

CASO CLÍNICO

Mucormicosis rinocerebral: Sobrevida en un niño con leucemia

W. M. PÍA SPALLONI M., PATRICIA GLASER K. y PATRICIA VERDUGO L.

Rhinocerebral mucormycosis: Survival in a child with leukemia

A four year old child with acute lymphoblastic leukemia and severe neutropenia secondary to chemotherapy, presented with periorbital cellulitis and proptosis of the right eye. Initially it was supposed to have a bacterial origin but he didn't improve with antibiotic treatment. As MRI detected a cerebritis focus, three surgical drainages and debridements were done and a nasal osseus biopsy confirmed the presence of Mucorales like hyphae. He was treated with amphotericin B deoxicolate, for two months entering 2,500 mg (113.6 mg/kg) associated to itraconazole, with good clinical and images resolution. The patient completed his chemotherapy and radiotherapy protocols and after 8 years of follow up he is cured of the leukemia.

Key words: Mucormycosis; Rhinocerebral; Leukemia.

Introducción

La mucormicosis rinocerebral es una enfermedad de baja prevalencia, frecuentemente fatal y rápidamente progresiva, causada por hongos de la familia *Mucoraceae*, orden Mucorales. La presentación clínica más frecuente es la rinocerebral, generalmente asociada a diabetes mellitus mal controlada, inmunosupresión y drogadicción endovenosa. Se ha recomendado el tratamiento asociado con resección quirúrgica radical y anfotericina B. Presentamos un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda y mucormicosis rinocerebral con compromiso de senos maxilar, esfenooidal y etmoidal derechos y cerebritis, que fuera tratado, con anfotericina B y cirugía conservadora, lográndose su recuperación clínica y radiológica, con sobrevida a ocho años.

Caso clínico

Preescolar, sexo masculino, de 3 años 8 meses, que en mayo de 1995 se trasladó desde Arica al Hospital Militar de Santiago con el diagnóstico

de leucemia linfoblástica aguda. Se confirmó el diagnóstico de LLA -L 1 FAB, con factor de riesgo 1,2, sin compromiso del SNC y se inició tratamiento según el protocolo nacional PINDA.

A los quince días de su ingreso y durante quimioterapia, en fase I (vincristina, daunorubicina, L-asparaginasa y prednisona), presentó cefalea holocránea intensa con vómitos, irritabilidad y compromiso del estado general. Cursó con neutropenia severa (84 neutrófilos/mm³), con recuento de leucocitos de 600/mm³, plaquetas de 159.000/mm³, hemoglobina de 13,2 gr% y hematocrito de 37% con VHS de 80 mm/h. El examen neurológico y fondo de ojo fueron normales. Se le realizó TAC cerebral que resultó normal. Siguió muy irritable con persistencia de su cefalea y mínima ptosis palpebral derecha, por lo que a los dos días se repitió la TAC cerebral que nuevamente fue normal. Evolucionó afebril, sin signología meníngea y hemocultivos negativos. A un mes desde su ingreso, apareció desorientación témporo espacial, lo que se atribuyó al efecto de la corticoterapia y/o a un efecto adverso de la quimioterapia. El EEG mostró lentitud delta difusa y el análisis del LCR fue normal.

Servicio de Pediatría, Hospital Militar del General Luis Felipe Brieba Arán:

Unidad de Infectología (WMPSM)

Unidad de Hemato-Oncología (PGK)

Unidad de Hemato-Oncología (actualmente Hematología Hospital Roberto Del Rífo) (PVL)

Recibido: 22 agosto 2003

Aceptado: 1 octubre 2003

Comenzó con alza febril, aplasia de 600 leucocitos/mm³ con 7% de neutrófilos, PCR de 11,6 mg/dl (normal hasta 1), edema del párpado superior derecho con enrojecimiento en el ángulo interno de la zona nasal; se inició entonces tratamiento con vancomicina y ceftriaxona. Una TAC de órbita y cavidades perinasales (CPN) fue informada como “etmoiditis con osteolisis parcial de la lámina papirácea. Celulitis periorbitaria derecha”. Apareció secreción hemopurulenta por la fosa nasal derecha, edema y un halo equimótico periorcular derechos, con proptosis. Una tercera TAC cerebral evidenció un probable absceso periorbitario (Figura 1) y se informó un cultivo nasal positivo para *Candida albicans* por lo que se inició tratamiento con fluconazol intravenoso.

