

Tratamiento exitoso de mucormicosis rino-órbito-cerebral en un paciente trasplantado renal

John F. Nieto-Ríos¹, Luis F. Moreno-Coral², Andrés Zapata-Cárdenas³, Catalina Ocampo-Kohn¹, Arbey Aristizabal-Alzate¹, Lina M. Serna-Higueta¹, Isabel C. Ramírez-Sánchez⁴, Gustavo A. Zuluaga-Valencia¹

¹ Grupo de Nefrología y Trasplante. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Antioquia (Colombia)

² Servicio de Nefrología. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Antioquia (Colombia)

³ Servicio de Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Antioquia (Colombia)

⁴ Servicio de Infectología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Antioquia (Colombia)

Nefrología 2014;34(1):120-4

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12084

RESUMEN

La mucormicosis rino-órbito-cerebral es una infección micótica potencialmente mortal en los pacientes inmunosuprimidos. Los principales factores de riesgo para adquirirla son la diabetes mellitus mal controlada, la sobrecarga de hierro, la inmunosupresión potente y el uso crónico de esteroides. En esta revisión presentamos el caso de un paciente trasplantado de riñón que, luego del tratamiento de un rechazo agudo con dosis altas de esteroides e inmunosupresión potente con tacrolimus más micofenolato, presentó mucormicosis rino-órbito-cerebral de rápida progresión con necesidad de tratamiento quirúrgico agresivo, suspensión de la inmunosupresión y tratamiento antifúngico potente.

Palabras clave: Mucormicosis rino-órbito-cerebral. Trasplante renal. Rechazo agudo. Inmunosupresión.

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis rino-órbito-cerebral (MROC) es una infección micótica de rápida progresión y alta morbimortalidad en los pacientes inmunosuprimidos con necesidad de manejo médico y quirúrgico multidisciplinario. Presentamos el caso de un paciente trasplantado renal con MROC que fue manejado exitosamente en nuestra institución.

Successful treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a kidney transplant patient

ABSTRACT

Rhino-orbital-cerebral mucormycosis is a potentially fatal mycotic infection in immunosuppressed patients. The main risk factors for acquiring this infection are poorly controlled diabetes mellitus, iron overload, potent immunosuppression and chronic steroid use. In this review, we present the case of a kidney transplant patient who, after treatment of an acute rejection episode with high doses of steroids and potent immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate, presented with rapidly progressing rhino-orbital-cerebral mucormycosis that required aggressive surgical treatment, immunosuppression discontinuation and potent antifungal treatment.

Keywords: Mucormycosis rhino-orbital-cerebral. Kidney transplantation. Acute rejection. Immunosuppression.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, de 33 años, con antecedente de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a enfermedad poli-quística. Fue trasplantado de donante fallecido en otra institución en el año 2007. Recibió manejo inmunosupresor con prednisona, tacrolimus y micofenolato mofetilo. En marzo de 2012 le realizan biopsia renal que informa rechazo celular agudo Banff IA. Recibió tratamiento con metilprednisona 1500 mg, prednisona 50 mg día, micofenolato 3000 mg al día y tacrolimus XL 7 mg al día. Un mes después el paciente presenta fiebre, cefalea frontal y retro-ocular, con disminución de la sensibilidad en la hemicara derecha. Es evaluado y diagnosticado de sinusitis aguda y le inician tratamiento con amoxicilina. El paciente no mejora y comien-

Correspondencia: Lina M. Serna Higueta
Grupo de Nefrología y Trasplante. Hospital Pablo Tobón Uribe.
Calle 78b Número 69-240. Medellín, Antioquia, Colombia.
lm.serna@hotmail.com
johnfredynieto@gmail.com

za a presentar proptosis ocular, edema de maxilar superior derecho, rinorrea verdosa, diplopía, epífora, úlcera en paladar, convulsiones y elevaciones de azoados. Por este motivo es remitido a nuestra institución. A su ingreso se encuentra febril, con edema en hemicara derecha, úlcera extensa en el paladar duro, proptosis ocular, oftalmoplejia, pérdida de la visión por ojo derecho y función renal alterada (figura 1). Se realiza resonancia magnética cerebral que muestra compromiso de los senos paranasales, órbita derecha, lóbulo frontal, senos cavernosos, ganglios basales derechos y área del tálamo ipsilateral (figura 2). Con estos hallazgos se hace diagnóstico de MROC, por lo cual se inicia anfotericina B liposomal, se suspende la inmunosupresión y se lleva a cirugía radical multidisciplinaria, donde se realiza drenaje de sinusitis, drenaje de absceso cerebral frontal derecho, resección extensa de los tejidos blandos y óseos de hemicara derecha, enucleación, traqueostomía y gastrostomía (figura 3). Los cultivos y la patología confirman infección por *Mucor* (figura 4). Adicionalmente se aislaron *E. cloacae*, *C. sedlakii*, *K pneumoniae* BLEE (β -lactamasa de espectro extendido) positiva.

