



Mucormicosis intestinal en niño con Leucemia Linfoblástica Aguda: Reporte de un caso

Intestinal mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukemia: Case report

Ortiz-Morales D¹ · Tadeo-Galeana AC² · Gallardo-Gallardo IY³ · Cortes-Herrera B³ · Rizo-Pica T⁴ · Espinosa-Elizondo RM⁵ · Torres-Martínez R⁵ · Escobar-España A.⁶

RESUMEN

La mucormicosis es una infección micótica sistémica y oportunista, de baja prevalencia, que se presenta en pacientes con antecedentes de inmunosupresión. La forma más común de presentación es la rino-órbito-cerebral, en el 40% a 60% de los casos, mientras que la forma gastrointestinal es la menos frecuente y corresponde del 2% al 11% de los casos. Generalmente el diagnóstico se realiza *post mortem* por medio de estudios histopatológicos. El tratamiento de elección actual es la Anfotericina B; a pesar de esto, se asocia con alta mortalidad.

Se presenta el caso de un paciente de 8 años de edad, con leucemia linfoblástica aguda en tercera línea de tratamiento con quimioterapia de alta intensidad complicada con colitis neutropénica que requirió manejo quirúrgico donde se diagnostica mucormicosis intestinal y que posteriormente se confirma en estudio *post mortem*.

La importancia de este caso radica en la dificultad para su diagnóstico y su elevada tasa de mortalidad, así como su baja incidencia.

ABSTRACT

Mucormycosis is a systemic and opportunistic fungal infection, low prevalence, commonly in immunocompromised patients. The most common clinical presentation is rhino-orbital-cerebral, comprising 40-60% of the cases. Gastrointestinal mucormycosis is the least frequent, comprising 2-11%. Frequently the diagnosis is *post mortem* by histopathological studies. Amphotericin B is the first line treatment, but is associated with high mortality.

This is the case of a 8 year-old male with acute lymphoblastic leukemia in his third line treatment with high intensity chemotherapy, complicated with neutropenic colitis treated with surgery, with *post mortem* diagnosis of intestinal mucormycosis.

This case is important due to difficult diagnosis and high mortality rate, and low incidence.

¹ Oncólogo pediatra, adscrito al Servicio De Pediatría Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

² Estudiante de 7° semestre de Medicina – Universidad Autónoma de Nayarit

³ Hematólogo pediatra, adscrito al Servicio de Pediatría Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

⁴ Patólogo pediatra, adscrito al servicio de Patología Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

⁵ Cirujano pediatra, jefe de unidad del servicio de Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

⁶ Residente de 4° año de Patología Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

* Correspondencia: Dr. Daniel Ortiz Morales Oncólogo pediatra, adscrito al Servicio de Pediatría Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Dr. Balmis 148. Col. Doctores Del. Cuauhtémoc, CDMX 06720 Tel. 552789200 ext. 2037 Correo electrónico: dr.ortiz_morales@outlook.com

PALABRAS CLAVE

Mucormicosis gastrointestinal, leucemia aguda, colitis neutropénica, Inmunodepresión.

KEY WORDS

Gastrointestinal mucormycosis, acute leukemia, neutropenic colitis, immunosuppression.

Introducción

La mucormicosis es una patología fúngica grave e inusual, asociada directamente con una alta mortalidad. Es la tercera causa más frecuente de invasión oportunista por hongos, después de la aspergilosis y la candidiasis.^{1,2} Se caracteriza por presentar una invasión intravascular de las hifas, trombosis y necrosis.³ Se presenta comúnmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, neoplasias malignas hematológicas, receptores de trasplante, pacientes neutropénicos o que se encuentren bajo terapia inmunosupresora con esteroides.^{1,3} Hasta el momento se han descrito seis tipos: rino-órbito-cerebral (40-49%), pulmonar (10-11%), cutánea (10-16%), diseminada (6-11%), miscelánea y gastrointestinal (2-11%).² Si bien la forma gastrointestinal es la menos frecuente, se relaciona con un 85% de mortalidad,^{1,3,4} debido a la baja sospecha clínica, retraso en el diagnóstico y, por consecuencia, en su tratamiento.