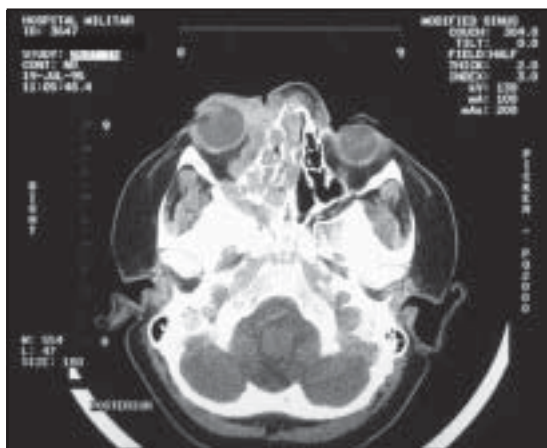


Figura 1.

En ese momento se cumplían 45 días desde su ingreso, el paciente normalizó su recuento leucocitario, procediéndose a una exploración quirúrgica con drenaje del absceso orbitario y etmoidectomía externa derecha. El cultivo de la muestra obtenida durante el acto operatorio fue negativo para bacterias y hongos.

En un control de TAC de CPN, se evidenció regresión de la lesión; sin embargo, desarrolló una fístula a través del sitio de drenaje, con secreción hemopurulenta y reproducción del edema y eritema periorbitarios. Por ello se realizó un segundo aseo quirúrgico y se ajustó tratamiento antibacteriano a imipenem más vancomicina. Como continuara drenando abundante secreción purulenta, se le efectuó una RM que mostró una extensa celulitis de la pared medial de la órbita, compromiso inflamatorio y destructivo del seno maxilar derecho, celdillas etmoidales y esfenoidales, y cerebritis (Figuras 2 y 3).

Completaba 33 días de tratamiento con fluconazol cuando presentó una crisis convulsiva generalizada. Una nueva TAC cerebral comprobó la existencia de una lesión hipodensa en el lóbulo frontal derecho. Se procedió a un tercer aseo quirúrgico con fronto-etmoidectomía externa derecha y drenaje del seno maxilar; no se abordó la lesión cerebral. El cultivo de la biopsia de material óseo fue nuevamente positivo para *C. albicans*. Habiendo completado dos meses de sintomatología, se cambió el tratamiento antifúngico a itraconazol más anfotericina B deoxicolato en solución lipídica con 50cc de lípidos al 10% (Intralipid®), en dosis de 1 mg/kg/día.



Figura 2.

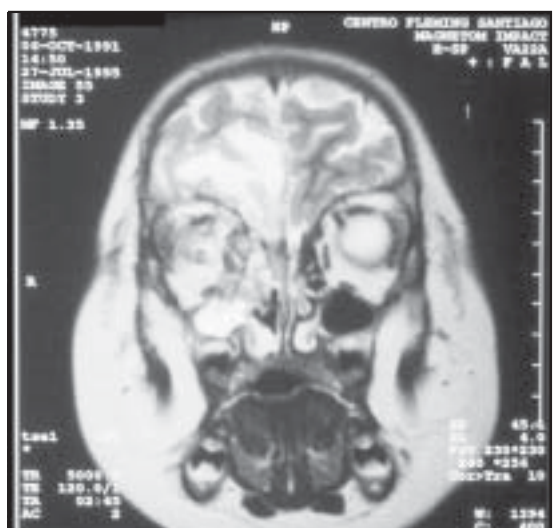


Figura 3.

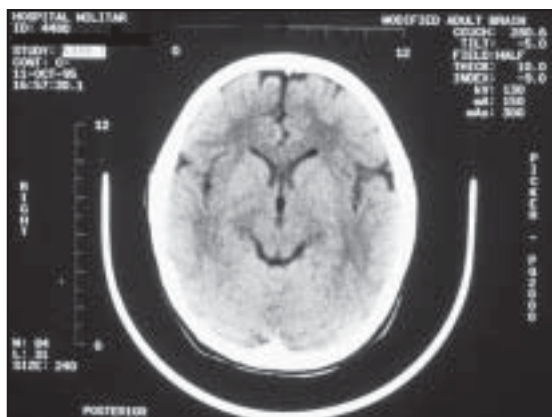


Figura 4.

A los 20 días del tercer aseo quirúrgico se obtuvo el informe de biopsia de tres diferentes servicios de Anatomía Patológica concluyendo la existencia de una osteomielitis supurada con focos necróticos, y la presencia de “abundantes hifas de Mucorales” (Figura 4).