Un control de imágenes de resonancia magnética muestra aún compromiso por la enfermedad en cerebro. Sin embargo, dada la extensión y las secuelas graves de una cirugía más radical, se decidió continuar con manejo médico (figura 5). Por tal motivo se completa tratamiento durante 6 semanas luego de la cirugía radical con anfotericina B liposomal, meropenem, linezolid y posaconazol más curaciones dos veces por semana. Posteriormente se da de alta con posaconazol 400 mg cada 12 horas, ciclosporina 50 mg cada 12 horas, prednisona 5 mg al día y nutrición por gastrostomía. Seis meses después el paciente estaba en buenas condiciones generales, sin signos de infección activa y con aceptable función del injerto renal (creatinina de 1,5 mg/dl). Fue llevado a reconstrucción quirúrgica exitosa. Seis meses después de la reconstrucción el paciente se encuentra en buenas condiciones generales y actualmente está en plan de terminar su proceso de reconstrucción facial (figura 6).

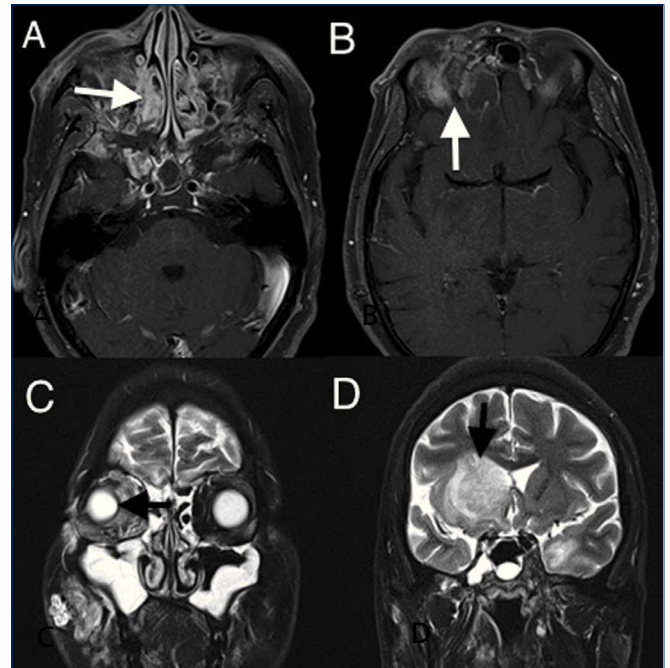


Figura 2. Hallazgos en la resonancia magnética cerebral. A) Compromiso de senos paranasales (flecha). B) Órbita derecha y lóbulo frontal (flecha). C) Órbita derecha (flecha). D) Ganglios basales derechos y tálamo ipsilateral (flecha).

DISCUSIÓN

La mucormicosis es una infección micótica oportunista y devastadora, causada por varios tipos de mohos filamentosos que se encuentran ampliamente distribuidos en todo el mundo. Es considerada actualmente la tercera micosis invasiva más común luego de la candidiasis y la aspergilosis¹, aunque en trasplantados renales ha sido reportada como la primera causa^{2,3}. La prevalencia de la mucormicosis es de alrededor del 3-4 % en los registros de autopsias en los pacientes de

