

Mucormicosis cutánea en pacientes con trasplante renal. Comunicación de 3 casos y revisión de la literatura

Cutaneous mucormycosis in renal transplant patients. A report of 3 cases

Raimundo Martín Lescano, Ricardo Marino Rasguido, Oscar Fernando Gómez Huamani, Alejo Rasguido

Centro Urológico Dr. Ricardo Rasguido y Centro de Trasplantes Tucumán. San Miguel de Tucumán, Argentina.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son las complicaciones más frecuentes en pacientes que reciben un trasplante renal. Algunas de ellas tienen una baja incidencia aún en este tipo de pacientes, pero revisten en muchas ocasiones una extrema gravedad^{1,2}, como por ejemplo la mucormicosis que es una enfermedad causada por mohos saprófitos del orden de los mucorales y que se presentan en huéspedes inmunocomprometidos que son los más susceptibles al desarrollo de esta enfermedad, con una incidencia que oscila entre 0,2-1,2% en diferentes reportes a nivel mundial^{3,4}.

La mucormicosis puede tener distintas localizaciones y presentaciones clínicas. Las formas más frecuentes son: Rino-orbito-cerebral (44-49%), Cutánea (10-19%), Pulmonar (10-11%), Diseminada (6-11%), Gastrointestinal (2-11%). En receptores de trasplante renal, la forma rinocerebral es la más común, mientras que la afectación cutánea es la más rara^{5,6}. La mortalidad depende de la extensión y de la localización de la enfermedad siendo mayor del 40%⁷.

Es una enfermedad de progresión rápida y frecuentemente fatal en el paciente con trasplante renal, por lo que el diagnóstico precoz es necesario para realizar un tratamiento oportuno.

A continuación se describen 3 casos de receptores de trasplante renal que desarrollaron mucormicosis cutánea.

CASO 1

Paciente de sexo masculino de 30 años de edad, insuficiente renal crónico a causa de síndrome de Alport, en hemodiálisis por un período de 16 años, recibe trasplante renal con donante cadavérico en el año 2010; se utilizó como esquema inmunosupresor: inducción con timoglobulina y solumedrol, mantenimiento con micofenolato, deltisona y tacrolimus. Cursa con anuria por Necrosis Tubular Aguda (NTA) recibiendo hemodiálisis durante la internación y a los 8 días del postoperatorio comienza con diuresis en aumento progresivo y buena evolución, se indica alta sanatorial y se cita a control a los 7 días. Durante el control se



Figura 1. Paciente con mucormicosis cutánea – debridamiento quirúrgico.

observa secreción de herida quirúrgica, de característica amarroada, se toma muestra, en el extendido directo de la misma se constatan hifas compatibles con mucormicosis por lo que se reinternar a los 15 días de postoperatorio con diagnóstico presuntivo de mucormicosis, se realiza debridamiento de herida quirúrgica (**Figura 1**), se comienza tratamiento con Anfotericina b más antibiótico de amplio espectro, durante la evolución requirió dos toilette quirúrgica y curaciones diarias. El diagnóstico definitivo fue positivo para mucormicosis. Cumple 21 días de tratamiento con Anfotericina b, presentando buena evolución por lo que se indica alta sanatorial.

CASO 2

Paciente de sexo masculino de 63 años, insuficiente renal crónico por Glomerulonefritis Proliferativa Mesangial, en hemodiálisis desde hace 9 años, se realiza trasplante renal donante cadavérico en el 2010; se utilizó como esquema inmunosupresor: inducción con timoglobulina y solumedrol, mantenimiento con micofenolato, deltisona y tacrolimus. Cursando con anuria por Necrosis Tubular Aguda en hemodiálisis durante ese período, al 8º día del postoperatorio comienza con secreción de herida quirúrgica de características serohemáticas, tomándose muestra de secreción para cultivo, siendo negativo el extendido directo; además se realiza ecografía de pared que identifica colección de 59x29x30 mm en herida quirúrgica por lo que se realiza drenaje de la misma. A los 12 días del postoperatorio aumenta secreción tornándose de características amarroadas, se toma nueva muestra para cultivo y se identifica en el extendido directo hifas compatibles con mucormicosis, se indica debridamiento quirúrgico amplio (**Figura 2**) y se inicia tratamiento con Anfotericina b; en los días siguientes se confirma cultivo



Figura 2. Mucormicosis cutánea, debridamiento quirúrgico.



Figura 3. Mucormicosis cutánea, limpieza total de herida quirúrgica.

positivo para mucormicosis, se realizaron curaciones diarias de herida quirúrgica, no requiriendo nueva toilette de herida quirúrgica, se completa 21 días de tratamiento con Anfotericina b y se indica alta sanatorial.

