

## NOTAS CLÍNICAS

# Mucormicosis yeyunal en paciente con linfoma de Hodgkin

B. Madrigal, J. J. Arenal<sup>1</sup>, A. Torres, M. J. Peñarrubia<sup>2</sup>, A. Vara<sup>3</sup>, M. Ruiz<sup>1</sup>, A. Hernández<sup>1</sup> y P. Enríquez<sup>4</sup>

Servicios de Anatomía Patológica, <sup>1</sup>Cirugía, <sup>2</sup>Hematología, <sup>3</sup>Radiología y de <sup>4</sup>Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

### RESUMEN

Comunicamos un caso de mucormicosis intestinal en un hombre de 46 años de edad, diagnosticado de enfermedad de Hodgkin clásica, estadio IV-B. Durante la primera fase de la quimioterapia, sufrió una hemorragia digestiva masiva secundaria a una úlcera yeyunal por zigomicosis tipo *mucor*, diagnosticada por biopsia endoscópica. El paciente fue tratado con antifúngicos y resección quirúrgica del intestino afectado. En la cirugía, se apreció una doble perforación yeyunal cubierta. El estudio anatomopatológico de la pieza confirmó el diagnóstico previo. Tras un año de seguimiento, el paciente está recuperado y su linfoma de Hodgkin en remisión completa. Tras una extensa revisión de la literatura, según nuestro conocimiento, este es el segundo caso publicado en la literatura de mucormicosis intestinal en un paciente con linfoma de Hodgkin.

**Palabras clave:** Mucormicosis intestinal. Enfermedad de Hodgkin. Linfoma. Úlcera intestinal.

### ABSTRACT

We report a case of intestinal mucormycosis in a 46-year-old male diagnosed with classical Hodgkin's disease, IV-B stage. During the first phase of chemotherapy he had a massive digestive bleeding event secondary to a jejunal ulcer, and zygomycosis mucor-type was diagnosed by endoscopic biopsy. The patient was treated with antifungal drugs and surgical resection of the intestine involved. At surgery a double covered perforation of the jejunum was seen. Pathological examination confirmed the previous diagnosis. After one year of follow-up the patient is doing well, and his lymphoma is on remission. To our best knowledge this is the second case of intestinal mucormycosis in a patient with Hodgkin's lymphoma reported in the medical literature.

**Key words:** Intestinal mucormycosis. Hodgkin's disease. Lymphoma. Intestinal ulcer.

Madrigal B, Arenal JJ, Torres A, Peñarrubia MJ, Vara A, Ruiz M, Hernández A, Enríquez P. Mucormicosis yeyunal en paciente con linfoma de Hodgkin. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 507-510.

### INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una infección sistémica oportunista, a menudo mortal, causada por hongos del orden de los *Mucorales*, de la clase *Zygomycetos*, que afecta generalmente a enfermos inmunocomprometidos, sobre todo a pacientes con enfermedades hematológicas como leucemias agudas y linfomas. Las tres formas clínicas más frecuentes de presentación son la rinocerebral, maxilofacial y pulmonar (1), siendo las localizaciones más frecuentes los senos paranasales (39%), el pulmón (24%), la piel (19%) y, más raramente, en cerebro (9%) y tracto gastrointestinal (7%) (1-4).

Recibido: 15-01-08.  
Aceptado: 21-01-08.

Correspondencia: Juan J. Arenal. Plaza de Poniente, 2, 3. 47003 Valladolid. e-mail: jujoarve@yahoo.es

Presentamos un caso de mucormicosis intestinal en un varón de 46 años, diagnosticado de enfermedad de Hodgkin clásica estadio IVB. En la fase de inducción del tratamiento quimioterápico sufrió una hemorragia digestiva baja, secundaria a una úlcera en yeyuno proximal diagnosticada de zigomicosis tipo *mucor*. El paciente fue tratado con antifúngicos y resección de yeyuno e íleon. Un año después se encuentra bien y en remisión de su linfoma. Nuestro caso constituiría el segundo caso de mucormicosis intestinal descrito en la literatura de un paciente con linfoma de Hodgkin, diagnosticado por biopsia endoscópica y con más de un año de supervivencia.