Se presenta caso de un paciente con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con colitis neutropénica por mucormicosis.

Caso clínico

Paciente masculino de 8 años de edad con diagnóstico de LLA L2, estirpe pre B CD10 positivo con recaída temprana a médula ósea aislada tratada con inducción a la remisión con protocolo BFM 95. Posterior al término de inducción, el aspirado de médula ósea reporta 60% de blastos por lo que se considera refractariedad al tratamiento. Se decide tercera línea de tratamiento con Mitoxantrona (10mg/m² x 4d)

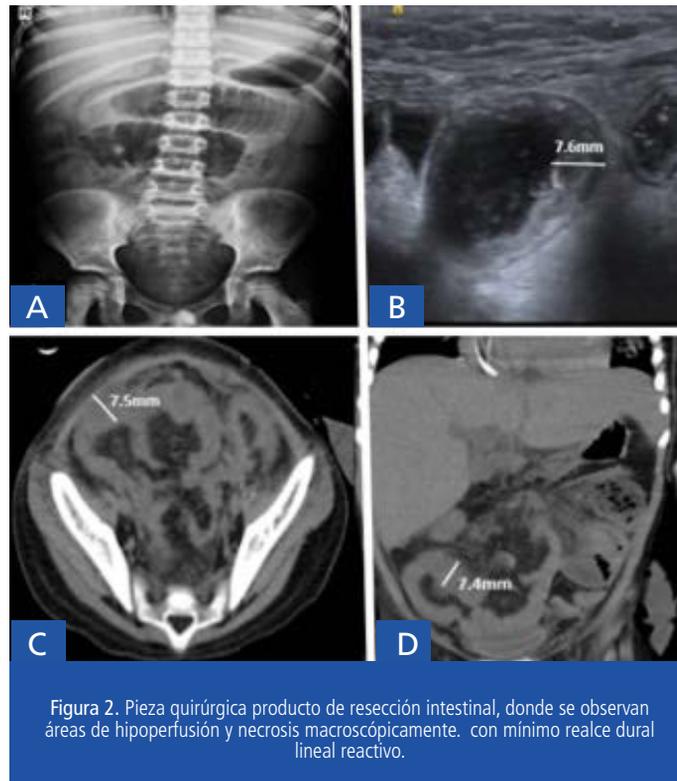


Figura 2. Pieza quirúrgica producto de resección intestinal, donde se observan áreas de hipoperfusión y necrosis macroscópicamente, con mínimo realce dural lineal reactivo.

y posteriormente Citarabina (2g/m²/d x 4d). Por tratarse de una quimioterapia altamente mieloablativa se inicia profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. Al cuarto día de quimioterapia inicia con dolor abdominal generalizado leve intermitente, tipo cólico, distensión abdominal, náusea e hiporexia. Se agrega fiebre de hasta 38.5°C. A la exploración física, presenta abdomen globoso, peristalsis disminuida, doloroso a la palpación, hepatomegalia 6 cm por debajo del borde costal derecho. Esplenomegalia 3cm por debajo del borde costal izquierdo. Biometría hemática sin neutropenia.

No se encuentra mejoría al séptimo día; persiste febril con temperatura de hasta 38.5°C y

La mucormicosis es una **PATOLOGÍA FÚNGICA GRAVE** e inusual, asociada directamente con una **ALTA MORTALIDAD**. Es la **TERCERA CAUSA** más frecuente de invasión oportunista por hongos, después de la aspergilosis y la candidiasis.

neutropenia, por lo que se decide iniciar esquema Ceftazidima-Amikacina según protocolo institucional. A las 24 horas se agregan evacuaciones líquidas con sangre oculta, sin presencia de moco y exacerbación del dolor abdominal tipo cólico. Se mantienen alzas térmicas de hasta 38.5°C.

