

## Δερματική μουκορμυκητίαση από *Rhizopus oryzae*

Μ. Κανελλοπούλου,<sup>1</sup> Α. Βελεγράκη,<sup>2</sup>  
Ε. Μυλωνά,<sup>1</sup> Κ. Παπαευσταθίου,<sup>1</sup>  
Ν. Λεγάκης,<sup>2</sup> Ε. Παπαφράγκας<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας,  
Σισμανόγλειο ΓΠΝΑ

<sup>2</sup>Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Cutaneous *Rhizopus oryzae* mucormycosis

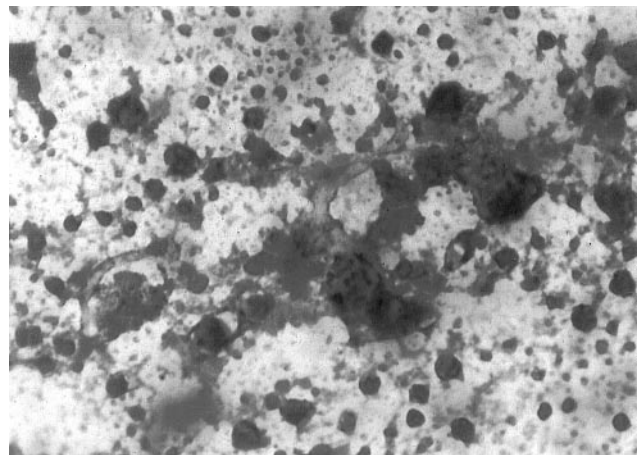
**Λέξεις ευρετηρίου:** Ζυγομύκητες, Μουκορμυκητίαση, *R. oryzae*

Ο *Rhizopus oryzae* ανήκει στους μύκητες της κλάσης *Mucorales* της τάξης των *Zygomycetes*.<sup>1</sup> Προκαλεί λοιμώξεις (μουκορμυκητιάσεις) κυρίως σε ανοσοκατασταλμένους, ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμάτα, νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, πρόωρα νεογνά και κακή διατροφή.<sup>1-3</sup> Η συχνότερη εντόπιση της λοίμωξης αφορά στις παραρρινίες κοιλότητες, στη μαλθακή υπερώα και στο μετωπιαίο λοβό/εγκέφαλο (κраниοπροσωπική μουκορμυκητίαση).<sup>4</sup> Η μουκορμυκητίαση των πνευμόνων και του γαστρεντερικού σωλήνα είναι λιγότερο συχνή, με θανατηφόρα όμως εξέλιξη.<sup>5,6</sup> Η δερματική μουκορμυκητίαση αποτελεί θεραπευτικό πρόβλημα σε εγκαυματίες, που νοσηλεύονται σε μονάδες εγκαυμάτων και σε τραυματίες τροχαίων ατυχημάτων, λόγω της ταχείας νεκρωτικής επέκτασης της λοίμωξης.<sup>7,8</sup> Περιγράφεται περίπτωση δερματικής μουκορμυκητίασης στην περιοχή της αριστερής κοιλιακής χώρας σε ανοσοεπαρκή, μη διαβητική γυναίκα ηλικίας 60 ετών.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα ηλικίας 60 ετών προσήλθε στο Χειρουργικό Τμήμα του Νοσοκομείου με εκτεταμένο φλέγμα στο πρόσθιο