### CASO CLÍNICO

Paciente varón de 46 años, diagnosticado de linfoma de Hodgkin clásico, variedad celularidad mixta,

estadio IV-B con afectación medular, hepática y esplénica, en tratamiento con quimioterapia (BEACOPP escalado). En la fase de inducción de la quimioterapia (día 11) comienza con fiebre, escalofríos y melenas. En la analítica mostró neutropenia (100 leucocitos/mm<sup>3</sup>) y plaquetopenia. Ingresa en la UCI por un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda y durante su ingreso sufre una hemorragia digestiva baja con shock hipovolémico, que precisó intubación y transfusión de hemoderivados. Por endoscopia alta se identificó, en yeyuno proximal, una gran ulceración de 2-3 cm, de bordes lisos, con fondo necrótico, sin sangrado activo. El estudio anatomopatológico de la biopsia tomada de los bordes de la úlcera mostró varios fragmentos de mucosa de intestino delgado, algunos ulcerados, con un denso infiltrado inflamatorio mixto, con numerosas células gigantes a cuerpo extraño, identificándose en su citoplasma y entre el infiltrado abundantes hifas gruesas no septadas compatibles con mucormicosis. Por TC se identifica un engrosamiento de la pared intestinal en yeyuno, de 4,5 cm de diámetro, y múltiples lesiones hipodensas en ambos lóbulos hepáticos y afectación lítica en cuerpos vertebrales a nivel dorsal y lumbar.

Se inicia tratamiento con anfotericina B, con control de la glucemia y se plantea cirugía erradicadora. El paciente es intervenido quirúrgicamente, observándose un plastrón localizado en yeyuno con afectación de mesocolon transverso, con doble perforación cubierta de yeyuno (Fig. 1). El estudio anatomopatológico de la pieza de resección de yeyuno e íleon mostró ulceración e intensa inflamación aguda y crónica con doble perforación y adherencia de asas, secundarias a infección por *Zigomicetos* del tipo *mucor*, con extensa necrosis fibrinoide de los vasos de mediano tamaño de la grasa subserosa. Las hifas



Fig. 1. Pieza de resección quirúrgica: doble perforación intestinal por necrosis transmural.

son gruesas, de diámetro variable, se ramifican en distintos ángulos y en los cortes coronales muestran una membrana nítida y reforzada. Dichas hifas eran positivas con las técnicas de PAS y plata metanamina para hongos (Figs. 2 y 3). El paciente no sufrió complicaciones derivadas de la cirugía. Al año de seguimiento el paciente sigue vivo y su linfoma está en remisión.

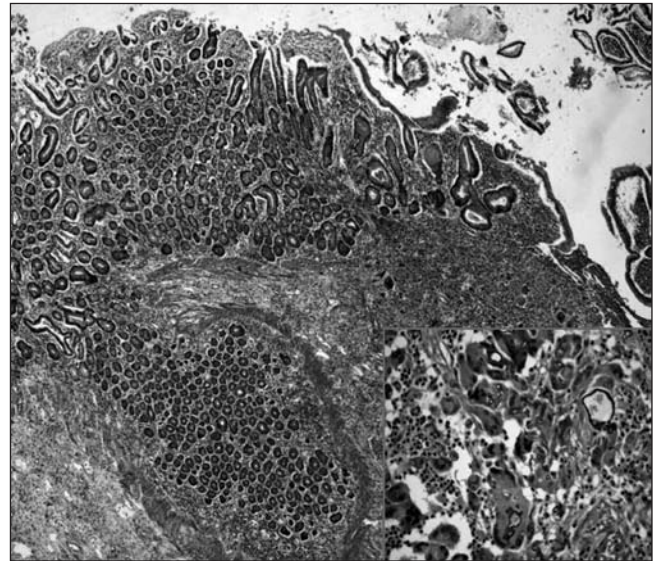


Fig. 2. Ulceración de la mucosa y submucosa (H/E 4x), con numerosas células multinucleadas, con hifas no septadas compatibles con mucormicosis en su citoplasma (H/E 40x).

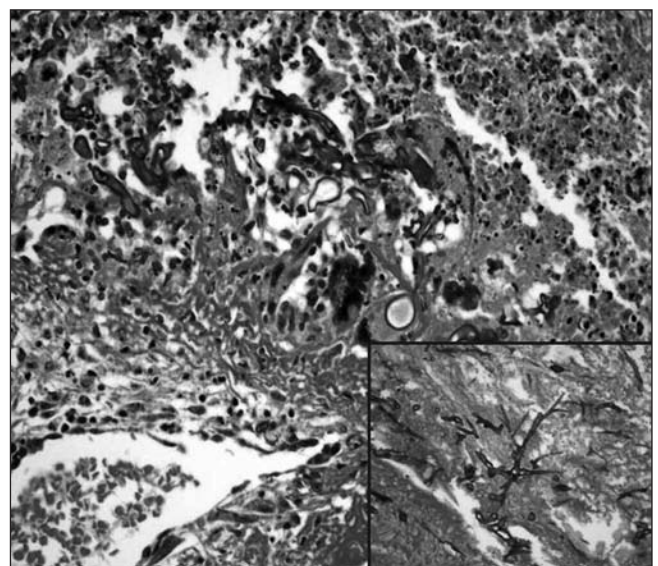


Fig. 3. Necrosis fibrinoide de la pared de vaso de mediano calibre con presencia de hifas gruesas no septadas, con engrosamiento de su diámetro, que se bifurcan en ángulo variable, con engrosamiento de su membrana (H/E 40x).

