15  $\mu\text{m}$  de diámetro, aseptadas, ramificadas en ángulo recto (Figura 1A) y de paredes delgadas (Figura 1B). El hallazgo de estas estructuras fúngicas permitió establecer el diagnóstico de mucormicosis [4,7].

En agar Sabouraud dextrosa más cloranfenicol (Difco) incubado a 28 y 37 °C se desarrolló una colonia algodonosa blanca a las 48 horas con crecimiento ilimitado, que posteriormente cambió a color beige [4,7] (Figura 1C). En el examen microscópico de la colonia con azul de lactofenol se observaron hifas gruesas aseptadas, con esporangióforo erecto y una vesícula globosa de 30-60  $\mu\text{m}$  de diámetro con esporangiolas esféricas u ovals de 5-10  $\mu\text{m}$  de diámetro, unidas individualmente a la vesícula mediante un pequeño esterigma (Figuras 1D y E). Estas características fueron compatibles con el género *Cunninghamella* [4,7].

La confirmación de género e identificación de especie se realizó en el Departamento de Micología del Instituto

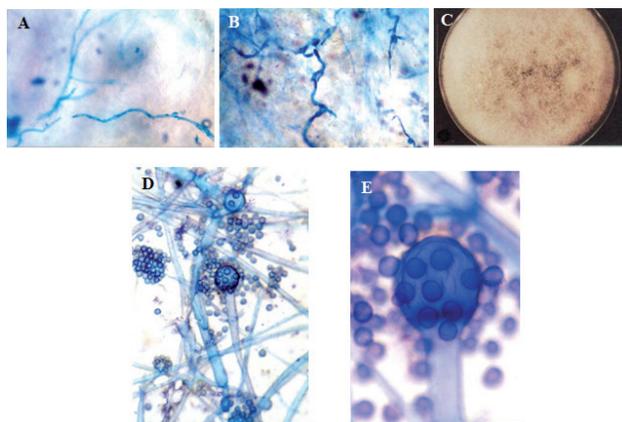


Figura 1. A y B: Examen directo del material clínico obtenido por desbridación quirúrgica (KOH más tinta Parker®, 100X). C: Cultivo de *Cunninghamella bertholletiae* en agar Sabouraud dextrosa más cloranfenicol. D y E: Examen directo del cultivo de *Cunninghamella bertholletiae* (Azul de lactofenol, 200X y 400X, respectivamente).

Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR) mediante pruebas fisiológicas: 1) crecimiento en SDC a 42 °C (positivo); 2) crecimiento en agar Mycosel® (BBL) a 28 °C (negativo); 3) hidrólisis de gelatina, urea y caseína (positivas) y 4) asimilación de azúcares según el método de Huppert, con asimilación de glucosa, maltosa, sacarosa, celobiosa, xilosa, rafinosa y trehalosa, pero no para lactosa, melibiosa e inositol [8].

La cepa fue identificada como *Cunninghamella bertholletiae* y fue confirmada adicionalmente por taxónomos de la Universidad de La Rovira i Virgili, Reus, España, en el año 2006. Se encuentra preservada en la colección de hongos del Departamento de Micología del INHRR.

### Discusión

La taxonomía de los agentes causales de mucormicosis (antes denominada zigomicosis) ha sufrido grandes cambios en la última década. Los análisis filogenéticos han confirmado que la división Zygomycota es polifilética y los taxones clasificados en ella fueron distribuidos en la división Glomeromycota. Esta división agrupa 4 subdivisiones de ubicación taxonómica incierta (*incertae sedis*), siendo una de ellas la subdivisión Mucoromycotina, que alberga a su vez al orden Mucorales que contiene 6 familias. Dentro de la familia Cunninghamellaceae, *C. bertholletiae* es la única especie causante de mucormicosis que es clínicamente importante y se ha descrito casi exclusivamente (98%) en pacientes inmunocomprometidos [2,4,9,10]. Esta nueva clasificación afectó también la denominación de la enfermedad, ya que el término zigomicosis se basaba en la división Zygomycota. Actualmente se ha retomado el nombre de mucormicosis, que es el más conocido a nivel clínico y a su vez ofrece estabilidad en la nomenclatura [2,10].

