

# **Disseminated mucormycosis in a patient treated for B- Cell Acute Lymphoblastic Leukemia**

Grégoire Saltiel, M.D.  
Department of Infectious Disease  
Lille University Hospital

# Introduction

## Mucormycosis

- Emerging invasive fungal infection
- Ubiquitous filamentous fungi (*Mucorales*)
- Increased incidence
- High mortality

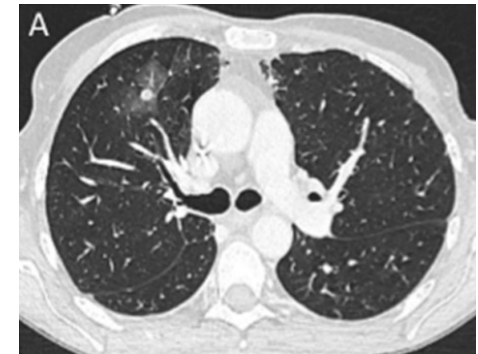
Rhino-orbito-cerebral  
mucormycosis

*Diabetes*



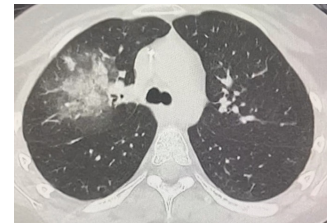
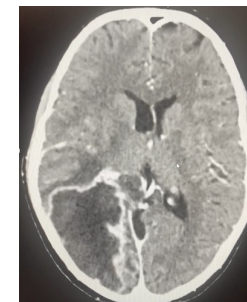
Pulmonary mucormycosis

*Neutropenic patients*



Disseminated mucormycosis

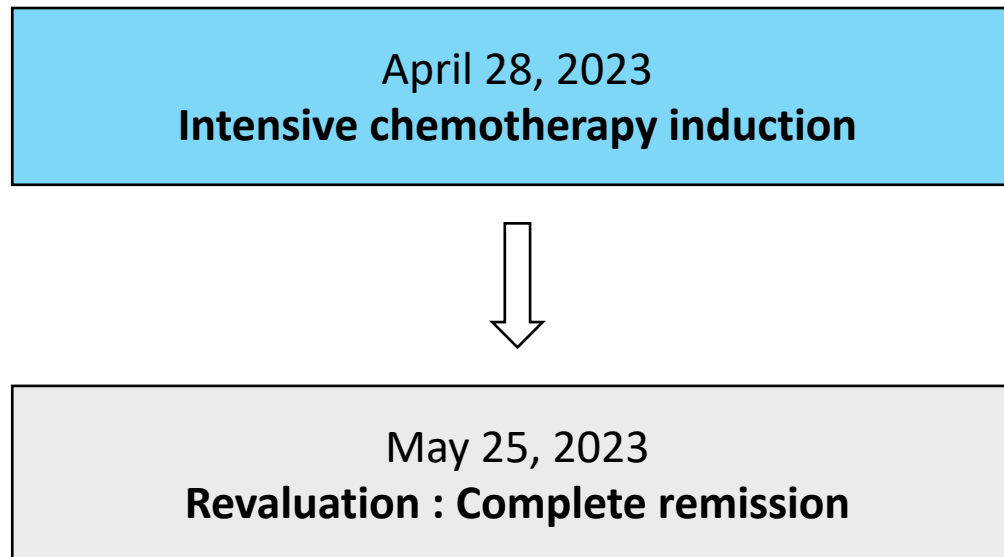
*Profound  
immunosuppression*



# Case

---

- **14-year-old** female patient
- **B-ALL** (febrile bone pain with adenopathy, no meningeal invasion) **diagnosed in April 2023.**

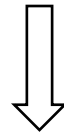


# Case

---

May 25, 2023

**Intensive chemotherapy consolidation**



July 15, 2023

**Fever (prolonged neutropenia)**



## Serum

### Sérodiagnostic d'Aspergillose

#### Recherche d'antigène soluble (galactomannane)

Réaction immunoenzymatique 0.17  
Interprétation Négatif

(Elisa Platelia *Aspergillus* Ag, Bio-Rad)

Seuil de positivité: Index  $\geq$  0.5

#### **Conclusion**

Absence d'antigène circulant détectable

### Recherche d'antigène fongique

Détection de  $\beta$ D 1,3 Glucanes: <31 pg/ml

(Test enzymatique Fungitell, Associates of CAPE COD)

Valeurs de référence :

Négatif : <60 pg/ml

Douteux :  $\geq$  60 et < 80 pg/ml

Positif : Positif :  $\geq$  80 pg/ml

#### **Interprétation**

Absence de bêta-glucanes circulants.

