

MUCORMICOSIS [FICOMICOSIS] EN COLOMBIA

PRESENTACION DE DOS CASOS

Por

Carlos E. Peña y José A. Dorado R.*

Un mejor conocimiento de nuestra patología es, desde todo punto de vista, necesario. Dada la rareza con que ejemplos de mucormicosis (ficomicosis) han sido encontrados en Colombia, presentamos los dos casos que se detallan a continuación, con la esperanza de estimular el interés de los médicos y de los patólogos hacia esta entidad.

En 1961 Trujillo (12) presentó el único caso que pudimos encontrar en la literatura nacional. Se trataba de un niño de siete meses de edad que presentó un síndrome neurológico caracterizado por convulsiones de los miembros superior e inferior izquierdos y hemiparesia del mismo lado. Por otra parte, existía un síndrome digestivo caracterizado por vómito sanguinolento, evidencia radiológica de obstrucción pilórica y dilatación gástrica, diarrea sanguinolenta y fiebre. El tratamiento incluyó penicilina y cloramfenicol. El paciente murió al décimo-séptimo día de enfermedad, en momento en que era preparado para una laparotomía. No se practicó autopsia, pero se resecó, postmortem, un fragmento de pi-

loro. El informe anatopatológico no establece claramente si existía hipertrrofia pilórica, pero la pared, tanto del segmento gástrico como la del "intestino" adyacente, estaban invadidas por hifas gruesas, no tabicadas y ramificadas, "con tendencia a invadir arterias". El caso fue considerado como una mucormicosis gastrointestinal, consecutiva a enteritis y deshidratación. El mismo autor se refiere a un segundo caso de murcomicosis encontrado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, cuyos detalles no se conocen y que "permanece archivado". En los Departamentos de Patología de las Facultades de Medicina de la Universidad del Valle y de la Universidad de Antioquia se han visto además algunos otros casos, pero ninguno de ellos ha recibido publicación (5, 6).

Nuestro primer ejemplo de mucormicosis fue hallado en una revisión de 123 casos de micosis profundas, encontradas en 5.604 autopsias y 49.361 piezas quirúrgicas examinadas en el Laboratorio de Patología del Hospital de San Juan de Dios, de Bogotá, en el período de 11 años, comprendido entre 1954 y 1964. Un estudio sobre el particular será publicado oportunamente. El segundo caso es un ejemplo del síndrome oftalamo-encefálico descrito en

* De los Departamentos de Patología del Hospital de San Vicente de Paúl, Palmira, Valle (Dr. Peña), y del Hospital de San José, Bogotá (Dr. Dorado).

numerosas publicaciones. Fue hallado en el servicio de patología del Hospital Infantil del Norte, Bogotá, donde, en los tres últimos años, se ha practicado un promedio anual de 189 autopsias.

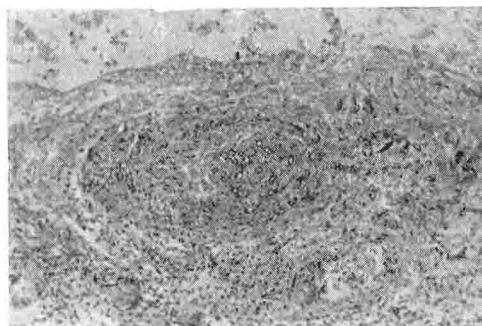
PRESENTACION DE CASOS

Caso N° 1.—Niño prematuro (peso al nacer, 1.600 gms., siete y medio meses de gestación), nacido de madre tercigestante de 24 años de edad. La madre llegó al hospital en período expulsivo con las membranas rotas, pero no se determinó en qué momento se rompieron. El niño ingresó a la sala de prematuros en donde, el primer día, se notó hipoventilación pulmonar con respiración superficial y taquipnea. Al día siguiente se apreció palidez, acompañada de hipotermia, llanto débil y edema de las extremidades. El cuarto día se pasó una sonda gástrica que se dejó a permanencia durante ocho días. En los días subsiguientes se notó mejoría transitoria. El duodécimo día se observó expulsión de líquido seroso por la boca; mediante succión gástrica se extrajo líquido serohemático; luego se retiró la sonda. El décimotercer día se notó vómito sanguinolento, polipnea y estertores húmedos en el hemitórax derecho, además de onfalitis y deshidratación moderada. En los dos últimos días de vida (décimocuarto y décimoquinto), el estado general empeoró; había hipotonía, hipotermia, estertores alveolares en el hemitórax izquierdo, vómito sanguinolento, y se practicó una nueva aspiración gástrica. Finalmente, la respiración se hizo entrecortada y sobrevino la muerte. El paciente fue tratado con soluciones parenterales de dextrosa, lactato de Ringer e hidrolisados de proteínas, además de penicilina y oxitetraciclina. La impresión clínica era de bronconeumonía y onfalitis.