A los días 9 al 12 posteriores al inicio de quimioterapia presenta mejoría de síntomas abdominales y se mantiene afebril. Al día 13 reaparece el dolor abdominal generalizado tipo cólico de mayor intensidad y reinicia con fiebre de hasta 38.5°C, presenta nuevamente evacuaciones líquidas con sangre oculta, sin moco, con datos de respuesta inflamatoria sistémica. Se cambia esquema antibiótico por Imipenem-Amikacina. El paciente mantiene tolerancia a la vía oral. Por datos compatibles con colitis neutropénica se decide realizar ultrasonido (USG), reportando hemicolon derecho con grosor de hasta 1.4mm con ecogenicidad normal y hemicolon izquierdo con engrosamiento de pared irregular en todas las capas de 7.5mm hasta 11mm. Se inicia ayuno y nutrición parenteral.

En los siguientes 5 días persiste el dolor abdominal a pesar del manejo con buprenorfina, con picos febriles intermitentes y persistencia de evacuaciones líquidas con sangre microscópica.

El día 20 postquimioterapia se agrega vómito biliar. Se mantienen evacuaciones diarreicas sin moco y labstix positivo a sangre en heces y fiebre persistente. A la exploración física continúa el abdomen doloroso, así como hepatoesplenomegalia sin mejoría. Se agrega Vancomicina, así como fluconazol profiláctico. La radiografía de abdomen con

dilatación de colon y niveles hidroaéreos por lo que se realiza laparotomía exploradora por servicio de cirugía pediátrica, encontrándose íleon con necrosis en parches y estenosis a 2 metros de la válvula ileocecal. Se decide resección de 25cm de íleon con márgenes sanos, con ileostomía funcional (**Figura 2**). Por esto se concluye diagnóstico de oclusión intestinal secundaria a enterocolitis neutropénica con necrosis y estenosis en íleon. Se envía pieza quirúrgica a patología.



Figura 2. Pieza quirúrgica producto de resección intestinal, donde se observan áreas de hipoperfusión y necrosis macroscópicamente, con mínimo realce dural lineal reactivo.

Referente al servicio de patología, se recibió un espécimen que midió 21x4x2 cm (**Figura 3-A**): corresponde a un segmento de intestino delgado; la superficie serosa esta despolvida, con tejido adiposo que presenta áreas fibrosas con natas fibrinopurulentas y escasas áreas de hemorragia, el mesenterio se observa de aspecto fibroso y con áreas hemorrágicas, la superficie mucosa tiene los pliegues conservados y se observa congestiva, se identifican múltiples lesiones de aspecto ulcerado. El borde quirúrgico se observa viable macroscópicamente. Al detalle de las úlceras (**Figura 3-B**), la de mayor dimensión mide 6.2x2 cm, son de bordes irregulares, hemorrágicas, macroscópicamente solo afectan las capas más superficiales. Se realizó tinción con hematoxilina eosina del

espécimen recibido. Observándose microscópicamente múltiples microorganismos filamentosos hialinos, gruesos, sin septos, con ramificaciones en ángulos de 40-45° asociados a los vasos sanguíneos, compatible con mucormicosis.

Con evolución postquirúrgica tórpida con inestabilidad hemodinámica y datos de respuesta inflamatoria sistémica.

Cuatro días se presenta aumento del dolor abdominal y distensión abdominal con gasto hemático por Penrose e ileostomía asociado a hiperlactatemia decidiendo realización de laparotomía exploradora. El paciente fallece durante la intervención y se autoriza realización de autopsia con hallazgos compatibles con mucormicosis intestinal.

Discusión

La mucormicosis es una infección fúngica causada por los hongos pertenecientes al orden de los mucurales, géneros *Absidia*, *Rhizopus* y *Mucor*.^{1,2} Suponen la tercera causa de invasión fúngica oportunista después de *Aspergillus* y *Cándida*.^{1,2} Estos hongos son filamentosos, ubicuos y suelen encontrarse en el suelo, plantas, material putrefacto, etc. Una vez dentro del organismo adoptan forma de hifas, las cuales van a penetrar directamente y van a crecer a través de la pared de los vasos sanguíneos.³ Esto ocasionará una isquemia local, con posterior infarto del tejido y necrosis; por consecuencia, se producirá una fuente de diseminación hematológica y generará un gran riesgo de trombosis.^{3, 4, 5} El hierro tiene un factor impor-

tante en la patogenia de la mucormicosis,⁵ ya que estos organismos tienen la capacidad de recoger hierro del huésped mediante quelantes de hierro de bajo peso molecular o permeasas de alta afinidad. La interacción del hierro con las esporas del microorganismo tiene un papel fundamental en su tasa de producción y supervivencia.^{2, 5}

