

Mucormicosis cutánea y pulmonar en un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo. La importancia de la intervención quirúrgica y del uso de la terapia farmacológica combinada

Marta Ynés Lavergne¹, María Belén Leone¹, María Soledad Sznitowski¹, Eliana Florencia Laurino¹, Micaela Muras¹

Resumen

La mucormicosis es una infección fúngica invasiva poco frecuente; la neutropenia es el principal factor de riesgo asociado. En pediatría las formas clínicas más frecuentes son la pulmonar y la rinocerebral. El tratamiento combina la desbridación quirúrgica precoz y los antifúngicos de amplio espectro.

Se describe el caso de un adolescente con leucemia linfoblástica aguda y mucormicosis cutánea y pulmonar, que requirió intervenciones quirúrgicas reiteradas más terapia combinada de anfotericina y posaconazol como tratamiento.

Se resalta la necesidad del alto índice de sospecha de esta entidad en pacientes inmunocomprometidos para instaurar rápidamente el tratamiento quirúrgico. Además, se destaca al posaconazol como terapia de salvataje en combinación con anfotericina liposomal.

Abstract

Mucormycosis is a rare invasive fungal infection; Neutropenia is the main associated risk factor. In pediatrics, the most common clinical forms are pulmonary and rhinocerebral. Treatment combines early surgical debridement and broad-spectrum antifungals.

It is described the case of an adolescent with Acute Lymphoblastic Leukemia and cutaneous and pulmonary Mucormycosis, who required repeated surgical interventions plus combined therapy of Amphotericin and Posaconazole as treatment.

A high index of suspicion of this entity in immunocompromised patients is needed to quickly establish surgical treatment. In addition, Posaconazole stands out as a therapeutic alternative for oral administration.

Introducción

La mucormicosis es una infección fúngica causada por hongos de la clase *Zygomycetes*, compuesta por Entomoftorales y Mucorales. De estos últimos, el *Mucor* spp. es una de las especies más frecuentemente encontradas como causales de enfermedad¹.

Es una infección fúngica invasiva (IFI) que ocurre en pacientes inmunosuprimidos, principalmente neutropénicos. Su tratamiento consiste en terapia antifúngica sistémica más desbridamiento quirúrgico precoz de la lesión, con el objetivo de lograr bordes libres de infección².

La anfotericina B liposomal, con efecto fungistático, es el tratamiento de primera línea. El posaconazol, un antifúngico triazólico de amplio espectro, se utiliza en casos de refractariedad o intolerancia a la anfotericina y como tratamiento de mantenimiento^{1,3}.

Se presenta el caso de un adolescente con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que desarrolló mucormicosis cutánea y pulmonar, con necesidad de reiteradas intervenciones quirúrgicas junto con terapia combinada de anfotericina y posaconazol como tratamiento.

Correspondencia: Dra. Marta Lavergne cem62022@gmail.com

Trabajo recibido el 17 diciembre 2024 y aprobado el 11 diciembre 2025

¹ Departamento de Medicina Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Caso clínico

Paciente varón de 11 años, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B común de alto riesgo e hipogammaglobulinemia severa en fase de re-inducción. Con antecedente de fungemia por *Candida tropicalis* y osteomielitis crónica de escápula y de segundo arco costal izquierdo por *Aeromonas Hydrophila*.

Ingresó por cuadro de neutropenia y pancreatitis aguda. Como hallazgo presentaba lesión en pulpejo del dedo índice de mano izquierda, secundaria a traumatismo, indolora, de color rojo vinoso, sin signos de flogosis, de 1.5 a 0.5 cm, de límites bien definidos, de 10 días de evolución (Imagen 1).

Se realizó biopsia de la lesión donde se aislaron elementos fúngicos (filamentos de *Eumycetes*), se indicó anfotericina B liposomal por diagnóstico de mucormicosis cutánea por lo que se procedió a la búsqueda de focos profundos para descartar compromiso sistémico (tomografía de cerebro y senos paranasales, ecocardiograma, ecografía abdominal y fondo de ojo). La tomografía de tórax mostró como hallazgo patológico consolidación bilateral con imágenes de vidrio esmerilado y derrame pleural derecho interpretándose como compromiso micótico secundario.

Al quinto día de tratamiento, el paciente presentó una nueva lesión en el pulpejo del dedo mayor de la mano izquierda con características similares a la lesión inicial. Ante este hallazgo, se indicó desbridamiento quirúrgico de ambos dedos al décimo día de tratamiento con anfotericina, identificándose nuevamente elementos fúngicos en el estudio anatomopatológico (*Mucor Racemosus Complex*).

En consenso con infectólogos y traumatólogos se decidió la amputación de la primera falange del dedo mayor y nueva debridación del dedo índice al día 25 de tratamiento. Al día 30 de tratamiento, una nueva biopsia de control por punch de herida quirúrgica del dedo mayor demostró actividad fúngica por lo que se definió amputación completa del tercer dedo y nuevamente se comprueba persistencia de la infección en el extremo distal. Finalmente, al día 35 de tratamiento, luego de una exéresis en cuña del metacarpo, se confirmó en todas las muestras (directo, cultivo y la anatomía patológica) bordes libres de lesión micótica (Imagen 2).

