

Mucormicosis gástrica en un niño inmunocompetente

Gastric mucormycosis in an immunocompetent child

Ana Flores Chávez^{1,2}, Lourdes Rodríguez Temoche¹, Karen Alarcón Rojas³, Sonia Pereyra López⁴

¹ Médico Pediatra. Servicio de Medicina B, Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

² Docente de la Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Médico Residente de Pediatría. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

⁴ Médico Patólogo. Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Salud del Niño. Lima, Perú.

Recibido: 19.02.18

Aprobado: 28.01.19

RESUMEN

La mucormicosis es una infección oportunista rara usualmente fatal, que afecta mayoritariamente a personas con déficit inmunológico o patologías asociadas. Hay pocos reportes de esta enfermedad en pacientes sin los factores de riesgo tradicionales, desconociéndose aún cuáles podrían ser las causas predisponentes reales implicadas. Las formas de presentación son rinocerebral, cutánea, pulmonar, gastrointestinal y diseminada. Es por esto que, debido al difícil diagnóstico, alta mortalidad y presentación poco común reportamos el caso de un niño de 4 años sin inmunodeficiencia ni patologías de fondo que desarrolló una mucormicosis esófago-gástrica.

Palabras clave: Mucormicosis; Esófago-gástrica, Pediatría (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Mucormycosis is a rare, usually fatal, opportunistic infection that mostly affects people with immune deficiency or associated pathologies. There are few reports of this disease in patients without the traditional risk factors, still unknown what could be the real predisposing causes involved. The forms of presentation are rhinocerebral, cutaneous, pulmonary, gastrointestinal and disseminated. This is why, due to the difficult diagnosis, high mortality and uncommon presentation, we report the case of a 4-year-old child without immunodeficiency or background pathologies who developed an esophagogastric mucormycosis.

Keywords: Mucormycosis; Esophagogastric, Pediatrics (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una rara infección por hongos del subphylum Mucormycotina, que se caracteriza por la formación de hifas hialinas anchas aseptadas, reproducción asexual y formación de zigosporas, que afecta fundamentalmente a personas inmunocomprometidas⁽¹⁾. Las primeras publicaciones donde se observó que estos organismos causaban enfermedad en humanos se dieron en el siglo XIX. Platauf lo describe en su trabajo titulado Mycosis mucorina⁽¹⁾.

En 2005 Roden realizó un análisis de todos los reportes de casos de mucormicosis publicados desde 1885 hasta 2004, encontró 929 casos de los cuales 157 fueron pacientes pediátricos⁽²⁾. En esta población se reportó un promedio de edad de 5 años y predominio en varones (64%); 86% tuvieron patología subyacente, la forma cerebral y gastrointestinal se asociaron con tasas de mortalidad elevadas (100% en ambos casos), siendo los factores de riesgo independientes de muerte la infección diseminada y la edad menor de

1 año⁽³⁾. Posteriormente en el 2016 Pana buscó casos de infección por Mucorales en pacientes menores de 19 años en dos grandes registros internacionales (Zygomycos.net y FungiScopeTM) entre 2005 y 2014. Se encontraron 63 casos (44 probados y 19 probables) en 15 países, 54 en Europa y 9 en países no europeos (India, Cuba y Brazil). La mediana de edad fue de 13 años, con un ligero predominio (54.1%) de mujeres⁽⁴⁾.

En Latinoamérica y en nuestro país solo hay reportes de casos aislados, siendo la gran mayoría adultos inmunocomprometidos o con patología subyacente. Es por esto que, debido a la limitada evidencia científica en niños, más aún en inmunocompetentes, es de interés científico la publicación de este caso teniendo como presentación clínica la forma gastrointestinal, la cual no es la más frecuente descrita en este tipo de pacientes.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un niño de 4 años y 4 meses procedente de Tambopata, Puerto Maldonado,

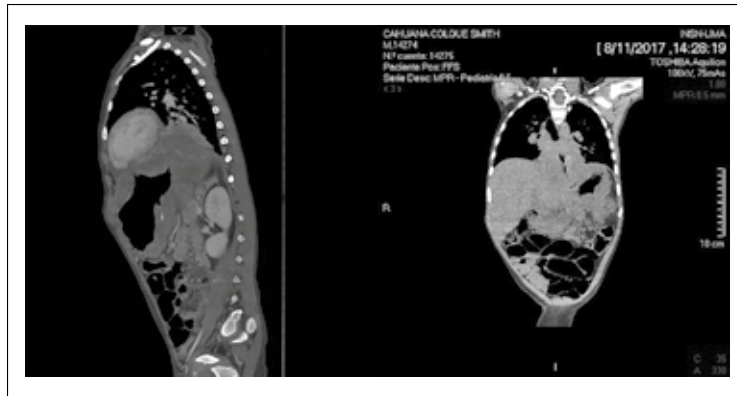


Figura 1. Tomografía de tórax y abdomen: engrosamiento difuso del tercio medio y distal del esófago entre 15 a 23 mm (aspecto concéntrico), que condiciona desplazamiento anterior del mediastino. Estómago con aspecto nodular y engrosamiento difuso de hasta 14,9 mm y en cara posterior se evidencia una imagen tubular de aspecto calcificado.