### Détection d'ADN de Mucorales par PCR en temps réel

#### PCR Mucorales sur sérum

*Mucor-Rhizopus* : **Positive (Cq: 33)**  
*Rhizomucor* : **Positive (Cq: 38)**  
*Lichtheimia (Absidia)*: **Négative**

Extraction automatisée, kit Macherey-Nagel

PCR en temps réel (Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System).

Sondes d'hydrolyse spécifiques du gène codant pour l'ARN ribosomal 18S de chaque cible.

#### Conclusion :

Présence d'ADN de Mucorales.

## Bronchoalveolar Lavage Fluid

### Sérodiagnostic d'Aspergillose

Nature du prélèvement : **LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE**

#### Recherche d'antigène soluble (galactomannane)

Réaction immunoenzymatique >6  
Interprétation **Positif**

(Elisa Platelia *Aspergillus* Ag, Bio-Rad)

Seuil de positivité: Indice  $\geq$  0.5

#### **Conclusion**

Recherche d'antigène aspergillaire positive, résultat vérifié.

#### Nature du prélèvement

**Lavage Broncho alvéolaire**

Examen direct :

Très rares levures et pseudomycélium  
Absence de *Pneumocystis* décelable

Culture/Identification :

***Candida albicans*** : peu nombreuses colonies

### Détection d'ADN de Mucorales par PCR en temps réel

#### PCR Mucorales sur LBA

*Mucor-Rhizopus* : **Positive (Cq: 33)**  
*Rhizomucor* : **Positive (Cq: 30)**  
*Lichtheimia (Absidia)*: **Négative**

Extraction automatisée, kit Macherey-Nagel

PCR en temps réel (Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System).

Sondes d'hydrolyse spécifiques du gène codant pour l'ARN ribosomal 18S de chaque cible.

#### Conclusion :

Présence d'ADN de Mucorales.

### Détection du génome d'*Aspergillus fumigatus*

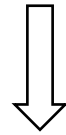
Détection dans le Lavage Broncho Alvéolaire :