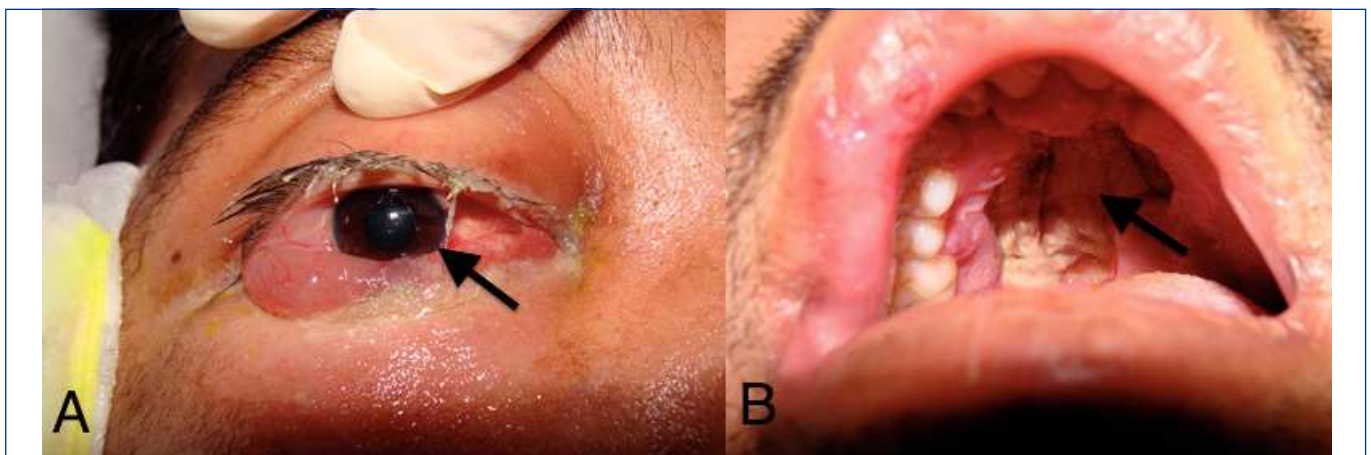


Figura 1. Hallazgos iniciales al momento del diagnóstico.

A) Proptosis, quemosis y midriasis parálitica derecha (flecha), con edema palpebral. B) Úlcera en región derecha del paladar (flecha).

caso clínico



Figura 3. Hallazgos posquirúrgicos.

Resultado de la intervención quirúrgica multidisciplinaria.

alto riesgo y su incidencia es creciente en las últimas décadas en relación con una mayor disponibilidad y uso de medicamentos inmunosupresores para diversas indicaciones terapéuticas, así como también a raíz de la gran pandemia causada por enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus^{1,4}.

Los hongos responsables de la mucormicosis pertenecen a la clase de los Zygomycetos, del orden de los Mucorales, representados por varios géneros, entre ellos los géneros *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Absidia*⁴. Estos hongos se caracterizan por tener un crecimiento rápido en medios de cultivo poco exigentes, en un amplio rango de temperaturas, con un proceso de reproducción asexual y producción de esporas que se liberan al ambiente. Al microscopio, se destacan por

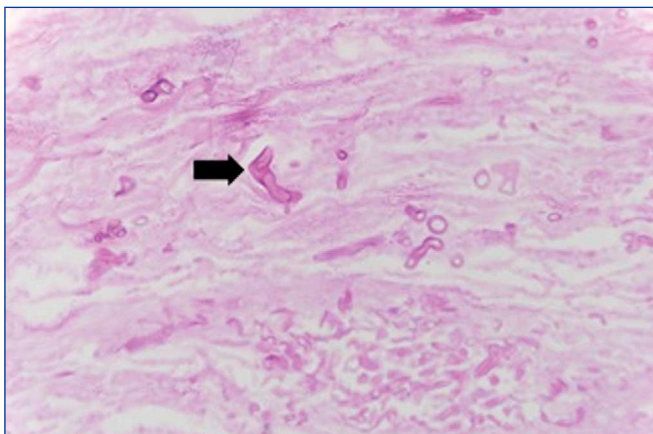


Figura 4. Hallazgos histológicos.

Se observan hifas aseptadas características de mucormicosis (flecha) (cortesía de Dra. Beatriz Lopera, Patóloga del Hospital Pablo Tobón Uribe).

sus hifas anchas (5-15 micras), aseptadas y con ramificación irregular^{4,6}.

De todas las formas clínicas, la MROC es la más frecuente en los pacientes trasplantados de riñón³. Usualmente es causada por el hongo *Rhizopus oryzae*^{6,8}. Se caracteriza por cuadros de sinusitis aguda con fiebre, cefalea, epifora y congestión nasal^{5,9}, con una evolución generalmente rápida a través de la diseminación vascular a las estructuras contiguas hasta el parénquima cerebral⁹. Entre los predictores clínicos de diseminación de la enfermedad, se encuentran principalmente la ulceración del paladar, la presencia de tejido de aspecto necrótico y el compromiso de las turbinas nasales^{7,9}.