Las principales vías de transmisión del agente patógeno son la inhalación, ingestión y exposición cutánea,^{1,2} así como lesiones de continuidad como heridas que pueden contaminarse, quemaduras, sitios de trauma con dehiscencia del tejido, que son las principales vías de transmisión en los pacientes inmunocompetentes.² No hay suficientes datos o estudios para reconocer la transmisión de persona a persona.² Se observa en individuos con patologías específicas o bajo tratamientos que los inmunocomprometen (Tabla 1).

El diagnóstico no es fácil y constituye una de las barreras principales para el inicio oportuno del tratamiento. Algunas razones que hacen que el diagnóstico de la patología sea difícil son sus características clínicas no específicas,⁵ ya que los pacientes con esta enfermedad suelen presentar dolor y distensión abdominal, náusea y vómito, hematemesis, hematoquecia y perforación intestinal con posterior peritonitis.^{1,4,6,7} Actualmente no existe una guía específica para el diagnóstico de la mucormicosis; cada una de las guías existentes está limitada a grupos específicos en hematología que se encuentran en regiones geográficas específicas o que requieren una actualización. El retraso en el diagnóstico y tratamiento está asociado con la alta tasa de mortalidad.⁸ La biopsia con estu-



Figura 3. A y B. Segmento de intestino delgado 21x4x2cm. C. Fotomicrografía de un corte teñido con hematoxilina y eosina en donde se observa la submucosa intestinal con presencia de múltiples microorganismos cortados longitudinal y transversalmente, que se encuentran principalmente asociados a los vasos sanguíneos, son de morfológicamente son filamentosos, hialinos, gruesos, sin septos, con ramificaciones en ángulos de aproximadamente de 40 a 45 grados.

Factores de riesgo para infección por mucormicosis

- Diabetes mellitus (compensada y descompensada)
- Tumores malignos de origen hematológico o de órganos sólidos
- Infección por VIH
- Receptores de trasplantes
- Pacientes neutropénicos
- Pacientes en terapia con esteroides*
- Uso de voriconazol y/o equinocandinas
- Quemaduras
- Uso de catéter
- Úlceras gástricas*
- Abuso de drogas intravenosas
- Neonatos prematuros
- Desnutrición*
- Sobrecarga de hierro o uso de deferoxamina
- Acidosis metabólica
- Colitis amebiana*
- Fiebre tifoidea*

*Específicos para mucormicosis intestinal

Tabla 1. Tratamiento y seguimiento pacientes con neurocisticercosis.

dio histopatológico y cultivo son actualmente los métodos que han demostrado mayor utilidad en el diagnóstico.³ Histopatológicamente se caracteriza por invasión vascular que causa trombosis e infarto, así como hemorragias secundarias de los tejidos vecinos; es frecuente encontrar áreas de inflamación granulomatosa.³

El diagnóstico se realiza por medio del estudio histopatológico cuando se cuenta con la presencia de características habituales, además de hifas ramificadas no septadas en los tejidos frescos. Se ha explorado el uso de serología y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).³

La mucormicosis intestinal es poco frecuente, particularmente en países industrializados, reportándose entre el 4 y 7% de los casos. Se ha reportado mortalidad de hasta 85% en los casos de mucormicosis intestinal.^{1,3,4}

En pediatría se han reportado casos de mucormicosis intestinal en neonatos prematuros con enterocolitis necrotizante acompañado de neutropenia, tiflitis y hematoquecia.⁶ Además

del intestino, puede involucrar hígado, bazo y páncreas en el abdomen.² Debido a los infartos tisulares puede producir úlceras necróticas que son las responsables del dolor abdominal agudo, hematemesis, perforación intestinal y peritonitis.³ Debido a la rapidez de la acción clínica y a la baja sospecha diagnóstica, solamente el 25% de los casos son diagnosticados *ante mortem*.⁹

La mucormicosis gastrointestinal se adquiere por la ingestión de los patógenos en leche fermentada, pan seco y avena fermentada, en bebidas alcohólicas derivadas del maíz y algunos remedios homeopáticos y herbales contaminados.⁴