αριστερό κοιλιακό τοίχωμα και πυρετό 39,8 °C. Έγινε εκτεταμένη σκάση κατά στρώματα μέχρι το επίπεδο των απονευρώσεων των μυών και χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή με πενικιλίνη, κλινδαμυκίνη και νετιλμικίνη ενδοφλεβίως. Το επόμενο 24ωρο ο πυρετός της ασθενούς συνεχίστηκε και η φλεγμονή επεκτάθηκε. Ακολούθησε εκτεταμένος χειρουργικός καθαρισμός και λήψη δειγμάτων για καλλιέργεια. Στα χρωματισμένα κατά Gram παρασκευάσματα των ιστοτεμαχίων παρατηρήθηκαν αρκετά ποσοφαίρια και υφές μυκήτων με διακλαδώσεις χωρίς διαφραγμάτια (εικ. 1). Στην καλλιέργεια που έγινε σε κοινά θρεπτικά υλικά, απομονώθηκε ο μύκητας *Rhizopus oryzae*, ο οποίος ήταν ευαίσθητος στα εξής αντιμυκητιασικά φάρμακα: αμφοτερικίνη (ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα, ΕΑΠ: 0,19 μg/mL), φλουκοναζόλη (ΕΑΠ: 16 μg/mL), κετοκοναζόλη (ΕΑΠ: 0,064 μg/mL), ιπρακοναζόλη (ΕΑΠ: 0,5 μg/mL), 5-φθοριοκυτοσίνη (ΕΑΠ: 16 μg/mL). Από τον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο της ασθενούς σημειώνονται τα εξής: Hb: 11,7 g/dL, λευκά: 22000/mm<sup>3</sup>, Fe ορού: 57 μg/dL, IgA: 414 mg/dL, IgG: 1630 mg/dL, IgM: 82,5 mg/dL, C3: 84,7 mg/dL, C4: 19,4 mg/dL, CD3T: 1082 c/ul, CD4T: 658 c/ul, CD8T: 384 c/ul, CD14+: 229 c/ul, CD16+: 3409 c/ul και φυσιολογικός βιοχημικός έλεγχος. Στην ασθενή χορηγήθηκε λιποσωμική αμφοτερικίνη Β σε δόση 3 mg/kg/24ωρο. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το ουροποιητικό σύστημα (μέγιστη τιμή ουρίας και κρεατινίνης 100 mg/dL και 3,2 mg/dL, αντίστοιχα), γεγονός που οδήγησε στην ανάλογη τροποποίηση της δόσης του φαρμάκου. Η ασθενής ανένηψε πλήρως μετά από τετράμηνη θεραπεία, όπου συνολικά χορηγήθηκαν 10,2 g αμφοτερικίνης παράλληλα με συνεχή και σχολαστικό χειρουργικό καθαρισμό της τραυματικής περιοχής.



**Εικόνα 1.** Διακλαδούμενες υφές μύκητα, χωρίς διαφραγμάτια (Gram stain).

## ΣΧΟΛΙΟ

Ο *R. oryzae* ανήκει στο γένος *Rhizopus* της κλάσης *Mucorales* της τάξης των *Zygomycetes* και ευθύνεται για την πλειονότητα των μούκορμυκητιάσεων. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, λεμφώματα, λευχαιμία και άλλα κακοήθη νεοπλασμάτα είναι επιρρεπείς σ' αυτές τις μυκητιάσεις.<sup>2,4</sup>

Η δερματική μούκορμυκητίαση αποτελεί θεραπευτικό πρόβλημα στους εγκαυματίες και τραυματίες τροχαίων ατυχημάτων, λόγω της ταχείας νεκρωτικής εξάπλωσης της λοίμωξης. Διαβητικοί με ανεπαρκή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος δυνατόν να παρουσιάσουν δερματική μούκορμυκητίαση στο σημείο της ένεσης της ινσουλίνης.<sup>1,4,9</sup> Νοσοκομειακές δερματικές μούκορμυκητιάσεις από *R. oryzae* αναφέρονται στη βιβλιογραφία μετά από περίδεση χειρουργικών τραυμάτων με μολυσμένους από το μύκητα ελαστικούς επιδέσμους.<sup>3,10</sup> Πυρετός, οίδημα, ταχεία εξάπλωση και νέκρωση του δέρματος και του υποδόριου ιστού αποτελούν ενδείξεις υποψίας του μύκητα ως υπεύθυνου λοιμογόνου παράγοντα.<sup>1</sup> Η ασθενής μας δεν ανέφερε προηγούμενο τραυματισμό στην περιοχή της κοιλιακής χώρας ούτε άλλου είδους δερματικές βλάβες. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται περίπτωση πρωτοπαθούς δερματικής μούκορμυκητίασης, που υποδυόταν μη ειδική κοκκιοματώδη εξεργασία από ξένο σώμα σε υγιή μη ανοσοκατασταλμένο ασθενή.<sup>11</sup> Η γλυκόζη του αίματος, σύμφωνα με το ιστορικό της ασθενούς και από τις επανειλημμένες μετρήσεις, που έγιναν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της, κυμαινόταν σε φυσιολογικά επίπεδα. Ομοίως φυσιολογική ήταν η κυτταρική και χυμική ανοσία.