## DISCUSIÓN

La mucormicosis representa la tercera causa de infecciones fúngicas invasivas después del *Aspergillus* y *Candida* (1) y se la considera en la actualidad una enfermedad emergente. La mucormicosis gastrointestinal es una infección sistémica oportunista, infrecuente, a menudo mortal, causada por hongos del orden de los *Mucorales*, de la clase *Zygomycetes*, saprofitos aerobios, que se subdividen en los géneros *Absidia*, *Rhizopus* y *Mucor* que afectan generalmente a enfermos inmunocomprometidos (1). Se ha observado una mayor susceptibilidad a la infección en pacientes con neutropenia y disfunción de los linfocitos T (1,5,6), fundamentalmente en pacientes con enfermedades hematológicas malignas, sobre todo con leucemias agudas y linfomas, en relación con la neutropenia producida por la misma enfermedad o inducida por el tratamiento quimioterápico (1,2,4-7). En la serie de Pagano y cols. (1) un 78% de los pacientes padecía leucemias agudas (leucemia mieloide aguda y leucemia aguda linfoblástica). Los linfomas no Hodgkin constituían un 10%, identificándose un único caso de linfoma tipo Hodgkin (3%). Nuestro caso es el segundo caso descrito en la literatura de mucormicosis intestinal en un paciente con linfoma de Hodgkin.

También se han descrito casos de mucormicosis asociados a cetoacidosis diabética, que induce un medio ácido rico en glucosa, lo que facilita el crecimiento de los hongos; en diferentes estados que inducen inmunosupresión como el uso de corticoides, en pacientes trasplantados, en pacientes con sida; por la utilización de catéteres que alteran las barreras mucocutáneas y por tratamiento con dexferroxiamina como agente quelante utilizado en procesos con sobrecarga de hierro como en la diálisis (1,2,4-7).

Las tres formas de presentación clínica más frecuentes son: rinocerebral, maxilofacial y pulmonar (1), siendo las localizaciones más frecuentes los senos paranasales (39%), el pulmón (24%), piel (19%) y, más raramente, en cerebro (9%) y tracto gastrointestinal (7%) (4), afectando sobre todo al estómago. En la forma intestinal existe una predilección por colon, el ciego y el íleon terminal (1,2,3,8). Sólo en un tercio de los 66 casos de mucormicosis intestinal descritos, existía afectación del intestino delgado, como es nuestro caso (9). Se manifiesta en forma de úlceras necrotizantes (10). La mayoría de los casos de mucormicosis gastrointestinal se asocian con enfermedades hematológicas malignas (1,3,5,8,11-13) o con tratamiento con dexferroxiamina en enfermos dializados (10,14,15).

La mucormicosis gastrointestinal ocurre por ingestión de las esporas con la comida o por el moco contaminado (2). En las personas inmunocompetentes las esporas son eliminadas por los macrófagos y por mecanismos humorales. En los pacientes inmunodeprimidos, las hifas germinadas de los hongos de la familia *Mucorales* penetran en los tejidos, con una marcada capacidad para la invasión vascular especialmente de las arterias (2,3,8) y rápidamente producen trombosis, dando lugar a infartos isquémicos y ne-

crosis en cualquier órgano (4,6,7,10,13). La forma intestinal se ha descrito en adultos, pero sobre todo en neonatos y prematuros, simulando una enterocolitis necrotizante (5,16,17). En la TC abdominal se observa un engrosamiento difuso, circunferencial de la pared con áreas de intenso o escaso realce por el contraste, especialmente en el intestino delgado. Estos hallazgos pueden confundirse con la enteropatía necrotizante inducida por la quimioterapia en paciente con leucemia o linfomas (8).