A la autopsia (Protocolo A-82-57), el cuerpo midió 45 cms. de longitud, pesó 1.250 gms. y no mostró anormalidades exteriores. El *intestino delgado* presentaba macroscópicamente pérdida de la mucosa; microscópicamente existía necrosis avanzada que comprometía todo su espesor. Invadiendo todas las capas del intestino, se observó una gran cantidad de hifas intensamente basofílicas, no septadas, con ramificación irregular y muy anchas, llegando a medir hasta 20 micras de diámetro transversal. Muchas de ellas estaban rodeadas por exudado inflamatorio. Numerosas arterias y venas de la pared intestinal mostraban invasión, tanto de su pared como de su luz, por abundantes hifas, acompañándose de trombosis en algunas de ellas. (Fig. N° 1). Además, el intestino dejaba ver una marcada reacción inflamatoria, principalmente en la mucosa, compuesta por poli y mononucleares. El *hígado*, macroscópicamente, sólo mostraba congestión; microscópicamente se encontró una moderada cantidad de hifas del mismo tipo, dentro de la luz de varias venas y arterias, sin que se observara trombosis, necrosis o infiltración inflamatoria del parénquima. El *esófago*, macroscópicamente, presentaba necrosis de la mucosa; microscópicamente se comprobó esta impresión y se observó, dentro del material necrótico, una gran cantidad de hifas y esporas, de unas 4 o 5 micras de diámetro, con las características morfológicas del género *Cándida*. La lesión interesaba la mucosa y la submucosa, pero no la capa muscular. En este órgano no se observaron hifas del tipo mucoral. Los *pulmones*, tanto macroscópica como microscópicamente, presentaron una bronconeumonía severa por infiltración por poli y mononucleares, sin observarse hongos. Los órganos restantes, hígado, páncreas, riñones, suprarrenales, corazón, cerebro y cerebelo, no revelaron alteraciones de importancia.

Fig. N° 1 (Caso N° 1). Corte de una arteria de la pared intestinal que contiene numerosas hifas seccionadas transversal y longitudinalmente. Hay trombosis de la luz del vaso y marcada reacción inflamatoria de los tejidos vecinos.

Hematoxilina-eosina. $\times 100$.



Comentario: En resumen, se trata de un niño prematuro con diarrea, vómito y deshidratación, que soportó intubación gástrica a permanencia y que a la autopsia reveló una mucormicosis (ficomicosis) del intestino delgado, con necrosis del mismo, moniliasis esofágica y bronconeumonía inespecífica.

Caso N° 2.—Se trata de un niño de 5 meses de edad que ingresó al hospital por presentar tos, fiebre, diarrea, vómito y epistaxis, de 15 días de evolución. Al examen físico se encontró un paciente en mal estado general, con un peso de 4.500 gms. La tensión arterial era de 13×8 , el pulso de 120 y las respiraciones de 68 por minuto. Presentaba además signos de deshidratación, grado II. El tórax reveló tiraje intercostal, respiración ruda y estertores broncoalveolares en las bases. El abdomen mostró hepatomegalia moderada. Había también edema de los miembros inferiores. La impresión clínica era de bronconeumonía, acidosis metabólica y una discutible nefropatía. En los primeros días el paciente recibió oxígeno y antibióticos de amplio espectro (clortetraciclina, 60 gotas cada 8 horas); también fue hidratado por gastroclisis. Al día siguiente de su ingreso aparecieron edema pal-