Résultat : **Positif (Ct : 30.38)**

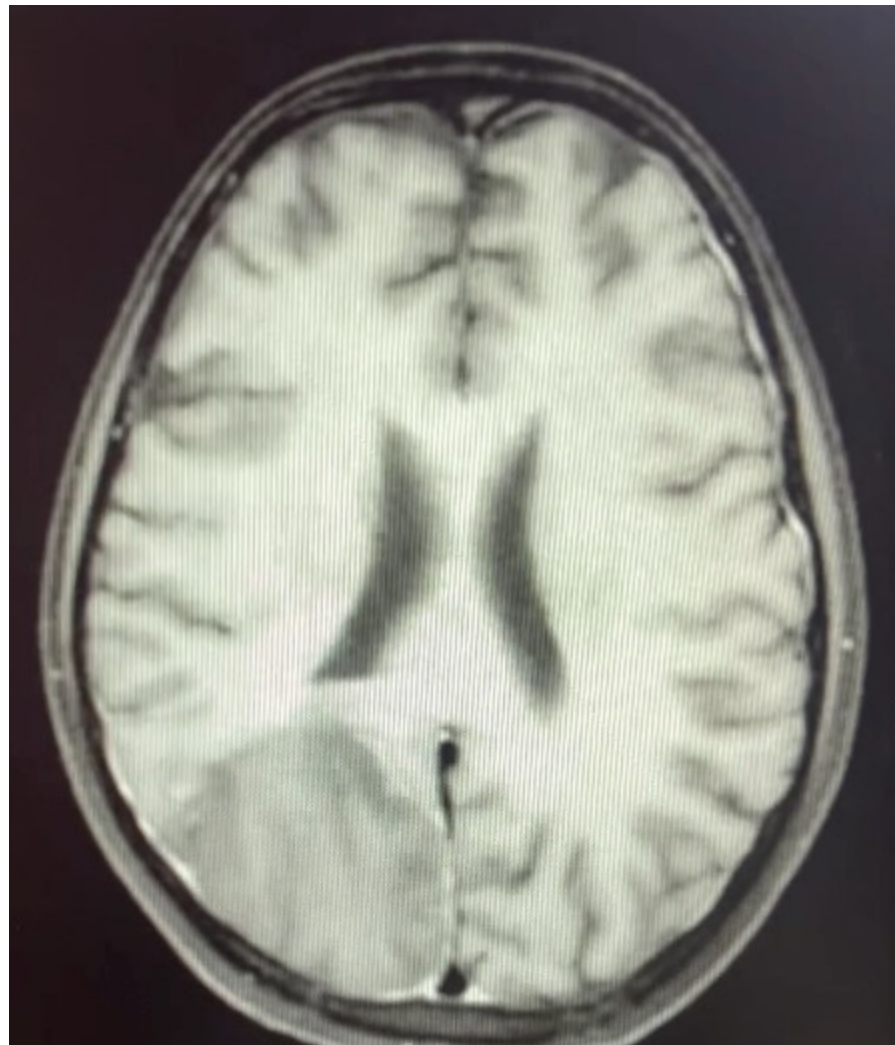
# Case

---

July 20, 2023  
**Pulmonary mucormycosis**



July 20, 2023  
***Liposomal amphotericin-B (5 mg/kg)***  
+  
***Isavuconazole***

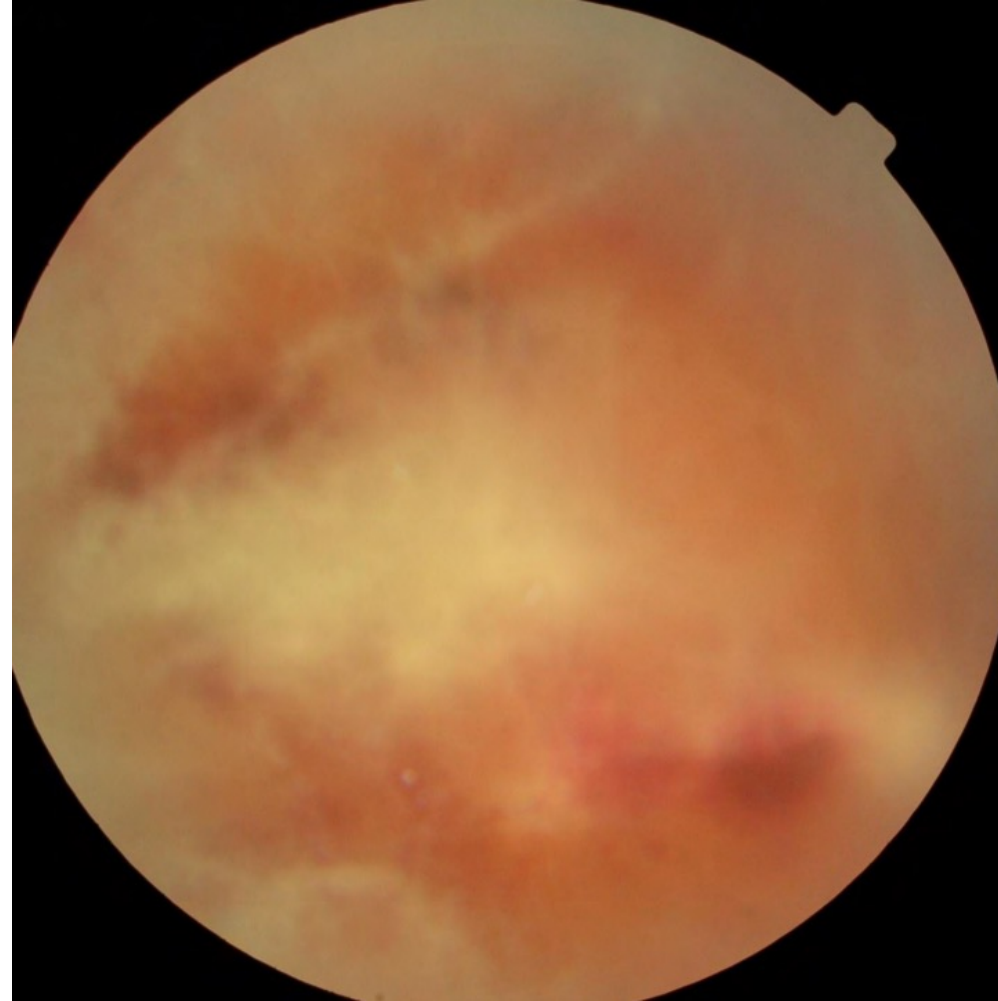


Cerebral mucormycosis





Kidney mucormycosis ?