En esa instancia se decidió asociar posaconazol vía oral (jarabe) al tratamiento ya instalado. Destacamos que el paciente presentó una neutropenia profunda y prolongada de 20 días de evolución, con requerimientos de factores estimulantes de colonias de granulocitos hasta la recuperación de fagos. Luego de 20 días de tratamiento combinado se otorgó el egreso hospitalario con posaconazol, requiriendo 59 días totales de internación.

El paciente presentó hipokalemia asociada al uso de posaconazol, que requirió de suplementación oral y, en ocasiones, debió internarse para correcciones endovenosas de potasio. Presentó una buena evolución del cuadro infectológico, sin recaídas de la infección, con resolución de su IFI. Además, el niño completó el esquema de tratamiento de la LLA transcurridos dos años del diagnóstico.

Discusión

Las especies de mucorales que más frecuentemente producen *mucormicosis* son *Rhizopus spp.*, que causa más del 50 % de los casos, seguido de *Mucor spp.*, *Lichteimia* y *Corymbifera*. Son hongos ubicuos, ya que pueden encontrarse en vegetales en descomposición, semillas, frutas, suelo, excretas animales o en cualquier sustrato que contenga carbohidratos, donde esporula y puede ser transportado a distancia en el aire. Al igual que el *Aspergillus*, también se encuentran en el ambiente hospitalario. Se caracterizan por ser aeróbicos, por lo que tienen afinidad por zonas aireadas del cuerpo. De este modo, al inhalar las esporas, éstas pueden colonizar los senos paranasales. En algunos casos, se puede adquirir por ingestión inadvertida o inoculación cutánea de esporas^{1,2}.

El estado inmunológico del individuo es el principal factor para el desarrollo de mucormicosis. El recuento de neutrófilos sería uno de los componentes necesarios, junto con los macrófagos, para generar una respuesta inmune a este patógeno, al prevenir la germinación de las esporas. Es por esto que, a su vez, la recuperación de los fagocitos es necesaria para el control y recuperación de la enfermedad².

La mucormicosis es una IFI; se describen 6 formas de presentación clínica (rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada y miscelánea o atípica)⁴. En los individuos inmunocomprometidos se produce una rápida invasión de los tejidos y, sobre todo, de los vasos sanguíneos, llevando a la trombosis y su consecuente necrosis. Y, además, puede producirse una diseminación de la enfermedad a través de émbolos sépticos².

Figura 1. Lesión en pulpejo del dedo índice de mano izquierda, secundaria a traumatismo, indolora, de color rojo vinoso, sin signos de flogosis, de 1.5 a 0.5 cm, de límites bien definidos.



Debe entenderse como una enfermedad de muy baja frecuencia, la mayoría de los reportes presentan casos aislados¹. En la bibliografía publicada en nuestro país, en los últimos 10 años se registraron en un hospital pediátrico sólo 9 casos de IFI por *Mucorales*³. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de una infección que ha ido aumentando en número de casos en los últimos años en pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas y en pacientes con patologías hematológicas malignas. Actualmente, las enfermedades hematológicas constituyen el factor predisponente principal en el 60% de los casos¹. Es una enfermedad con alta mortalidad⁴, se describe entre un 56 a 64 % en la población pediátrica^{1,5}. La edad menor a un año y la infección diseminada son factores de riesgo independientes⁶.

Los estudios por imágenes se utilizan para evaluar la extensión de la infección y definir el desbridamiento quirúrgico. Las de elección son la tomografía computada y la resonancia magnética^{1,4}.

Imagen 2. Exéresis en cuña del metacarpo

El diagnóstico se realiza a través de la biopsia con la visualización de las hifas, las cuales son largas, con ancho de 10 a 30 μ m no septadas, que adoptan a menudo formas curvas o de cintas ramificadas en ángulo recto. Sin embargo, su aislamiento es dificultoso, lo cual puede retrasar el diagnóstico^{2,4}.

Los principios generales para un tratamiento exitoso son: el diagnóstico precoz, la reversión de los factores predisponentes, la recuperación de fagos, el desbridamiento quirúrgico amplio y el tratamiento antifúngico precoz².

La droga de elección es la anfotericina B liposomal de 5 a 7 mg/kg/día^{1,4,7}. Hasta el momento no hay consenso acerca de la duración del tratamiento, el cual tiene como principal objetivo el control de los factores desencadenantes que favorecieron la infección y la mejoría clínica con resolución de las imágenes.