La forma predominante de adquisición de *C. bertholletiae* es por vía inhalatoria. Las esporangiosporas son pequeñas

y pueden permanecer en el aire por largos períodos de tiempo, incrementando así el riesgo de exposición. Este hongo frecuentemente coloniza las mucosas oral, nasal y los senos paranasales; su penetración, con la subsecuente extensión a la región rinocerebral o a pulmón, es una forma frecuente de infección [1,2,4,5]. En el caso de este paciente, su enfermedad de base y grado de inmunosupresión fueron los factores que favorecieron la colonización y el desarrollo posterior de la infección [2,4,6].

Según las revisiones realizadas por algunos investigadores, se ha reportado un total de 44 casos de mucormicosis por *C. bertholletiae* en la literatura inglesa (desde 1983 hasta 2011). Nueve casos correspondieron a la presentación rinocerebral de la enfermedad y sólo en uno la forma rinosinusal fue el punto de partida de la diseminación. Únicamente dos casos correspondieron a la presentación localizada de la infección a nivel rinosinusal y en uno la enfermedad se diseminó a los pulmones [4-6]. Según el índice de literatura científica y técnica en salud de América Latina y del Caribe (LILACS, <http://lilacs.bvsalud.org/es/>) y el índice SciELO (Scientific Electronic Library Online, [www.scielo.org/es](http://www.scielo.org/es)), sólo se ha reportado un caso de mucormicosis rinosinusal causado por *Mucor* spp. (Aguad L y col. Rev Chil Infect 2004; 21:345-50), por lo tanto, y a pesar del tiempo transcurrido, este pudiera ser el primer informe venezolano y latinoamericano reportado en la literatura de mucormicosis rinosinusal, causado por *C. bertholletiae*. Es probable que la infección diseminara a pulmón en este paciente, pero no puede afirmarse con seguridad ya que no se realizó la necropsia.

El diagnóstico definitivo de la mucormicosis requiere evidencia de la invasión del tejido por el hongo [1,3,4,7]. En este paciente, en el examen directo del tejido se evidenciaron las hifas típicas de los Mucorales que permitieron establecer el diagnóstico. El material clínico debe cultivarse a temperaturas entre 25-37 °C (Fuerza de recomendación A, nivel de evidencia II) [3]. *Cunninghamella* spp. puede hallarse en el laboratorio como un contaminante ambiental, sin embargo, un aislamiento de *C. bertholletiae*, proveniente de cualquier muestra clínica, debe analizarse con precaución ya que no es un contaminante ordinario. Su crecimiento a temperaturas por encima de los 40 °C la diferencia de otra especie del género como *C. elegans* [3,4,7].

La identificación de género y especie es importante para mejorar el conocimiento epidemiológico de la mucormicosis (Fuerza de la recomendación A, nivel de evidencia II) [3]. La identificación de los Mucorales mediante técnicas micológicas convencionales es difícil, debido a que las diferentes especies del orden comparten características morfológicas similares [3,4,7]. Las técnicas moleculares son más confiables (Fuerza de la recomendación A, nivel de evidencia II) [3], pero éstas no se encuentran disponibles en los laboratorios de microbiología. Sin embargo, pruebas como la asimilación de carbohidratos permiten una identificación precisa de estos hongos a nivel de especie (Fuerza de la recomendación B, nivel de evidencia II) [3,7], tal y como sucedió en este caso.