Ευτυχώς, η λοίμωξη περιορίστηκε μόνο στο δέρμα και στον υποδόριο ιστό του κοιλιακού τοιχώματος, διότι η ρινοκρανιακή και πνευμονική εντόπιση του μύκητα συνήθως έχει θανατηφόρα εξέλιξη.<sup>1,12</sup> Ο κλινικός και απεικονιστικός έλεγχος του προσώπου και των πνευμόνων ήταν φυσιολογικός. Οι λοιμώξεις αυτές είναι αερογενείς, λόγω εισπνοής των σπορίων του μύκητα, και σπανιότερα αιματογενείς ή λεμφογενείς σε ασθενείς με κακοήθη νοσήματα του αιμοποιητικού συστήματος.<sup>5</sup>

Ο *R. oryzae* αναπτύσσεται στα κοινά θρεπτικά υλικά του εργαστηρίου σε θερμοκρασία 37 °C. Σχηματίζει άσπρες βαμβάκοειδείς αποικίες, που γεμίζουν το τρυβλίο σε 3–4 ημέρες. Μικροσκοπικά, σε νεαρά καλλιεργήματα σχηματίζει υφές χωρίς διαφραγμάτια με ρομβοειδή σποραγγειοφόρο και σφαιρικά σποράγγεια.<sup>1</sup>

Είναι σιδηρόφιλος μύκητας.<sup>13</sup> Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις μούκορμυκητιάσεων σε ασθενείς με υψηλές τιμές Fe στον ορό, που χρησιμοποιούσαν θεραπευτικά δεσφεριοξαμίνη.<sup>13,14</sup> Η επέκταση της λοίμωξης μέσω των

αιμοφόρων αγγείων πιθανώς οφείλεται στις μεταβολικές ανάγκες του μύκητα σε Fe.

Φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση των μούκορμυκητιάσεων αποτελεί η αμφοτερικίνη Β.<sup>15,16</sup> Οι Christenson et al,<sup>17</sup> μετά την επιτυχή, εμπειρική θεραπεία πνευμονικής μούκορμυκητίασης από *R. oryzae* σε διαβητικό ασθενή με συνδυασμό αμφοτερικίνης Β/ριφαμπικίνης, παρατήρησαν συνέργεια *in vitro* μεταξύ των δύο φαρμάκων, πιθανολογούν δε και την *in vivo* συνέργεια. Η ασθενής μας αντιμετωπίστηκε ικανοποιητικά με αμφοτερικίνη Β. Εναλλακτικά, στις σπάνιες περιπτώσεις αντοχής των *Rhizopus* spp στην αμφοτερικίνη έχει δοκιμαστεί επιτυχώς η κετοκοναζόλη.<sup>18</sup> Η χρονική διάρκεια της χορήγησης του αντιμυκητιασικού φαρμάκου εξαρτάται από την εξέλιξη της λοίμωξης. Παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή, επιβάλλεται και ο σχολαστικός χειρουργικός καθαρισμός του τραύματος.<sup>15,17</sup>

Συμπερασματικά, η απουσία απομόνωσης κοινών παθογόνων αιτίων σε μια τόσο σοβαρή λοίμωξη θα πρέπει να οδηγεί σε αναζήτηση μυκήτων και κυρίως του γένους *Rhizopus*, ως υπεύθυνου λοιμογόνου παράγοντα.