El tratamiento exitoso depende de un diagnóstico temprano, manejo de los factores predisponentes, debridación quirúrgica e inicio temprano del fármaco antifúngico.⁴ El inicio del tratamiento en los primeros 5 días del diagnóstico se ha asociado con una mayor sobrevida. *Chamilos et al.* reportó sobrevida de 82.9% versus 48.9% a las 12 semanas en aquellos con tratamiento antes del quinto día contra los que no.¹⁰ Debido a la trombosis y necrosis hay poca

distribución y penetración al tejido de los agentes antifúngicos, por lo que el desbridamiento del tejido necrótico es importante para la erradicación del hongo. Del mismo modo, en la mucormicosis intestinal el manejo quirúrgico agresivo temprano parece ser importante en el tratamiento.⁴

La terapia antifúngica inicial, en la mayoría de los casos, son polienos, preferentemente la Anfotericina B liposomal por su mejor perfil de toxicidad, mejor penetración a sistema nervioso central (SNC) y mejor respuesta en modelos murinos.⁴ No hay evidencia sobre el uso de terapias combinadas. Para los casos refractarios, las opciones incluyen Posaconazol, factor estimulante de colonias de granulocitos o combinación de fármacos.⁴

En un estudio de fase II no se demostró beneficio del uso de Anfotericina B con Deferasirox.⁴

Conclusión

Las micosis invasivas son comunes en los pacientes oncológicos tratados con quimioterapia intensa. Ante la presencia de dolor abdominal, distensión y vómito se debe considerar como un diagnóstico diferencial a la mucormicosis como agente infeccioso para hacer el diagnóstico oportuno e inicio de tratamiento temprano.

REFERENCIAS

1. Lara-Aguayo P, De La Fuente-Martos C, Morán-Fernández E, Soriano-Rodríguez F, Rojas-Amezcuca M, Aguilar-Alonso E. Mucormicosis fatal no sospechada en UCI. *Medicina Intensiva*. 2012;36(2):155-157.
2. García C, García E, Gómez C, Andrés Castillo S. Mucormicosis gastrointestinal en paciente diabético; reporte de un caso y revisión de la literatura. *Infectio*. 2012;16:108-113.
3. Juan H, Xinxin Z, Chengfu X, et al.: Fatal gastrointestinal mucormycosis in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Med*. 2018; 11(4): 4301-4306.
4. Martinello M, Nelson A, Bignold L, Shaw D. "We are what we eat!" Invasive intestinal mucormycosis: A case report and review of the literature. *Medical Mycology Case Reports*. 2012;1(1):52-55.
5. Nidhi M, Sadia K, Khatri A, Arnab G, Khan N. Gastrointestinal Mucormycosis in a two-year-old child: A clinical and radiological enigma. *Medical Mycology Case Reports*. 2019;26:5-9.
6. Tekin R. Gastrointestinal mucormycosis causing an acute intestinal obstruction in neonate patient. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;1(1):35-37.
7. Ramachandran R, Ralph J, Ilanchezhian S, Radhan P, Jeevanandham B, Sai V. Disseminated abdominal mucormycosis—an unusual cause of gastric perforation. *International Journal of Current Advanced Research*. 2017;6(4):3290-3292.
8. Elitzur S, Arad-Cohen N, Barg A, Litichever N, Bielorai B, Elhasid R et al. Mucormycosis in children with haematological malignancies is a salvageable disease: a report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia. *British Journal of Haematology*. 2019;189(2):339-350.
9. Clemente-Gutiérrez U, Perez-Soto R, Álvarez-Bautista F, Domínguez-Rosado I, Cuellar-Mendoza M. Mucormicosis gastrointestinal: causa atípica de dolor abdominal en un paciente inmunocomprometido. *Revista de Gastroenterología de México*. 2019;84(3):409-411.
10. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47:503

Este artículo debe citarse como:

Ortiz-Morales D et al. Escenarios clínicos de pacientes con COVID-19, estudiados en el sistema hospitalario MAC, en la República Mexicana. *Rev Enferm Infect Pediatr* 2021;34(138):1972-7.