Perú; sin antecedentes fisiológicos ni patológicos contributorios, salvo consumo frecuente de alimentos típicos de la región selvática (masato, suri). 2 meses y 3 semanas antes del ingreso inicia enfermedad con dolor abdominal en cuadrante superior izquierdo tipo cólico acompañado de alza térmica no cuantificada. Además, madre nota eliminación de “gusanos” en las deposiciones; automedica con albendazol y piperazina. El dolor abdominal se intensifica, se agrega vómitos postprandiales, hiporexia, astenia y disnea al esfuerzo. Es evaluado en un hospital de su localidad evidenciando una tumoración abdominal, se realiza endoscopia digestiva alta observándose estenosis esofágica por lo que es referido a nuestra institución.

Al examen, es un paciente eutrófico (P/T 50 percentil, T/E 25 percentil, P/E 25 percentil), con dolor y masa abdominal palpable en cuadrante superior izquierdo de 6 x 5 cm de consistencia dura. Los únicos hallazgos en los exámenes de laboratorio fueron quistes y trofozoítos de *Giardia lamblia* y gérmenes esporulados tipo

brachyspira en el método de concentración de heces. No se encontró ningún tipo de inmunodeficiencias.

En la tomografía de tórax y abdomen; se mostró un engrosamiento del tercio medio y distal del esófago y en forma difusa del estómago (Figura 1). Se realizó una endoscopia digestiva alta evidenciándose una estenosis esofágica, engrosamiento de cuerpo y antro de estómago con patrón difuso en mosaico, al ser la anatomía patológica no concluyente, se programó para laparotomía exploratoria más biopsia de lesión. El reporte operatorio describió una tumoración gástrica intramural que comprometía cardias y fondo con mayor compromiso de la cara posterior. El resultado de anatomía patológica de biopsia gástrica sugirió granulomas necrotizantes con reacción a cuerpo extraño y fagocitosis de hifas de *Mucor*, con marcada eosinofilia, cuadro histológico compatible con mucormicosis. (Figuras 2, 3 y 4).

Se inició tratamiento con anfotericina B desoxicolato (0,7 mg/kg/día), encontrándose en la actualidad en su

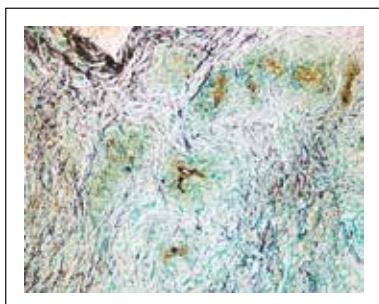


Figura 2. Submucosa, capa muscular y serosa gástrica reemplazados por granulomas necrotizantes rodeados de células gigantes de tipo cuerpo extraño y abundantes células eosinófilas. Coloración: hematoxilina-eosina.

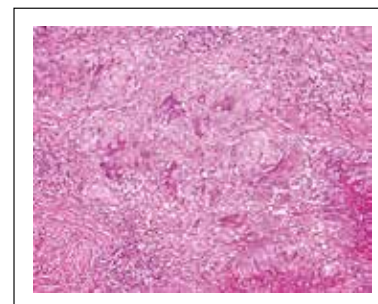


Figura 3. Se observa hifas no septadas con ángulo de 90°, asociadas al fenómeno de Splendore-Hoeppli (hifas aparecen como movidas). Coloración: plata metanamina.

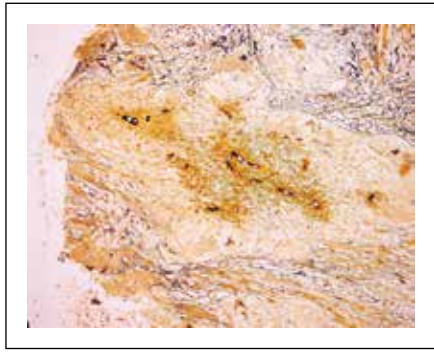


Figura 4. Presencia de hifas no septadas en el área central necrótica, algunas en cortes transversales. Coloración: plata metanamina.

cuarta semana de tratamiento, teniendo una respuesta parcial sin mostrar efectos adversos graves.