Fungal endophthalmitis ?

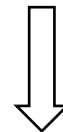
# Case

---

July 22, 2023  
**Disseminated mucormycosis**  
(Cerebral, pulmonary, ophthalmologic +/- digestive involvement)



July 22, 2023  
***Liposomal amphotericin-B (10 mg/kg)***  
+  
***Isavuconazole***  
+  
***Fluconazole intravitreal injection***

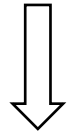


August 24, 2023  
**Tubulopathy**

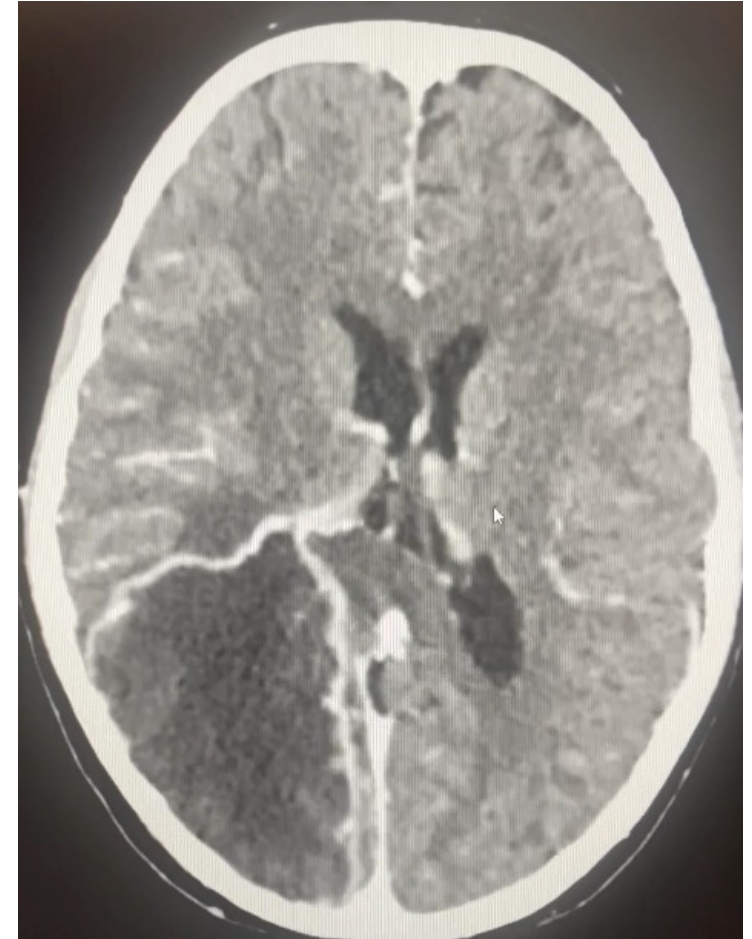
# Case

---

August 24, 2023  
*Isavuconazole monotherapy*



August 26, 2023  
**Neurological deterioration**



# Case

---

August 26, 2023  
***Liposomal amphotericin-B (10 mg/kg)***  
+  
***Isavuconazole***



September 29, 2023  
**Reassessment**

July 15, 2023

Détection d'ADN de Mucorales par PCR en temps réel

PCR Mucorales sur sérum

*Mucor-Rhizopus* : **Positive (Cq: 33)**  
*Rhizomucor* : **Positive (Cq: 38)**  
*Lichtheimia (Absidia)*: Négative

August 8, 2023

Détection d'ADN de Mucorales par PCR en temps réel

PCR Mucorales sur sérum

*Mucor-Rhizopus* : **Positive (Cq: 37)**  
résultat précédent le 23/07/23 : **Positive (Cq: 32)**  
*Rhizomucor* : **Positive (Cq: 41)**  
résultat précédent le 23/07/23 : **Positive (Cq: 39)**  
*Lichtheimia (Absidia)*: Négative

August 14, 2023

Détection d'ADN de Mucorales par PCR en temps réel

PCR Mucorales sur sérum

*Mucor-Rhizopus* : Négative  
*Rhizomucor* : Négative  
*Lichtheimia (Absidia)*: Négative