pebral derecho con ligero exoftalmo y midriasis de este mismo lado, miosis izquierda, acentuada rigidez de la nuca y signos de Kernig y Brudzinski positivos; se pensó entonces en una trombosis del seno cavernoso derecho y se agregó penicilina (dos millones de unidades cada 4 horas) y anticoagulantes. Al segundo día de hospitalización aparecieron convulsiones y el paciente se encontraba estuporoso, con ausencia del reflejo fotomotor derecho y nistagmus horizontal izquierdo. Al tercer día se observó rigidez del miembro inferior izquierdo, tendencia a convulsiones de la mitad izquierda del cuerpo y deposiciones negras. Al cuarto día aparecieron equimosis en el párpado y en la región periorbitaria derechos, y el paciente falleció. El poder de combinación de CO_2 del suero era de 20 mEq/L. El líquido cefalorraquídeo, examinado un día después del ingreso, era xantocrómico, transparente y contenía 10 células por mmc. Las proteínas eran de 77, la glucosa de 120 y los cloruros de 879 mg. por ciento. La reacción de Pandy era positiva.

A la autopsia (Protocolo A-360-62) se encontró el cuerpo de un niño en mal estado de nutrición, que media 66 cms. y que pesaba 5.200 gms. Los párpados eran edematosos, especialmente al lado derecho, y existía una

extensa mancha rojiza que abarcaba la piel de las regiones frontal, palpebral y nasal derechas. *El cerebro*, al ser observado por la base, mostraba un área hemorrágica que comprometía la porción orbitaria del lóbulo frontal derecho y la punta del lóbulo temporal del mismo lado, acompañada de moderado reblandecimiento (Fig. N° 2). La superficie de corte mostraba, en las mismas regiones, un área continua de hemorragia, que comprometía tanto la corteza como la substancia blanca subyacente y que media aproximadamente 5 cms. en sentido anteroposterior por 3 en sentido transversal. (Fig. N° 3). Microscópicamente el lóbulo frontal derecho mostró numerosas áreas confluentes de hemorragia reciente, acompañadas de ocasionales focos de necrosis del tejido nervioso con infiltración polinuclear. Numerosas hifas basofílicas, ramifica-

das, no tabicadas, que tomaban selectivamente las coloraciones de Gomori y de P. A. S., y con una anchura máxima de unas 20 micras, estaban presentes en el tejido nervioso (Fig. N° 4) o dentro de vasos sanguíneos cerebrales y meníngeos; algunos se encontraban trombosados. La parte inicial de la arteria cerebral media derecha, el seno petroso superior derecho y la parte vecina del seno cavernoso derecho estaban ocluidos por trombos blandos y poco adherentes, que microscópicamente contenían hifas semejantes. Cortes del ojo derecho mostraron invasión de la coroides, de la esclerótica y del tejido celular periocular por una moderada cantidad de hifas del mismo tipo, con mínima reacción inflamatoria. Los demás órganos no presentaron alteraciones de importancia.

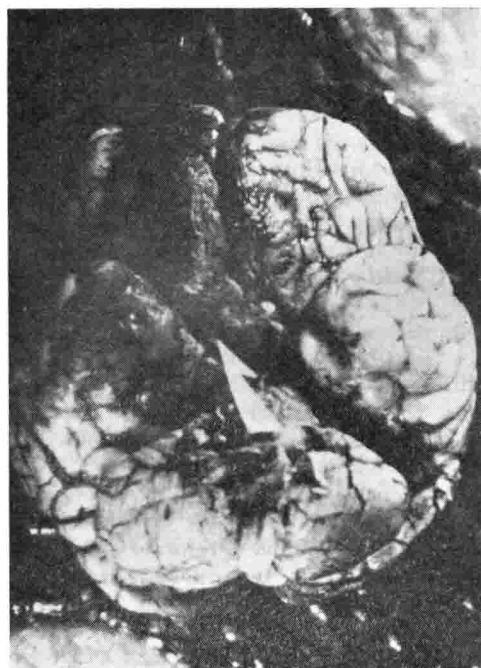


Fig. N° 2 (Caso N° 2). Aspecto de la base del cerebro. La flecha señala una extensa área de hemorragia que compromete la porción orbitaria del lóbulo frontal y la parte anterior del lóbulo temporal derechos.

Comentario: En resumen, se trata de un niño de 5 meses de edad, con diarrea, vómito y acidosis y que posteriormente presentó signos de trombosis del seno cavernoso derecho y de meningitis. La autopsia puso de manifiesto una mucormicosis ocular y meningo-encefálica, acompañada de trombosis de la arteria cerebral media y del seno cavernoso derechos.