CASO 3

Paciente de sexo masculino de 52 años de edad, insuficiente renal crónico por Diabetes e Hipertensión Arterial, en hemodiálisis desde hace 4 años, se realiza trasplante renal donante cadavérico en el año 2010; se utilizó como esquema inmunosupresor: inducción con timoglobulina y solumedrol, mantenimiento con micofenolato, deltisona y tacrolimus. Diuresis en aumento progresivo, por lo que no requiere hemodiálisis durante la internación; a los 5 días de postoperatorio comienza con secreción serohemática por herida quirúrgica, se realiza cultivo siendo negativo, se indica alta sanatorial con buena evolución a los 11 días del postoperatorio. A los 17 días del postoperatorio reingresa por presentar secreción amarroada de herida quirúrgica, se toma muestra para cultivo y en extendido directo se observan hifas compatibles con mucormicosis; se realiza ecografía que identifica colección de 35x30x20 mm en región ínfero-interna de herida quirúrgica, por lo que se reinternar y se realiza debridamiento quirúrgico amplio y comienza tratamiento con Anfotericina b. Requiere toilettes quirúrgicas cada 3 días durante un período de 15 días hasta lograr limpieza total de herida quirúrgica (**Figura 3**). En los días siguientes continúa con curaciones diarias. A los 20 días de internación evoluciona febril y con deterioro del sensorio por lo que ingresa a la Unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico presuntivo de sepsis con varios focos probables, donde permaneció por un período de 13 días con evolución desfavorable llegando al óbito.

DISCUSIÓN

La zigomicosis está causada por un grupo de hongos oportunistas de la clase de los zygomycetes, del orden mucoral⁹. Los géneros más comúnmente asociados son *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia* y *Mucor*. Estos hongos son ubicuos y se aíslan con frecuencia de los suelos, detritus vegetales, frutas, pan de trigo y centeno, además de que ocupan el tercer y cuarto lugar de hongos contaminantes más frecuentes del aire y pueden generar infecciones nosocomiales¹⁰. La infección en piel y tejidos blandos se produce por inoculación de las esporas en la dermis asociados a: catéteres por vía intravenosa, sitios de inyección de insulina, heridas quirúrgicas, sitios de drenaje quirúrgico y traumas en la piel¹¹. A estos organismos se los considera de baja o nula patogenicidad en el huésped inmunocompetente; sin embargo en el huésped inmunocomprometido puede ser grave y llevar a la muerte rápidamente, se caracteriza por ser una infección fúngica que genera trombosis vascular, infartos y necrosis tisular. Debido a que es un padecimiento oportunista se asocia a diversos factores predisponentes, siendo el más importante la Diabetes; el segundo factor más importante son las enfermedades hematológicas sobre todo las leucemias; la inmunosupresión inducida por la quimioterapia lleva también a un incremento de la incidencia de dichas infecciones durante el tratamiento de estas neoplasias y trasplante de órganos^{12,13}. Miladipour y cols., en 2008, informa que pacientes de receptores de trasplantes que padecen Diabetes son más susceptible de desarrollar esta enfermedad¹⁴; de acuerdo a nuestra experiencia el caso número 3 se presentaba asociado a Diabetes y tuvo además una evolución desfavorable.

La mucormicosis puede manifestarse de diferentes formas clínicas: la más frecuente es la forma rinocerebral, que está más asociada a Diabetes, y en menor proporción a la pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada. La cutánea primaria es una entidad relativamente infrecuente en pacientes con trasplante renal. Behzad y cols., en su trabajo publicado, indican que sólo 19 pacientes de un total de 310 trasplantados (6,1%) presentaron infección fúngica generalizada y sólo dos de ellos presentaron mucormicosis en su forma rinocerebral, ningún paciente tuvo mucormicosis cutánea¹⁵. Almyroudis y cols., en 2002, informan sobre 75 pacientes con trasplante renal que fueron afectados por mucormicosis, también siendo la más frecuente la rinocerebral¹⁶. Nalmas y cols. informan otro trabajo publicado de la India que la afección rinocerebral fue la más común. Arnaiz García y cols., en el año 2007, en un trabajo realizado en España reportan

5 casos de mucormicosis cutánea primaria pero tomando a pacientes con distintos factores de riesgos¹⁷. En nuestros casos fueron mucormicosis cutánea en los 3 pacientes de un total de 500 trasplantes realizados desde el año 1995 (0,6%), cifra que difiere de los demás casos reportados. En ningún trabajo publicado se identifica causa o factores de riesgos implicados en la forma de presentación.

La presentación clínica de la mucormicosis depende de la condición clínica del paciente. No presenta signos patognomónicos sólo síntomas inespecíficos como por ejemplo eritema, vesículas, celulitis, edema, fiebre, dolor agudo, por lo que el diagnóstico se dificulta¹⁸. En el caso 1 no se consideró como presunción diagnóstica infección por mucormicosis debido a su rara frecuencia por lo que se indicó tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro como primera medida hasta que se conoció el resultado del cultivo, realizándose posteriormente intervención quirúrgica y el tratamiento específico para mucormicosis; en el caso 2 y 3 no se realizó tratamiento empírico con antibióticos debido a la alta sospecha diagnóstica para mucormicosis cutánea, pese a los primeros cultivos negativos se tomaron nuevas muestras y se realiza intervención quirúrgica y tratamiento específico. En nuestro centro no se logró identificar con certeza la causa que produjo la mucormicosis en su variedad cutánea primaria.