September 2, 2023

Détection d'ADN de Mucorales par PCR en temps réel

PCR Mucorales sur sérum

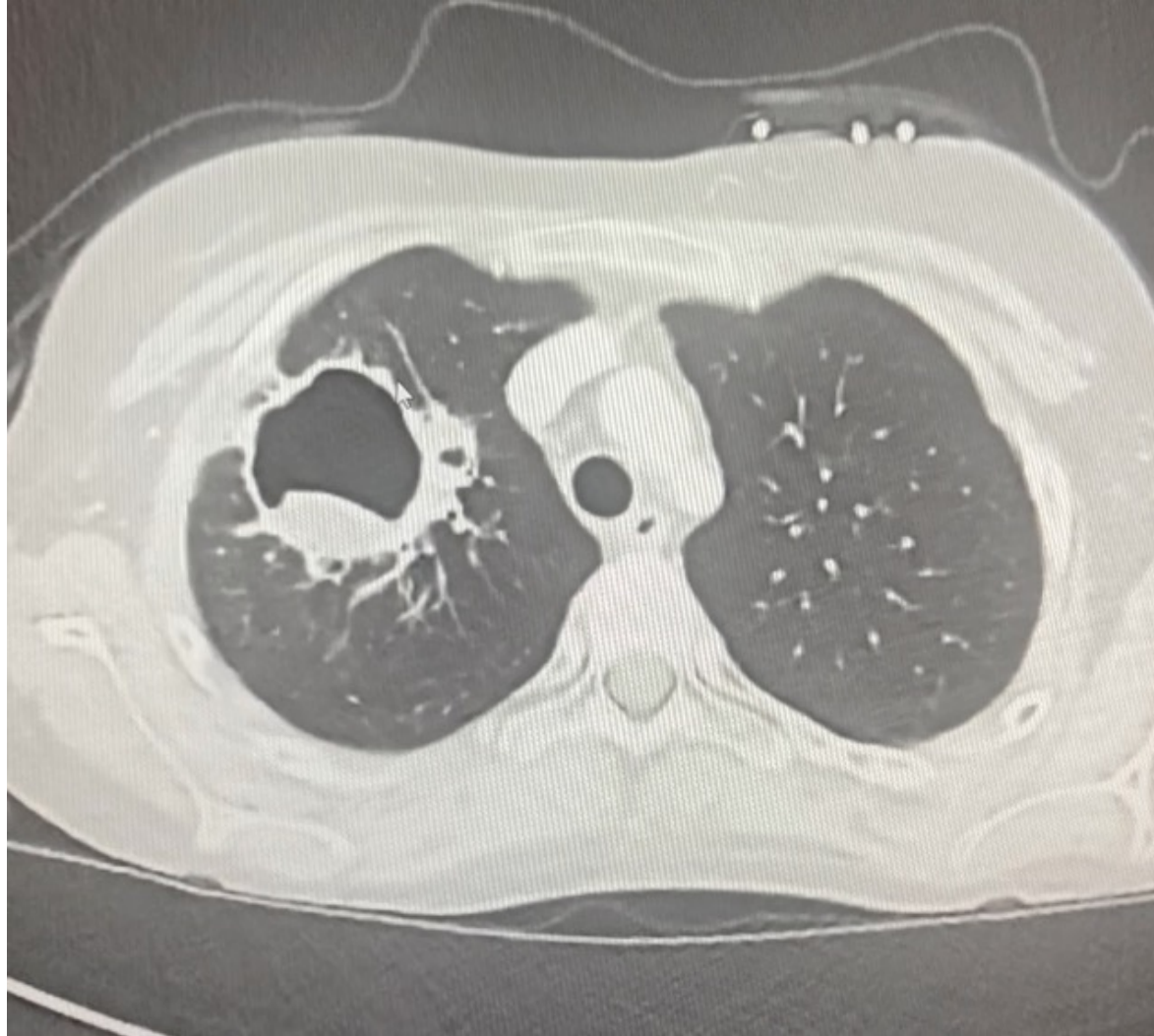
*Mucor-Rhizopus* : Négative  
*Rhizomucor* : Négative  
*Lichtheimia (Absidia)*: Négative