## ABSTRACT

**Cutaneous *Rhizopus oryzae* mucormycosis**M. KANELLOPOULOU,<sup>1</sup> A. VELEGRAKI,<sup>2</sup>E. MYLONA,<sup>1</sup> K. PAPAESTATHIOU,<sup>1</sup>N. LEGAKIS,<sup>2</sup> E. PAPAFRANGAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Clinical Microbiology, Sismanoglion General Hospital, <sup>2</sup>Laboratory of Microbiology, Medical School, University of Athens, Greece  
Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(4):383–385

This is a case report of mucormycosis in a 60 year-old female with no predisposing factors, who presented with extensive soft tissue damage in the left frontal abdominal region and a fever of 39.8 °C. Surgical debridement was performed and i.v. clindamycin, penicillin and netilmicin were given, but within 24 hours rapidly advancing necrosis was observed and the patient became toxic. Gram staining of the affected tissue revealed leucocytes and non-septate branching hyphae with no other microorganism, while culture yielded the fungus *R. oryzae*. Routine biochemical and hematological laboratory tests were normal and examination for humoral and cellular immunity did not detect immunodeficiency. The patient was treated successfully with i.v. liposomal am-

photericin B for four months (total dose 10.2 g) with concomitant surgical debridement. Monitoring of serum urea and creatinine levels was performed, because of the nephrotoxic action of this drug.

**Key words:** Mucormycosis, *R. oryzae*, *Zygomycetes*

### Βιβλιογραφία

1. RICHARDSON MD, SHANKLAND GS. *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia* and other agents of systemic and subcutaneous zygomycosis. In: Murray PR (ed) *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology, Washington, 1995:809–824
2. BAKER RD. Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycoses: mucormycosis, aspergillosis and cryptococcosis. *Am J Clin Pathol* 1962, 37:358–373
3. LINDER N, KEBER N, HURI C, KUINT J, GOLDSCHMIDT RA, BARZILAI A. Primary cutaneous mucormycosis in a premature infant: case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 1998, 15:35–38
4. ABRAMSON E, WILSON D, ARKY RA. Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis: report of two cases and a review of clinical and experimental experience with amphotericin B therapy. *Ann Intern Med* 1967, 66:735–742
5. RECORD NB, GINDER DR. Pulmonary phycomycosis without obvious predisposing factors. *JAMA* 1976, 235:1256–1257
6. LYON DT, SCHUBERT TT, MANTIA AG, KAPLAN MH. Phycomycosis of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1979, 72:379–394
7. FOLEY FD, SHUCK JM. Burn wound infection with phycomycetes requiring amputation of hand. *JAMA* 1968, 203:596
8. VAINRUB B, MACARENO A, MANDEL S, MUSER D. Wound zygomycosis (mucormycosis) in otherwise healthy adults. *Am J Med* 1988, 84:546–548
9. TOMFORD JW, WHITTLESEY D, ELLNER JJ, TOMASHEFSKI JR. Invasive primary cutaneous phycomycosis in diabetic leg ulcers. *Arch Surg* 1980, 115:770–771
10. MEAD JH, LUPTON GP, DILLAVON CL, ODOM RB. Cutaneous *Rhizopus* infection. Occurrence as a postoperative complication associated with elasticized adhesive dressing. *JAMA* 1979, 242:272–274
11. VADMAL MS, CHUNG KY, HAJDU SI. Primary subcutaneous mucormycosis (zygomycosis): a case report. *Ann Clin Lab Sci* 1999, 29:55–58
12. PILLSURG HC, FISCHER MD. Rhinocerebral mucormycosis. *Arch Otolaryngol* 1977, 103:600–604
13. WINDUS DW, STOKES TJ, JULIAN BA, FENVES AZ. Fatal *Rhizopus* infections in hemodialysis patients receiving deferoxamine. *Ann Intern Med* 1987, 107:678–680
14. VLASVELD LT, ASBECK S. Treatment with deferoxamine: A real risk factor for mucormycosis? *Nephron* 1991, 57:487–488
15. SUGAR A. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, USA, 1995:2311–2321
16. MUNCKHOF W, JONES R, TOSOLIN FA. Cure of *Rhizopus* sinusitis in a liver transplant recipient with liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1993, 16:183
17. CHRISTENSON JC, SHALIT I, WELCH DE, GURUSWAMY A, MARKS MI. Synergistic action of amphotericin B and rifampin against *Rhizopus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1987, 31:1775–1778
18. BARNERT J, BEHR W, REICH H. An amphotericin B-resistant case of rhinocerebral mucormycosis. *Infection* 1985, 13:134–136

*Corresponding author:*

M. Kanellopoulou, 15 Sikelianou street, GR-146 71 New Erythra, Athens, Greece