La desbridación quirúrgica del tejido infectado es un

aspecto crítico y debe realizarse lo antes posible para limitar la diseminación de la infección [1,3]. La extirpación repetida y oportuna del tejido necrótico proporcionó al paciente un beneficio significativo, como pudo evidenciarse en este caso. El tratamiento para la mucormicosis es la anfotericina B (AB) deoxicolato, pero sus formulaciones lipídicas, como la AB liposomal (Ambisome®) y la ABDC (Amphotec®), son mejor toleradas por el paciente y son consideradas de primera línea como monoterapia para la enfermedad (Fuerza de la recomendación A, nivel de evidencia II) [1-4]. La dosis estándar recomendada, independientemente del agente que la produce y de la formulación, es de 5 mg/kg y se han propuesto dosis más elevadas de hasta 7,5-10 mg/kg (Fuerza de la recomendación A, nivel de evidencia II) [1,3,4]. El inicio temprano del tratamiento con polienos ha sido asociado con mejoras en la tasa de supervivencia de los pacientes [2,4]. La infección por *C. bertholletiae* posee el peor pronóstico entre todas las infecciones causadas por los Mucorales [4], pero este paciente respondió apropiadamente a la combinación de terapia quirúrgica asociada a ABDC, lo que incrementó su supervivencia.

En el manejo clínico de la mucormicosis los factores críticos son el diagnóstico temprano, la reversión de los factores predisponentes (si es posible), el desbridamiento quirúrgico y una terapia antifúngica apropiada y precoz. Sin embargo, el éxito de la intervención podría verse amenazado por el delicado equilibrio del sistema inmune que poseen los pacientes inmunocomprometidos.

El reporte de este caso fue presentado en el V Congreso Venezolano de Infectología “Dr. Kenneth Gibson”, celebrado en Caracas en el año 2002. Los datos clínicos y de laboratorio fueron recuperados y su divulgación quiere contribuir a mejorar el conocimiento clínico y epidemiológico de la mucormicosis, sobre todo a la luz de los recientes cambios taxonómicos y debido a los limitados casos clínicos publicados en la literatura mundial.

### Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los doctores Josepa Gene y Josep Guarro, de la Universidad de la Rovira i Virgili, por la confirmación de la identificación taxonómica de *C. bertholletiae*.

### Referencias

1. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. Infect Dis Clin North Am. 2016; 30:143-63.
2. Mendoza L, Vilela R, Voelz K, Ibrahim AS, Voigt K, Lee SC. Human fungal pathogens of mucorales and entomophthorales. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 5:a019562. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/>. Acceso: 18 de julio de 2017.
3. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A *et al.* ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and

- management of mucormycosis 2013. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(Suppl 3):S5-26.
4. Gomes MZR, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-*Rhizopus*, -*Mucor*, and -*Lichtheimia* species. Clin Microbiol Rev. 2011; 24:411-45.
  5. Righi E, Giacomazzi CG, Lindstrom V, Albarello A, Soro O, Miglino M. A case of *Cunninghamella bertholletiae* rhino-cerebral infection in a leukaemic patient and review of recent published studies. Mycopathologia. 2008; 165:407-10.
  6. Hsieh TT, Tseng HK, Sun PL, Wu YH, Chen GS. Disseminated zygomycosis caused by *Cunninghamella bertholletiae* in patient with hematological malignancy and review of published case reports. Mycopathologia. 2013; 175:99-106.
  7. Lackner M, Caramalho R, Lass-Flörl C. Laboratory diagnosis of mucormycosis: current status and future perspectives. Future Microbiol. 2014; 9:683-95.
  8. Weitzman I, Crist MY. Studies with clinical isolates of *Cunninghamella* II. Physiological and morphological studies. Mycologia. 1980; 72:661-9.
  9. Spatafora JW, Chang Y, Benny GL, Lazarus K, Smith ME, Berbee ML *et al.* A phylum-level phylogenetic classification of zygomycete fungi based on genome-scale data. Mycologia. 2016; 108:1028-46.
  10. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (Zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. Clin Infect Dis. 2012; 54(S1):S8-15.