October 5, 2023

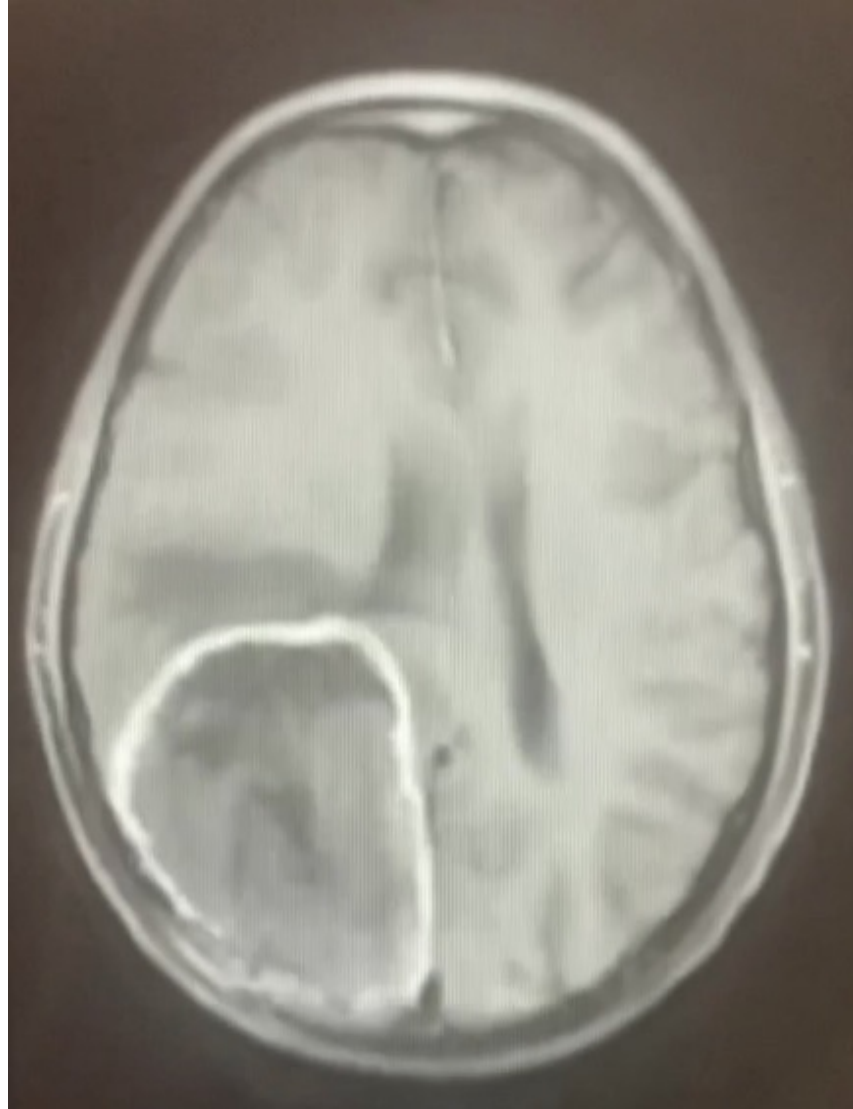
Détection d'ADN de Mucorales par PCR en temps réel

PCR Mucorales sur sérum

*Mucor-Rhizopus* : Négative  
*Rhizomucor* : Négative  
*Lichtheimia (Absidia)*: Négative



**Regression of nodular lesions / Appearance of excavations**



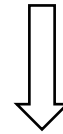
**Abcess progression**



# Case

---

September, 29, 2023  
**Disseminated mucormycosis (M3)**



**Treatment failure**  
**Despite 3 months of maximum medical treatment**

# Case

## Neurosurgical excision (09/10/2023)

### Détection d'ADN fongique par PCR

Nature du prélèvement: **abcès cérébral**

Résultat :Le fragment amplifié et séquencé présente 100% d'identité avec la séquence de *Rhizopus microsporus* CBS:130158 (n°MH865595.1).

Type d'extraction : Extraction automatisée, kit Macherey-Nagel

PCR panfongique ciblant les régions ITS1, 5,8S, ITS2 et 28S des ARN ribosomiques (Hoang M. et al., 2019, *Frontiers in Microbiology*).

Couples d'amorces utilisés : ITS1/4 et NL1/4.

### Détection d'ADN de Mucorales par PCR en temps réel

#### PCR Mucorales sur biopsie

Localisation de la biopsie :	<b>abcès cérébral</b>
<i>Mucor-Rhizopus</i> :	<b>Positive (Cq: 30)</b>
<i>Rhizomucor</i> :	Négative
<i>Lichtheimia (Absidia)</i> :	Négative

Extraction automatisée, kit Macherey-Nagel

PCR en temps réel (Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System).