Un diagnóstico precoz permite el control de la infección y mejora la supervivencia de los pacientes. El diagnóstico presuntivo es crucial, y requiere considerar estas infecciones fúngicas en pacientes con factores predisponentes, cultivos bacterianos negativos y que presentan un curso clínico agresivo y rápidamente progresivo que no responden a tratamiento antibiótico habitual. El diagnóstico definitivo se establece cuando el microorganismo se aísla en el cultivo, por las características morfológicas o por el examen histológico de piel afectada, en la que se observan hifas no septadas y ramificadas que frecuentemente invaden vasos sanguíneos¹⁹.

El tratamiento consiste en el debridamiento quirúrgico agresivo y la terapia sistémica con Anfotericina b, requiriendo múltiples intervenciones para lograr la extirpación completa; en los distintos trabajos presentados a nivel mundial el manejo es el mismo, requiriendo tratamiento multidisciplinario para lograr buenos resultados²⁰, en nuestra experiencia el manejo del paciente fue el mismo.

Almyroudis y cols., en un trabajo presentado en el año 2006, informan sobre una tasa de mortalidad para la mucormicosis cutánea en pacientes que recibieron trasplante de riñón, de un 49%^{16,21}. Arnaiz García y cols.

informan una tasa de mortalidad del 15% por la forma cutánea, siendo los pacientes de este estudio inmunodeprimidos pero no receptores de trasplante renal¹⁸, en nuestro trabajo la mortalidad fue del 33% para la forma cutánea primaria en pacientes con trasplante renal.

En conclusión, la mucormicosis es una rara complicación del trasplante renal, que presenta un rápido progreso y una alta mortalidad; dentro de sus presentaciones clínicas, la forma cutánea es la más infrecuente, pero puede ser la primera etapa de progresión de la enfermedad requiriendo una presunción diagnóstica rápida y oportuna para el inicio del tratamiento sistémico antifúngico y el debridamiento quirúrgico agresivo para evitar la propagación y lograr el control de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paya CV. Fungal infections in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 1993; 16:677-88.
2. Gabardi S, Kubiak DW, Chandraker AK, Tullius SG. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. *Transpl Int*. 2007; 20(12):993-1015.
3. Chkhotua A, Yussim A, Tovar A, y cols. Mucormycosis of the renal allograft: case report and review of the literature. *Transpl Int*. 2001;14 (6):438-41.
4. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep*. 2007; 9 (6):435-40.
5. Carpenter CF, Subramanian AK. Images in clinical medicine. Cutaneous zygomycosis (mucormycosis). *N Engl J Med* 1999; 341:1891.
6. Godara SM, Kute VB, y cols. Mucormycosis in Renal Transplant Recipients: Predictors and Outcome. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2011; 22(4):751-756.
7. Morduchowicz G, Shmueli D, Shapira Z, Cohen SL, Yussim A, Block CS, Rosenfeld JB, Pitlik SD: Rhinocerebral mucormycosis in renal transplant recipients: report of three cases and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1986, 8:441-6.
8. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, y cols. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20:460-6.
9. Chkhotua A, Yussim A, Tovar A, y cols. Mucormycosis of the renal allograft: case report and review of the literature. *Transpl Int*. 2001; 14:438-41.
10. Benbow EW, Stoddart RW. Systemic zygomycosis. *Postgrad Med J*. 1986, 62:985-96.
11. Nader N, Mansour M. Skin mucormycosis presenting as an erythema-nodosum-like rash in a renal transplant recipient: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2008; 2:112-114.
12. Ladurner R, Brandacher G, Steurer W, y cols. Lessons to be learned from a complicated case of rhino-cerebral mucormycosis in a renal allograft recipient. *Transpl Int*. 2003; 16:885-9.
13. Chkhotua A, Yussim A, Tovar A, y cols. Mucormycosis of the renal allograft: case report and review of the literature. *Transpl Int*. 2001;14 (6):438-41.
14. Amirhossein M, Esmat G, y cols. Successful Treatment of Mucormycosis After Kidney Transplantation. *IJKD* 2008, 2:163-6.
15. Chugh KS, Sakhuja V, Jain S, Talwar P, Minz M, Joshi K, Indudhara R: High mortality in systemic fungal infections following renal transplantation in third-world countries. *Nephrol Dial Transplant*. 1993, 8:168-72.
16. 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; 6:2365-2374.
17. Arnàiz M, Alonso D, y cols. Cutaneous mucormycosis: report of five cases and review of the literature. 2009;62:434-441.
18. Rajakannu M, Kumar RS, Kate V, y cols. Necrotizing soft tissue infection of fungal origin in two diabetic patients. *Mycoses* 2006;49:434-5.
19. Hail M, Al-Abbadi MA. Management of rare fungal infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:527-32.
20. Spellberg Brad, Walsh T, y cols. Recent Advances in the Management of Mucormycosis: From Bench to Bedside. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(12):1743-1751.
21. Page A, Evans A, y cols. Primary Cutaneous mucormycosis in a lung transplant recipient: case report and concise review of the literature 2008; 18:419-425.
22. Amirhossein M, Ghanei E, y cols. Successful Treatment of Mucormycosis After Kidney Transplantation, *IJKD* 2008; 2:163-6.