Fig. N° 3 (Caso N° 2). Cortes coronales del cerebro a nivel del lóbulo frontal y de la punta del lóbulo temporal. Hay extensa hemorragia que compromete la corteza y la substancia blanca subyacente.



Fig. N° 4 (Caso N° 2). Se observan varias hifas no septadas, con ramificación irregular, en medio del tejido nervioso; éste, a su vez, presenta necrosis, hemorragia focal e infiltración por ocasionales polimorfonucleares. Hematoxilina-eosina. $\times 450$.

DISCUSION

Aunque en ninguno de nuestros casos se practicaron cultivos para hongos, no hay duda de que estamos en presencia de sendos ejemplos de mucormicosis (ficomicosis), dadas las características morfológicas del hongo y su capacidad de invadir vasos sanguíneos. Es de recordar que según Emmons, Binford y Utz (7) la mucormicosis o ficomicosis puede ser diagnosticada muy satisfactoriamente en cortes histológicos. Ciertamente resulta fácil descartar una aspergilosis, cuyo agente etiológico también participa de la ca-

pacidad de invadir vasos sanguíneos, pero que tiene hifas septadas, de mucho menor diámetro (3-4 micras) y que son mucho más regulares tanto en su orientación como en su ramificación dicotómica. En la gran mayoría de los casos descritos en la literatura no se practicaron cultivos. Así, en los 10 casos de mucormicosis pulmonar compilados por Baker (1) y en los 5 de mucormicosis intestinal tabulados por Baker et al. (2), ningún cultivo fue obtenido; tampoco se obtuvieron cultivos en ninguno de los 9 casos de Keye y Magee (8). De los 33 nuevos casos estudiados por Straatsma y colaboradores (11), sólo en 3 se obtuvieron cultivos. De esta manera resulta difícil, si no imposible, correlacionar los diferentes síndromes clínicos descritos en mucormicosis con una especie determinada de hongo. Sin embargo, en publicaciones más recientes se detallan los resultados de los cultivos. En el caso de mucormicosis cerebral de Bauer et al. (3) el agente era el *Rhizopus oryzae*. En el caso de Burrow y col. (4), también de infección cerebral, y que sobrevivió después de un tratamiento intenso con amphotericina B, el agente etiológico era el *Rhizopus nigricans*.

Patogénesis. — En las publicaciones referentes a infecciones mucormicóticas se hace siempre énfasis sobre los factores predisponentes, que según Straatsma et al. (11), son en orden de frecuencia: acidosis, especialmente de origen diabético; desórdenes hematológicos tales como leucemia e hipoplasia de la medula ósea; tumores malignos y heridas abiertas. Otros factores posibles son tratamiento con antibióticos, corticosteroides, agentes quimioterapéuticos para tumores malignos e irradiación. Respecto de la localización primaria en el tubo digestivo, es posible que el hongo penetre en la pared gastrointestinal a partir de la luz del intestino. [Baker et al. (2)]. Esta hipó-

tesis no contradice la opinión de Emmons y col. (7), quienes consideran que la mucormicosis (ficomicosis) no es de origen endógeno, pues el hongo y sus esporas están ampliamente distribuidos en el medio ambiente, por ejemplo, en vegetales y en frutas. Por otra parte, hay ocasiones [caso N° 2 de Baker et al. (2) y el de mucormicosis del colon de Moore y col. (10)], en las cuales no es posible establecer claramente la presencia de una enfermedad predisponente, aunque este último paciente había sido tratado con sulfonamidas y "quimioterapia" no precisada. En otras ocasiones la localización gastrointestinal ha venido a ser parte de una diseminación generalizada, posiblemente por vía hematogena [Martin et al. (9)]. En nuestro primer caso, aunque no se pudo establecer la presencia de una enfermedad básica, es posible que los factores coadyuvantes hayan sido la prematuridad y la deshidratación, alteraciones que se habrían traducido en un estado de menor resistencia orgánica, además de la presencia traumatizante de una sonda gástrica. La escasez de datos clínicos y de laboratorio no nos permite confirmar o infirmar la existencia de acidosis. Muy posiblemente estos mismos factores facilitaron también la proliferación de *Monilia* en el esófago del paciente.