Sondes d'hydrolyse spécifiques du gène codant pour l'ARN ribosomal 18S de chaque cible.

#### Conclusion :

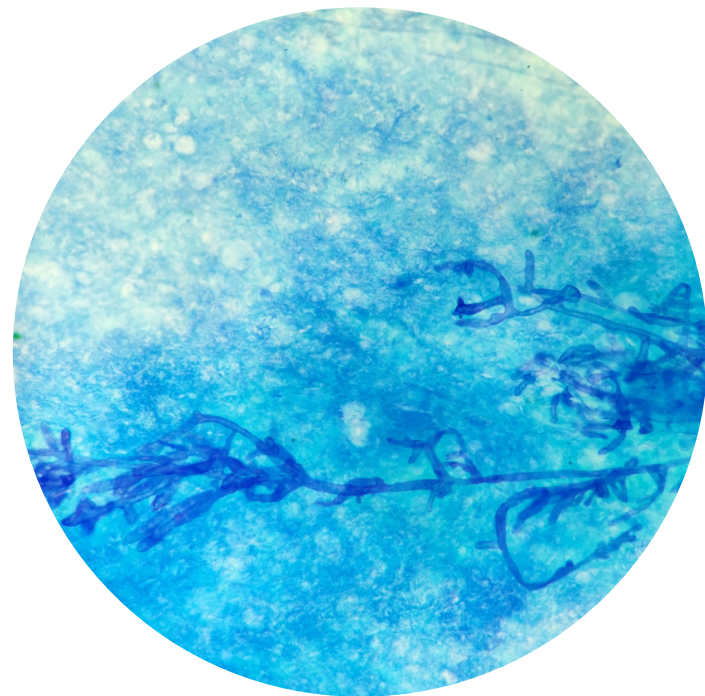
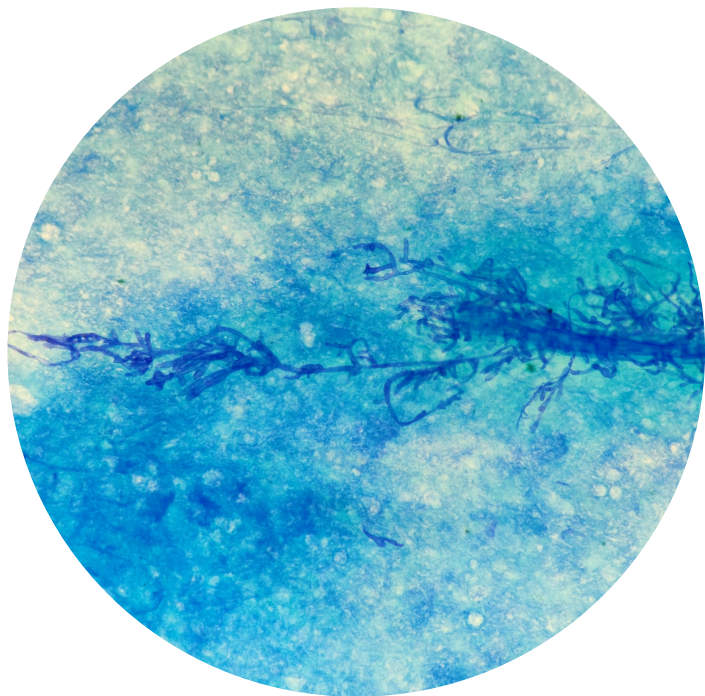
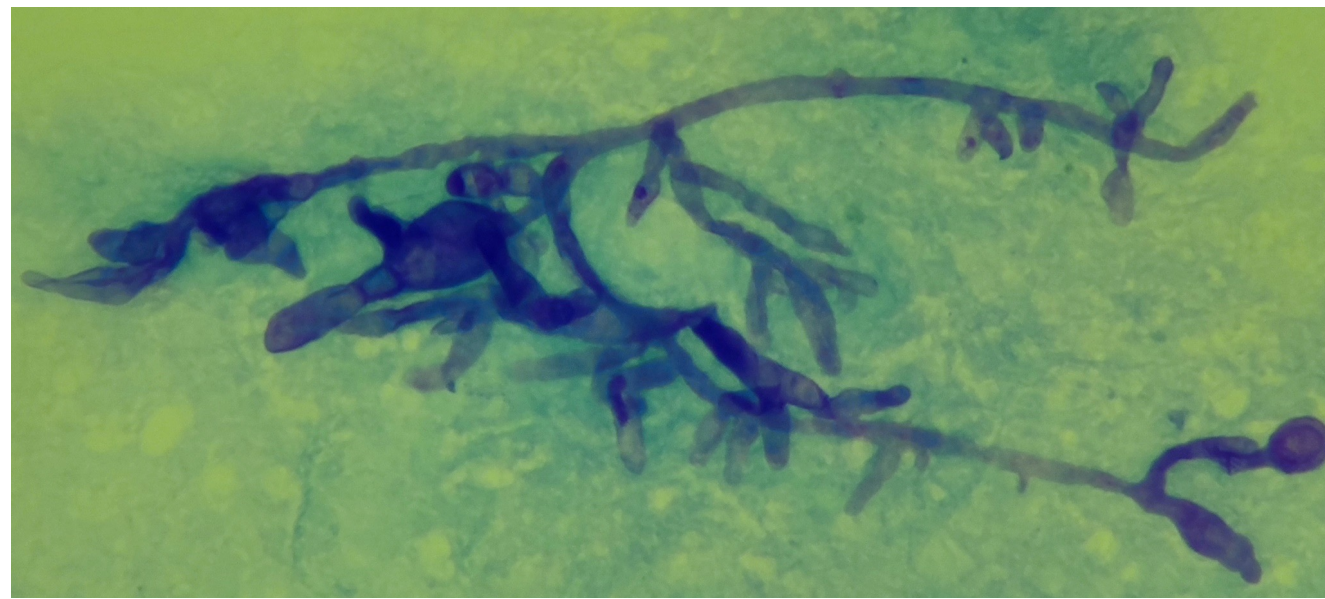
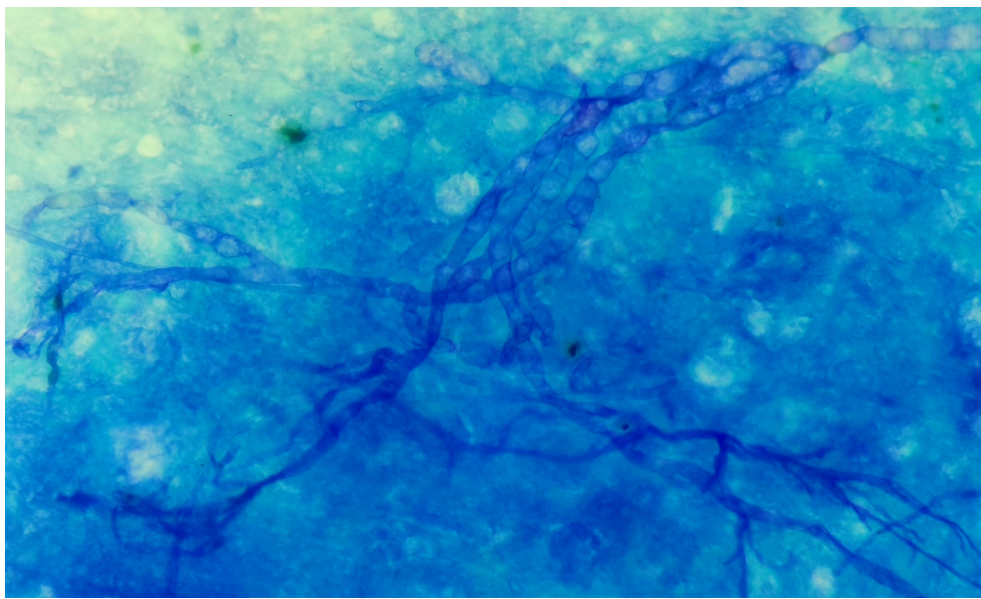
Présence d'ADN de Mucorales de genre *Mucor* ou *Rhizopus*.

### Détection du génome d'*Aspergillus fumigatus*

Détection sur biopsie

Type de Biopsie: **abcès cérébral**

Résultat : **Négatif**



Introduction

Case

Therapeutic  
Implications

Octobre, 24, 2023  
**One month after surgery**

- **Continuation antifungal therapy**
- **Reintroduction of blinatumomab instead of chemotherapy : High-risk of relapse ++ of B-ALL**



# Disseminated mucormycosis : Medico-surgical treatment