El diagnóstico de mucormicosis es relativamente sencillo en sus formas rinoorbital o mucocutánea. Sin embargo, cuando la infección afecta a órganos profundos como el pulmón o el tracto gastrointestinal, su diagnóstico es difícil, realizándose en muchos casos *post-mortem*. En nuestro caso, el diagnóstico se realizó en una biopsia endoscópica, lo que facilitó el rápido tratamiento posterior. Para un diagnóstico definitivo es necesario el estudio histológico de las áreas de ulceración que muestran las hifas características (3,5,8) con posterior cultivo microbiológico para tipificación del hongo (7).

En todos los casos es necesario hacer un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo con terapia antifúngica con altas dosis de anfotericina B liposomal y una amplia cirugía erradicadora, además de la corrección de los factores predisponentes. En los enfermos hematológicos, para corregir la neutropenia, se utilizan las transfusiones de granulocitos o los factores de crecimiento que inducen un aumento de la producción de neutrófilos endógenos (1-3,6,7).

Se ha observado una significativa reducción de la mortalidad de la mucormicosis en pacientes tratados con anfotericina B, resultando el factor más relevante que influye en la supervivencia (1,2). El deoxicolato AmB es el antifúngico de primera línea frente a la mucormicosis, dado que la mayoría de los *Zygomycetes* han demostrado resistencia al fluconazol, itraconazol y 5-fluorocitosina (1,5,7). El posaconazol y ravuconazol tienen buena actividad *in vitro* (7). El índice de mortalidad en este tipo de infecciones es superior al 70% (1), alcanzando hasta el 96% (2,5,6,9). En nuestro caso, sin embargo, el paciente sobrevive un año después del diagnóstico y tratamiento. Esto fue posible debido a un rápido diagnóstico, junto con el tratamiento antifúngico y amplia cirugía erradicadora.

En conclusión, el diagnóstico precoz de las zigomicosis en pacientes hematológicos permite una rápida y agresiva actitud terapéutica que puede salvar la vida del paciente, como es este inusual caso de mucormicosis intestinal en un paciente con linfoma de Hodgkin.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004; 89: 207-14.
2. Mir N, Edmonton R, Yeghen T, et al. Gastrointestinal mucormycosis complicated by arterio-enteric fistula in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lab Haem* 2000; 22: 41-3.
3. Suh IW, Park CS, Lee MS, et al. Hepatic and small bowel mucormycosis after chemotherapy in a patient with acute lymphocytic leukemia. *J Korean Med Sci* 2000; 15 (13): 351-4.

4. Thomson SR, Bade PG, Taams M, et al. Gastrointestinal mucormycosis. *Br J Surg* 1991; 78 (8): 952-4.
5. Karanth M, Taniere P, Barraclough J, et al. A rare presentation of zygomycosis (mucormycosis) and review of the literature. *J Clin Pathol* 2005; 58: 879-81.
6. Bethge WA, Schmalzing M, Stuhles G, et al. Mucormycoses in patients with hematologic malignancies: an emerging fungal infection. *Haematologica/The Hematology Journal* 2005; 90 (on-line).
7. Bouza E, Muñoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease? *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Supl. 7): 7-23.
8. Lee JH, Ha HK, Yang SK, et al. CT and sonographically guided biopsy in a patient with mucormycosis intestinal. *AJR* 2000; 175 (1): 129-31.
9. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of Zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (5): 634-53.
10. Pila Pérez R, Pila Peláez R, Guerra Rodríguez C, et al. Zygomycosis (mucormycosis) gastrointestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92 (9): 609-10.
11. Parra R, Arnau E, Julia A, et al. Survival after intestinal mucormycosis in acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1986; 58 (12): 2717-9.
12. Elnakadi I, Mehdi A, Franck S, et al. Cecal infarct: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1998; 41 (12): 1585-6.
13. Faber E, Riegrová D, Jarosová M, et al. Abdominal zygomycotic thromboangiitis in a patient with AML and t(1;13;14). *Ann Hematol* 1996; 73 (4): 195-8.
14. Kaneko T, Abe F, Ito M, et al. Intestinal mucormycosis in a hemodialysis patient treated with desferrioxamine. *Acta Pathol Jpn* 1991; 41 (7): 561-6.
15. Eiser AR, Slifkin RF, Neff MS. Intestinal mucormycosis in hemodialysis patients following deferoxamine. *Am J Kidney Dis* 1987; 10 (1): 71-3.
16. Agarwal K, Sharma M, Singh S, et al. Antemortem diagnosis of gastrointestinal mucormycosis in neonatos: report of two cases and review of literatura. *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49 (3): 430-2.
17. Sridhar S, Jana AK, Thomas S, et al. Mucormycosis of the neonatal gastrointestinal tract. *Indian Pediatr* 2001; 38 (3): 294-7.