El paciente presentó una notable mejoría clínica; una cuarta exploración quirúrgica de la fosa nasal derecha, efectuada a los 54 días de tratamiento con anfotericina B, permitió apreciar una mucosa sana. El control tomográfico cerebral confirmó la desaparición de la imagen hipodensa de lóbulo frontal, lo que permitió reiniciar quimioterapia.

Cumplidos 64 días de tratamiento diario con anfotericina B, se decidió continuar con dosis en días alternos, completándose una dosis total de 2.500 mg (113,6 mg/kg), asociada a itraconazol en un plazo de 9 meses. Posteriormente continuó con fluconazol profiláctico hasta el término de la quimioterapia y radioterapia, en septiembre 1996.

En marzo del año 2000, a los 5 años 9 meses de su diagnóstico, se dio de alta de su enfermedad de base y estaba asintomático desde el punto de vista otorrinológico. En octubre 2001, teniendo un EEG normal, se le suspendió la terapia con anticonvulsivantes. Actualmente, noviembre 2003, está sano, sin secuelas, vive en Ancud, Chiloé, y asiste a controles médicos regularmente.

Comentario

En nuestro paciente cabe destacar el inicio clínico inespecífico, con cefalea y vómitos, antes de aparecer ptosis, confusión mental y convulsiones. Considerando la baja sensibilidad de la TAC para detectar etapas iniciales de lesiones

cerebrales, debiera insistirse en el empleo de RM si la sintomatología neurológica sugiere la presencia de un proceso intracraneario.

Una vez aparecida una lesión con compromiso óseo, debe sospecharse un proceso infiltrativo o una infección invasora: *S. aureus*, *S. pyogenes*, sinergismo microbiano entre aerobios y anaerobios o, más infrecuentemente, infecciones por hongos filamentosos. *Candida* sp no es comúnmente invasora de planos profundos de la cara ni destructiva.

La aparición de una sinusitis en pacientes inmunocomprometidos requiere siempre de una exploración etiológica: punción del seno maxilar para estudio microbiológico y si ello no aporta información suficiente, debe recurrirse a la biopsia de la mucosa sinusal; de haberse procedido así, el diagnóstico habría sido más precoz. Teniendo en consideración que la localización clínica más frecuente de mucormicosis es la rinosinusal o craneofacial^{1,2}, la aparición de secreción sanguinolenta por una fosa nasal en un paciente inmunocomprometido o diabético, debiera interpretarse como una probable mucormicosis y procederse de inmediato a confirmar o descartar esta infección.

En nuestro paciente el diagnóstico micológico fue muy difícil y sólo se evidenció una vez que se efectuó el estudio histopatológico. El análisis retrospectivo hace suponer que la presencia de *Candida* sp en los cultivos correspondía a una colonización, lo que es habitual en pacientes neutropénicos con mucositis.

Como no se dispusiera de anfotericina B liposomal, se empleó para el tratamiento anfotericina B deoxicolato con solución lipídica, preparada en la farmacia del establecimiento, basados en evaluaciones promisorias existentes hasta ese momento en la literatura científica³⁻⁶ y sin observar efectos adversos secundarios. Hoy en día es claro que con esta formulación se obtiene una suspensión cuya farmacocinética es errática de manera que ya no se recomienda su preparación ni empleo. Las anfotericinas B en suspensiones lipídicas de elaboración industrial tienen la ventaja de preservar mejor la integridad de las membranas citoplasmáticas del huésped, de manera que aun con dosis elevadas del fármaco (3-6 y hasta 10 mg/kg/día) el tratamiento es bien tolerado y permite una mayor actividad antifúngica en el sitio de la infección³. Sin embargo, con anfotericina B en suspensión lipídica tampoco se han reportado mejores resultados clínicos en adultos con mucormicosis rinocerebral, siendo la cirugía radical, mutilante, siempre necesaria para preservar la vida del paciente. La explicación para este

pobre efecto anti fúngico estaría en una relativa baja susceptibilidad *in vitro* de los hongos del orden mucorales a anfotericina y en la alta capacidad de estos hongos de invadir vasos sanguíneos, provocando isquemia tisular e infartos que dificultan la difusión del fármaco al sitio infectado. Desgraciadamente al momento actual no se dispone de otros fármacos con mejores índices de eficacia y seguridad que anfotericina para el tratamiento de mucormicosis.