DISCUSIÓN

La mucormicosis es una infección fúngica poco común, pero con elevada mortalidad ⁽¹⁾ causada por el hongo del subphylum Mucormycotina, orden Mucorales ⁽⁵⁾, afecta mayoritariamente a personas con compromiso de la función inmune o con patologías asociadas como neutropenia severa, cánceres hematológicos, trasplante hematopoyético y de órgano sólido, pacientes quirúrgicos, con quemaduras o traumas, diabetes mellitus, terapia con deferoxamina o corticoides ^(2,4). Otros factores de riesgo observados en la población pediátrica fueron prematuridad, aciduria metabólica congénita ⁽³⁾, bajo peso al nacer y malnutrición ⁽²⁾. Sin embargo, también se describen casos en pacientes sin patología subyacente como el caso que presentamos. Pacientes inmunocompetentes afectados por mucormicosis constituyen entre el 9,5% al 19% de las series reportadas ^(2,4). El análisis de la bibliografía reveló que, en individuos sanos, la infección por mucormicosis tiene una distribución mundial, siendo uno de los países más afectados la India (44,3% de los casos en pacientes inmunocompetentes entre 1978 al 2009). Aún se desconocen cuáles podrían ser los factores predisponentes reales implicados en su patogénesis en tales pacientes y las causas reales de esta peculiar distribución geográfica ⁽⁶⁾.

Los modos de transmisión de la enfermedad son por inhalación, percutánea y por ingestión. La ingestión de leche fermentada con productos de pan seco, papillas fermentadas y bebidas alcohólicas derivadas del maíz puede jugar un rol en la adquisición de la mucormicosis gástrica ⁽¹⁾. En el caso de nuestro paciente, la probable forma de adquisición de la enfermedad podría ser el consumo frecuente de "masato", bebida fermentada tradicional de la Amazonía peruana, elaborada a base de yuca.

Las formas de presentación de la mucormicosis son rinocerebral, cutánea, pulmonar, gastrointestinal y diseminada ⁽¹⁾. En adultos la rinocerebral es la forma más común mientras que la presentación gastrointestinal es la menos frecuente ⁽¹⁾; sin embargo, en una revisión integral de casos pediátricos, se encontró que la enfermedad gastrointestinal fue la segunda forma de presentación (21%) luego de la cutánea (27%) estando significativamente asociada con prematuridad y teniendo una mortalidad del 100% ⁽³⁾. La zona del tracto gastrointestinal que se afecta con mayor frecuencia es el estómago (58%) y colon (32%), siendo el síntoma de presentación más común la hemorragia digestiva alta ⁽⁷⁾. Estos datos concuerdan parcialmente con el caso que presentamos, donde la zona afectada fue esófago y estómago, pero la principal sintomatología fue tumoración abdominal, induciéndonos al inicio a sospechar de neoplasia.

El diagnóstico se realiza a través de cultivo, microscopía directa, histología y PCR (reacción en cadena de polimerasa) ⁽⁵⁾. La identificación de las especies causantes no siempre es posible, estimándose un 30% de cultivos positivos de los fragmentos obtenidos de los especímenes quirúrgicos ⁽⁸⁾. Su crecimiento tiende a ser rápido, y los elementos miceliales se expanden para cubrir toda la placa en solo unos pocos días, caracterizándose por un micelio aéreo erecto que se describe como fibroso o similar al "algodón de azúcar" ⁽¹⁾. Histológicamente se puede demostrar hifas gruesas, irregulares, con ramificaciones en ángulos perpendiculares, usualmente no septadas ⁽⁹⁾.

El tratamiento de la mucormicosis requiere múltiples intervenciones: cirugía, terapia antifúngica y manejo médico o corrección de la condición subyacente que predispuso al paciente a la enfermedad. Aunque hay casos reportados donde un solo tipo de tratamiento produce la cura ⁽¹⁾, la trombosis de los vasos sanguíneos y la necrosis tisular resultante durante la mucormicosis pueden dar como resultado una penetración deficiente de los agentes antifúngicos en el sitio de la infección; de esta forma, varios estudios coinciden en señalar que la combinación de terapia antifúngica sistémica con cirugía se asocia con una mejor supervivencia (70%) ^(2,4). Sin embargo, en un estudio en niños, se observó que, a diferencia de la infección en otros sitios del cuerpo, el rendimiento de la cirugía no aumentó la supervivencia entre los pacientes con mucormicosis gastrointestinal ⁽³⁾. Nuestro paciente no fue sometido a tratamiento quirúrgico debido a la extensión de la lesión y las implicancias nutricionales que conllevaría la cirugía.