Existen casos de enfermedad refractaria a la primera línea de tratamiento o de intolerancia a la anfotericina debido a la toxicidad, es aquí donde se instaura el tratamiento de salvataje⁸. Si bien, la mayoría de los azoles no tienen actividad significativa contra los *Zygomycetes*, el posaconazol, un azol de amplio espectro y disponible vía oral, presentó en un estudio multicéntrico

pediátrico tasas de éxito de 60 a 70% como terapia de rescate para la zigomicosis en pacientes con IFI probada o probable que previamente habían recibido por lo menos dos antifúngicos en forma combinada o secuencial. Se propone que el uso de posaconazol permitiría reducir la dosis de anfotericina B liposomal generando una mejor tolerancia y adherencia al tratamiento^{1,3,6,9}.

La buena evolución de nuestro paciente, sin recaídas de la infección, con tratamiento ambulatorio con posaconazol como monoterapia, es coincidente con otros reportes de casos, como los presentados por Ojeda-Diezbarroso et al.⁹ y Maffia et al.¹⁰, mientras que la evolución menos favorable de la serie de casos de Rosanova et al.³ podría haberse debido a la conjunción de la gravedad de la enfermedad de base y de la IFI con requerimiento de tratamiento de salvataje. Consideramos que es importante la presentación de estos casos ya que, actualmente, el uso de posaconazol está aprobado como profilaxis y tratamiento de algunas IFI en adultos y en niños mayores de 13 años⁹.

En nuestro caso se utilizó la suspensión oral ya que era la presentación disponible, al igual que en Rosanova et al.³. Sin embargo, la llegada de formulaciones endovenosas y de comprimidos gastroresistentes permite concentraciones plasmáticas mayores y más sostenidas en el tiempo, lo cual permite que sea una opción para tratamientos prolongados luego de un período inicial con anfotericina B liposomal⁸.

Por último, los efectos adversos del posaconazol más frecuentemente encontrados son fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, hepatotoxicidad e hipokalemia¹¹. Como en nuestro paciente, al igual que lo hallado por Rosanova et al.³, el evento adverso asociado más frecuente fueron los trastornos hidroelectrolíticos,

en particular, la hipopotasemia, sin necesidad de interrumpir el tratamiento antifúngico.

Conclusiones

Uno de los factores favorecedores de la mucormicosis es la neutropenia prolongada y profunda, como en el caso de nuestro paciente, que facilita la colonización de tejidos, por lo que la recuperación de la función fagocítica debe ser fundamental para limitar la enfermedad fúngica y su cura definitiva.

Siendo una patología que requiere de un alto índice de sospecha diagnóstica para iniciar un tratamiento quirúrgico precoz y agresivo, junto con el tratamiento farmacológico concomitante en pacientes inmunocomprometidos, debe tenerse presente la posibilidad de esta grave infección y prontamente realizar la toma de muestra de los tejidos comprometidos.

Por último, como en el caso descrito, el uso de azoles como el posaconazol constituye una alternativa terapéutica actual, que permite la continuidad del tratamiento con una forma de administración vía oral.

Referencias

1. Cofré F, Villarroel M, Castellón L, Santolaya ME. Tratamiento exitoso de una mucormicosis rinocerebral persistente en un paciente pediátrico durante el debut de una leucemia aguda. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (4): 458-63 doi: 10.4067/S0716-10182015000500015.
2. Spalloni MP, Chávez A, Avilés C, Cofré J. Mucormicosis en Pediatría. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (1): 17-25 doi: 10.4067/S0716-10182004000100003
3. Rosanova MT, Voto C, Mussini MS, Sarkis C, Gómez S, Sberna N, Carnovale S, Caracciolo B, Lede R. Uso de posaconazol en niños: experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Jun 1;116(3):e451-e454. doi: 10.5546/aap.2018.e451. PMID: 29756722.
4. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 December; 19(12): e405–e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312
5. Däbritz J, Attarbaschi A, Tintelnot K, Kollmar N, Kremens B, von Loewenich FD, Schrod L, Schuster F, Wintergerst U, Weig M, Lehrnbecher T, Groll AH. Mucormycosis in paediatric patients: demographics, risk factors and outcome of 12 contemporary cases. *Mycoses*. 2011 Nov;54(6):e785-8. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02025.x. Epub 2011 May 30. PMID: 21623951.
6. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Prasad PA, Chu JH, Walsh TJ. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Aug;26(8):723-7. doi: 10.1097/INF.0b013e318062115c. PMID: 17848885.
7. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):433-444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28011902; PMCID: PMC5394968.
8. Martín Gómez MT, Salavert Lletí M. Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro. *Revista Iberoamericana de Micología* 38 (2021) 91–100
9. Ojeda-Diezbarroso K et al. Successful posaconazole salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis in a child with leukemia. Review of the literatura. *Rev Iberoam Micol*. 2019;36(3):160–164. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.008>
10. Maffía SA, Goyeneche B, Sormani MI, Esposto S. Mucormicosis en un niño con leucemia linfoblástica aguda. Reporte de caso. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(4):e202410544.
11. Kersemaekers WM, van Iersel T, Nassander U, et al. Pharmacokinetics and Safety Study of Posaconazole Intravenous Solution Administered Peripherally to Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(2):1246-51.