El paciente fue recuperable gracias al efecto de varios aseos quirúrgicos, sin que fuera necesario una resección radical. Es llamativo que la lesión cerebral se haya resuelto pese a que anfotericina tiene escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica. Se han propuesto diversas explicaciones para el efecto antifúngico de anfotericina sobre el tejido cerebral, pese a esta mala penetración: mayor acumulación del fármaco en el tejido cerebral que concentración en líquido cefalorraquídeo, o una capacidad inmunomoduladora de la anfotericina B, la que ha sido observada en modelos experimentales⁷.

Mucormicosis permanece como una infección poco frecuente, de difícil tratamiento y asociada a elevada letalidad⁸. Desde 1994, en nuestro servicio hemos tenido dos casos de mucormicosis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. El otro caso correspondió a una niña de cuatro años que a los ocho días de su ingreso, con recuento de neutrófilos normales, presentó una lesión trombótica venosa del dedo anular izquierdo que se extendió a dedos índice y medio con necrosis. La ubicación correspondía al sitio de tablilla de inmovilización. En el cultivo microbiológico de la zona se aisló *Mucor* sp. Requirió amputación y aseo quirúrgico de los tres dedos con posterior injerto dermo epidérmico palmar izquierdo, que prendió en un 100%, aún con cultivo positivo. Se trató 50 días con anfotericina B, completando 2.000 mg y posteriormente fluconazol. Quedó con acción de pinza funcional.

El tratamiento de la mucormicosis cerebral debe ser multidisciplinario, involucrando el concurso de radiólogo, otorrinolaringólogo, infectólogo, microbiólogo, patólogo y en este caso específico, oncólogo.

Agradecimientos a Luis Thompson M. por colaborar en la atención del paciente y en revisar este manuscrito.

Resumen

Paciente de 4 años con leucemia linfoblástica aguda, que estando en neutropenia severa secundaria a quimioterapia, presentó celulitis periorbitaria derecha evolutiva, que se acompañó de proptosis. Se interpretó inicialmente como bacteriana, sin respuesta a antibióticos. Cuando se comprobó cerebritis por RM, se realizó tres aseos quirúrgicos y biopsia de tejido óseo nasal que reveló la presencia de mucorales. Se trató con anfotericina B, completando en dos meses 2.500 mg (113,6 mg/kg), asociado a Itraconazol, con buena respuesta clínica e imagenológica. Terminó su tratamiento de quimioterapia y radioterapia y tras un seguimiento de 8 años, está de alta de su enfermedad de base.

Bibliografía

- 1.- Ryan M, Yeo S, Maguire A et al. Rhinocerebral zygomycosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 2001; 160 (4): 235-8.
- 2.- Yeung C K, Cheng V C, Lie A K, Yuen K Y. Invasive disease due to Mucorales: a case report and review of the literature. *Hong Kong Med J* 2001; 7 (2): 180-8.
- 3.- Thompson L. Anfotericina B: nuevas formas farmacéuticas. *Rev Chil Infect* 1997; 14 (4): 258-62.
- 4.- Chavanet P, Charlier N, Brenet A et al. Emulsion of amphotericin B in Intralipid 20%: *in vitro* and *in vivo* efficacy. *Pathol Biol (Paris)* 1992; 40 (5): 507-12.
- 5.- Chavanet P, Duong M, Buisson M et al. *In-vivo* activity and tolerance of conventional formulation versus fat emulsion formulation of amphotericin B in experimental disseminated candidiasis in neutropenic rabbits. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (3): 427-30.
- 6.- Mondy K E, Haughey B, Custer P L, Wippold F J 2nd, Ritchie D J, Mundy L M. Rhinocerebral mucormycosis in the era of lipid-based amphotericin B: case report and literature review. *Pharmacotherapy* 2002; 22 (4): 519-26.
- 7.- Binschadler D D, Bennett J E. A pharmacological guide to the clinical uses of amphotericin B. *J Infect Dis* 1969; 120: 427-36.
- 8.- Del Río Pérez O, Santin Cerezales M, Manos M, Rufi Rigau G, Gudiol Munte F. Mucormicosis: a classical infection with a high mortality rate. Report of 5 cases. *Rev Clin Esp* 2001; 201 (4): 184-7.

Correspondencia a:
W. M. Pía Spalloni Macari
E-mail: wandapia@vtr.net