El riesgo para desarrollar una MROC depende fundamentalmente de factores relacionados con la susceptibilidad del huésped en relación con su inmunidad celular. Los principales factores de riesgo en la población trasplantada son la diabetes mellitus mal controlada, la sobrecarga de hierro, la uremia, el uso de antibióticos de amplio espectro, los episodios de rechazo agudo, el uso de esteroides y la inmunosupresión potente^{4,5,7,9,11}.

El diagnóstico de la mucormicosis siempre requerirá la confirmación histológica, ya que los estudios de imagen pueden sugerir el compromiso por esta infección, pero no son diagnósticos¹². Sin embargo, dada la magnitud de su compromiso, la rápida progresión de la invasión local y las implicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente, se requiere un alto índice de sospecha y en el contexto clínico adecuado estaría indicado el inicio temprano del manejo médico y quirúrgico aun sin la confirmación histológica^{4,9,13}.

La aproximación al tratamiento de la MROC se basa en cuatro principios fundamentales. En primer lugar, se debe hacer un

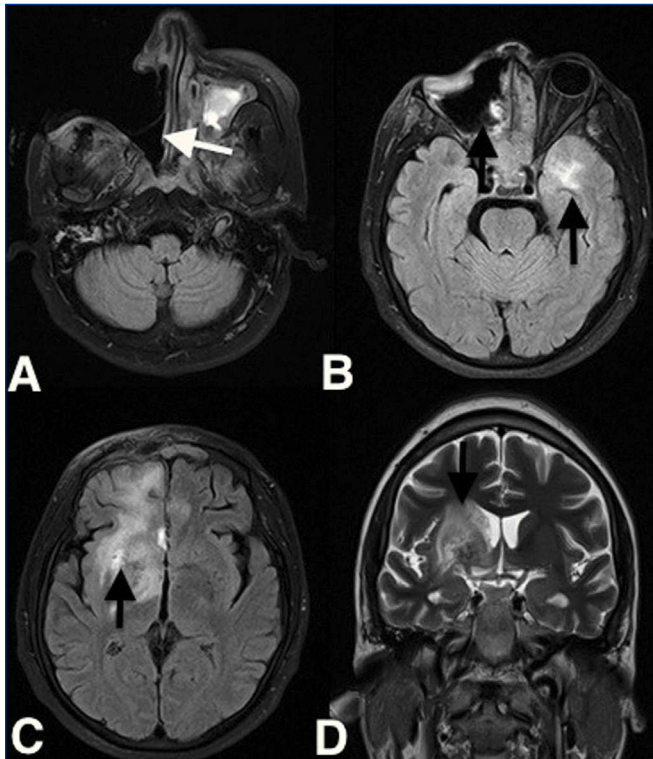


Figura 5. Resonancia magnética cerebral posquirúrgica. A) Defecto posquirúrgico en hemisfera derecha (flecha). B) Compromiso frontal derecho (flecha) y temporal izquierdo (flecha). C) Extensión de la infección a región frontal, temporal y gangliobasal derecha (flecha). D) Compromiso de tálamo derecho (flecha).

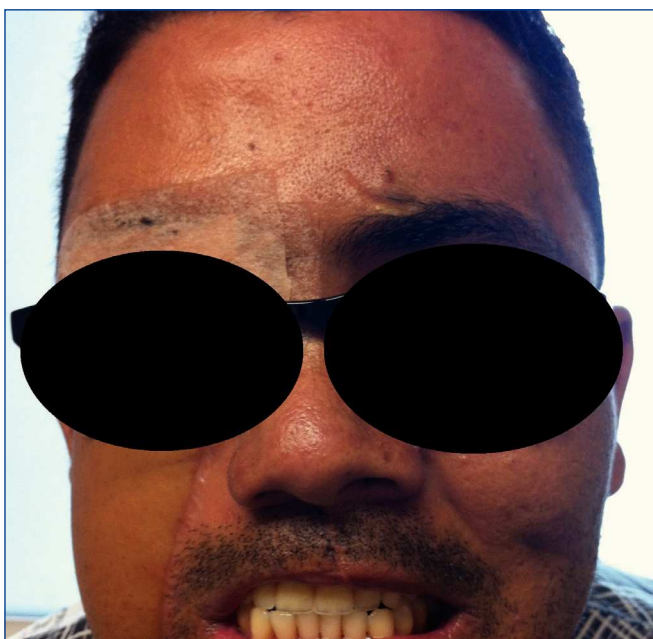


Figura 6. Paciente seis meses después de la reconstrucción.