El fármaco de elección es la anfotericina B, a dosis sugerida de 1 mg/kg/día para la convencional (desoxicolato de sodio) y 5 a 7,5 mg/kg/día para anfotericina liposomal ⁽⁸⁾. Sin embargo, no es efectiva

en el tratamiento de todos los casos, especialmente si el paciente tiene una enfermedad inoperable o diseminada, además está limitada por sus efectos secundarios potencialmente graves ⁽⁹⁾. El uso del posaconazol, un derivado triazol de segunda generación, es considerado una opción de rescate para pacientes refractarios o intolerantes a la anfotericina B. Van Burik evaluó la efectividad del tratamiento con posaconazol como terapia alternativa para la mucormicosis, el éxito general (respuesta completa y parcial) a las 12 semanas después del inicio del tratamiento con posaconazol vía oral a 800 mg/día fue del 60% (14% tuvieron una respuesta completa, 46% tuvieron una respuesta parcial). Estos datos se comparan favorablemente con los datos de pacientes que han recibido productos de anfotericina B, entre los que se ha informado que la tasa de supervivencia es del 61% para los receptores de anfotericina B desoxicolato y del 69% para los receptores de formulaciones lipídicas ⁽¹⁰⁾.

Una dosis total de 30 mg/kg de anfotericina B, ha sido establecida en forma empírica dada la baja casuística de mucormicosis en pediatría. En adultos se ha relacionado un mejor pronóstico con una dosis total de 2 gramos siendo el requisito para poner término a la terapia antifúngica la resolución clínica/imagenológica de las lesiones ⁽¹¹⁾. No existe una dosis pediátrica definida para el posaconazol, Lehrnbecher ⁽¹²⁾ reportó 15 niños con infecciones fúngicas invasivas que recibieron una dosis promedio de 21 mg/kg/día sin que ningún paciente descontinuara la terapia por efectos adversos, siendo estos leves (fiebre, náusea o vómito, dolor abdominal, diarrea, cefalea y erupciones en piel). En cuanto a la duración del tratamiento con posaconazol en niños tampoco está definida, hay estudios en esta población donde se administró entre 32 días ⁽¹²⁾ hasta más de 6 meses ⁽¹³⁾; mostrando un perfil de seguridad generalmente favorable en pacientes gravemente enfermos con infecciones fúngicas invasivas refractarias.

La mucormicosis es una enfermedad con pronóstico reservado puesto que está relacionada con alta mortalidad. En personas sin patología subyacente tiene una mortalidad del 35% ⁽²⁾, la cual aumenta cuando hay factores de riesgo asociados. Zaoutis ⁽³⁾ refiere una mortalidad de 88% en los pacientes no tratados con terapia antifúngica versus 36% en aquellos que recibieron tratamiento. En conclusión, la mucormicosis

sigue siendo una enfermedad poco conocida que requiere alto grado de sospecha clínica, inicio inmediato de tratamiento e intervención quirúrgica oportuna para conseguir mayores tasas de supervivencia.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ribes JA, Vanover-Sams C L, Baker D J. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(2):236-301.
- 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.* 2001;41(5):634-53.
- Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):723-7.
- Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikos G, Cornely OA. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):667.
- Spellberg B, Ibrahim AS. Recent Advances in the Treatment of Mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12(6):423-9.
- Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, Adamo D, Ruoppo E, Siano M, Mariani U, Michele D. Mucormycosis in immunocompetent patients: a case-series of patients with maxillary sinus involvement and a critical review of the literature International. *Int J Infect Dis.* 2011;15(8):e533-40.
- Sánchez-Velázquez P, Pera M, Gimeno J, Zapatero A, Nolla J, Pera M. Mucormycosis: an unusual cause of gastric perforation and severe bleeding in immunocompetent patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(3):223-5.
- Oliveira FR, Couto NG, Bastos JO, Colleti J Junior, Carvalho WB. Abdominal mucormycosis in a child: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(6):796-8.
- Arias G, Garzón J. Zygomycosis: Revisión de tema. *Infectio.* 2010;14(S2):S181-S192.
- van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;42:e61-e65.
- Spalloni P, Chávez A., Avilés C, Cofré J. Mucormicosis en Pediatría. *Rev Chil Infect.* 2004;21(1):17-25.
- Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, Garbino J, Gruhn B, Kontny U, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(8):1043-5.
- Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1726-34.

Correspondencia:

Ana María del Pilar Flores Chávez
Av. Brasil 600, Breña. Lima, Perú.
E-mail: maripili_aqp@hotmail.com