Nuestro segundo caso es un ejemplo del síndrome rino-ofalmo-encefálico cuya patogénesis ha sido discutida por Bauer et al. (3), quienes consideran que la puerta de entrada serían los senos paranasales. Desafortunadamente, en nuestro caso dichos senos no fueron examinados. Según ellos, existirían también factores que ayudarían al hongo a hacerse patógeno, tales como: a) Hiperglicemia sostenida; posteriormente se ha visto que éste no es un requisito esencial, tal como lo demuestra la compilación de Baker, en la que únicamente 4 de los 10 pacien-

tes eran diabéticos (1). b) Alteraciones locales en el metabolismo de los hidratos de carbono, producidas por una glicólisis acelerada, debida a inflamaciones agudas. c) Presencia de tejido necrótico, quizá originado por infección bacteriana, que constituiría un substrato para la proliferación del hongo. A continuación, éste se propagaría por vía hemática, dada su capacidad de invadir vasos sanguíneos. Ciertas venas anastomóticas como la vena oftálmica, que termina por una parte en el seno cavernoso y se continúa por otra parte con la vena facial, podrían ser una importante vía de propagación. Además, es bien conocida la facilidad con que ciertas infecciones bacterianas pueden invadir la cavidad endocraneana a partir de los senos paranasales, ya sea por contigüidad o por vía de estas venas anastomóticas. La presencia de numerosas hifas y de trombosis en el seno cavernoso de nuestro segundo caso, es un buen ejemplo de esta última posibilidad. De otra parte, se consideran co-

mo posibles factores predisponentes en este enfermo, la acidosis, la deshidratación y el tratamiento antibiótico.

R E S U M E N

Se presentan dos casos de mucormicosis (ficomicosis), entidad que ha sido muy raramente encontrada en Colombia. El primer caso se refiere a un prematuro con deshidratación consecutiva a vómito y diarrea. A la autopsia se encontró una mucormicosis del intestino delgado con necrosis del mismo e invasión al bazo, a la vez que una candidiasis esofágica. El segundo caso es el de un niño de 5 meses de edad, con diarreas, vómito, acidosis y signos de trombosis del seno cavernoso derecho y de meningitis. La autopsia reveló una mucormicosis ocular y meningo-encefálica acompañada de trombosis de la arteria cerebral media derecha y del seno cavernoso del mismo lado.

R E F E R E N C I A S

1. Baker, R. D.: Pulmonary mucormycosis. *Am. J. Path.*, 32: 287-313, 1956.
2. Baker, R. D., Bassert, D. E., y Ferrington, E.: Mucormycosis of the digestive tract. *Arch. Path.*, 63: 176-182, 1957.
3. Bauer, H., Ajello, L., Adams, E., y Hernández, D. U.: Cerebral mucormycosis: Pathogenesis of the disease. *Am. J. Med.*, 18: 822-831, 1955.
4. Burrow, G. N., Salmon, R. B., y Nolan, J. P.: Successful treatment of cerebral mucormycosis with amphotericin B. *J.A.M.A.*, 183: 370-372, 1963.
5. Correa, P.: Comunicación personal.
6. Duque, O.: Comunicación personal.
7. Emmons, C. W.: Binford, C. H., y Utz, J. P.: *Medical Mycology*, capítulo 18, pág. 185 y siguientes. Philadelphia, Lea & Febiger, 1963.
8. Keye, J. D., y Magee, W. E.: Fungal diseases in a general hospital. A study of 88 patients. *Am. J. Clin. Path.*, 26: 1235-1253, 1956.
9. Martin, F. P., Lukeman, J. M., Ranson, R. F., y Geppert, L. J.: Mucormycosis of the central nervous system associated with thrombosis of the internal carotid artery. *J. Pediat.*, 44: 437-442, 1954.
10. Moore, M., Anderson, W. A. D., y Everett, H. H.: Mucormycosis of the large bowel. *Am. J. Path.*, 25: 559-567, 1949.
11. Straatsma, B. R., Zimmerman, L. E. y Gass, J. D. M.: Phycomycosis. A clinical pathological study of fifty-one cases. Citado por Emmons et al.
12. Trujillo, H.: Monografía sobre la mucormicosis en pediatría. Anotaciones Pediátricas, 4: 296-315, 1961.