diagnóstico temprano basado en un alto índice de sospecha. En segundo lugar, el inicio rápido del tratamiento, tanto médico como quirúrgico, idealmente en los primeros 5 días, ha demostrado una menor tasa de mortalidad a 3 meses (48,6 % frente a 82,9 %) ^{7,14,15}. En tercer lugar, es importante intentar eliminar el factor predisponente, particularmente el uso de glucocorticoides, que debería ser minimizado o idealmente suspendido ^{7,14,15}. En cuarto lugar, el pilar más importante en el manejo de la MROC es el desbridamiento quirúrgico amplio de los tejidos comprometidos, con el fin de cortar la cadena entre la angioinvasión, la necrosis y la mala penetración de los medicamentos al sitio de infección ^{4,15}. En general el tratamiento antifúngico consiste en la administración de polienos como la anfotericina B en sus formas deoxicolato o liposomal en asociación con posaconazol ⁴. La duración del tratamiento médico se debe individualizar buscando la resolución clínica y radiológica ¹⁶. Sin embargo, se ha de tener presente que, aun en las mejores circunstancias y a pesar del manejo adecuado, la mortalidad por esta infección es de alrededor del 45 % en la forma local, pero que puede llegar hasta una mortalidad del 93 % en la forma rinocerebral ^{9,17}.

Cuando el paciente llegó a nuestro hospital, presentaba una infección avanzada, con compromiso extenso de senos paranasales, órbita y cerebro. Un manejo multidisciplinario médico y quirúrgico permitió tratar con éxito esta infección, aunque con unas secuelas estéticas y funcionales muy importantes.

En conclusión, la mucormicosis debe ser sospechada en todo paciente inmunosuprimido que se presente con síntomas respiratorios altos persistentes, no explicados por otras causas, y su tratamiento debe ser agresivo, lo que incluye terapia con antifúngicos y cirugía temprana, con el fin de evitar las complicaciones y su progresión a MROC, que tiene una alta morbimortalidad, con secuelas devastadoras.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Rollides E, Walsh TJ, Kontoyannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54 Suppl 1:S23-34.
2. Einollahi B, Lessan-pezeski M, Pourfarziani V, Nemati E, Nafar M, Pour-reza-gholi F, et al. Invasive fungal infections following renal transplantation: a review of 2410 recipients. *Ann Transplant* 2008;13(4):55-8.
3. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Aslani J, Nemati E, Rostami Z, Hosseini MJ, et al. Two decades of experience in mucormycosis after kidney transplantation. *Ann Transplant* 2011;16(3):44-8.

4. Gamaletsou M, Sipsas N, Roilides E, Walsh T. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14(4):423-34.
5. Godara SM, Kute VB, Gopiani KR, Gera DN, Shah PR, Vanikar AV, et al. Mucormycosis in renal transplant recipients: predictors and outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(4):751-6.
6. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis* 2012;54 Suppl 1:S8-S15.
7. Wali U, Balkhair A, Al-Mujaini A. Cerebro-rhino orbital mucormycosis: An update. *J Infect Public Health* 2012;5(2):116-26.
8. Botero JC, Moreno LF, Caparoso LC. Rhinocerebral mucormycosis in diabetic patient with headache. *Revista Colombiana de Infectología* 2008;12(1):298-303.
9. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant* 2006;6(10):2365-74.
10. 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(5):634-53.
11. Roilides E, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Host defenses against zygomycetes. *Clin Infect Dis* 2012;54 Suppl 1:S61-6.
12. Spellberg B, Ibrahim AS. Recent advances in the treatment of mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12(6):423-9.
13. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, Kontoyiannis DP, Morris MI, Perfect JR, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(3):715-22.
14. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):503-9.
15. Spellberg B, Kontoyiannis DP, Fredricks D, Morris MI, Chin-Hong PV, Ibrahim A, et al. Risk factors for mortality in patients with mucormycosis. *Med Mycol* 2012;50(6):611-8.
16. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Recent Advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1743-51.
17. Badiie P, Abdolvahab A. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant* 2011;9(6):355-62.