



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Caso clínico

Infección diseminada por *Scedosporium apiospermum* en un receptor de trasplante pulmonar unilateral

Amparo Solé

Unidad de Trasplante Pulmonar y Fibrosis Quística, Hospital Universitario la Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de diciembre de 2010

Aceptado el 7 de enero de 2011

Palabras clave:

Scedosporium apiospermum

Scedosporium prolificans

Voriconazol

Trasplante pulmonar

RESUMEN

Antecedentes: *Scedosporium* es un género que incluye a las especies *Scedosporium prolificans* y *Scedosporium apiospermum*. *S. apiospermum* es la causa de aproximadamente el 25% de las infecciones por hongos filamentosos diferentes de *Aspergillus* en pacientes trasplantados de órgano sólido. Este moho coloniza fácilmente lesiones residuales y senos faciales, y se encuentran en riesgo especial los pacientes con fibrosis quística colonizados antes del trasplante y los trasplantados unipulmonares. *S. apiospermum* es un hongo emergente cuya peculiaridad es su resistencia inherente a la anfotericina B. Este hecho, unido a la dificultad para realizar su identificación (respecto a otros mohos sensibles a este antifúngico) hace complicado el manejo precoz de las escedosporiasis.

Caso clínico: Se presenta un caso de infección diseminada por *S. apiospermum* en un varón de 56 años con trasplante pulmonar. Un micetoma en la pierna derecha fue el primer hallazgo de la enfermedad diseminada. En la discusión se hace referencia a la experiencia publicada y las pautas de tratamiento actual. El tratamiento debe ser enérgico y de tipo médico-quirúrgico cuando el abordaje sea posible.

Conclusiones: Una conclusión a extraer de este caso clínico es que se debe recapacitar sobre el posible desarrollo de infecciones por hongos emergentes durante el empleo de profilaxis antifúngica. Como conclusión final hay que resaltar que la colonización por *Scedosporium* en pacientes trasplantados de pulmón con lesiones anatómicas locales y con inmunosupresión alta se debería manejar con un tratamiento antifúngico agresivo, sobre todo en un receptor de un único pulmón o si el paciente tiene rechazo crónico.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Scedosporium apiospermum disseminated infection in a single lung transplant recipient

ABSTRACT

Background: *Scedosporium* spp. are filamentous fungi, and the 2 most important species are *Scedosporium prolificans* and *Scedosporium apiospermum*. *S. apiospermum* accounts for approximately 25% of non-*Aspergillus* filamentous fungi infections in organ transplant recipients. *Scedosporium* can colonize the sinuses and airways of lung recipients with underlying pulmonary diseases, such as bronchiectasis or cystic fibrosis before transplant, and develop invasive disease after lung transplantation. In fact, invasive diseases caused by *S. apiospermum* have been reported only rarely, in single lung transplant recipients and cystic fibrosis transplant patients. The treatment of scedosporiasis is complicated due to the difficulty in early diagnosis together with inherent resistance to amphotericin B.

Case report: A case of disseminated *S. apiospermum* infection after single lung transplant in a patient with pulmonary fibrosis is reported. Leg mycetoma was the initial sign of this disseminated infection. In this case report, current treatment options are discussed, and a review of the literature of previously published cases of lung transplants is made.

Conclusions: One conclusion based on this case is the risk of emergent molds related to antifungal prophylaxis. In addition, colonization by *Scedosporium* in transplant recipients should not be ignored, and target prophylaxis or suppressive therapy should be considered in all those cases with residual lesions in native lung or chronic rejection in transplanted lungs.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Scedosporium apiospermum

Scedosporium prolificans

Voriconazole

Lung transplant

Caso clínico

Varón de 56 años diagnosticado de fibrosis pulmonar idiopática 4 años antes del trasplante pulmonar. Presentó una evolución tórpida que motivó un trasplante unipulmonar. Como inmunosupresión de mantenimiento se pautó ciclosporina (CsA), azatioprina y corticoides. Las concentraciones valle en el posoperatorio inmediato de CsA se mantuvieron alrededor de 350 mg/dl y tras los primeros 6 meses eran de 300 mg/dl. Las dosis de corticoides fueron altas inicialmente, pero después se pasó a la pauta estándar de 0,5 mg/kg de peso (30 mg/día), con una reducción progresiva, y a partir del sexto mes fue de 15 mg/día.

Al mes postrasplante se diagnosticó en el pulmón implantado una tuberculosis pulmonar, y se instauró un tratamiento específico con tres fármacos (isoniazida, rifampicina y etambutol). Este esquema terapéutico con rifampicina condicionó un aumento de las dosis de CsA para mantener sus concentraciones en el rango terapéutico. No obstante, debido a una importante hepatotoxicidad y a que los cultivos seriados para micobacterias fueron negativos, se suspendió el tratamiento antituberculoso a los 3 meses. A los 4 meses postrasplante, el paciente presentó un rechazo agudo moderado que se controló con *bolus* intravenosos de corticoides (3 g de metilprednisolona de dosis total) y un aumento de las concentraciones valle de CsA, según el protocolo. A los 6 meses postrasplante, se detectó una replicación asintomática de citomegalovirus que motivó el tratamiento con ganciclovir (5 mg/kg/12 h) intravenoso durante 21 días. A los 10 meses postrasplante, se observó un deterioro de la función pulmonar con una caída del 20% en el volumen espiratorio máximo en el primer segundo, y se diagnosticó un rechazo crónico de grado 1 que motivó un cambio de inmunosupresión (tacrolimus por ciclosporina), y al mes siguiente de micofenolato mofetilo por azatioprina. Se mantuvieron las dosis de corticoides de 15 mg/día y las concentraciones plasmáticas de inmunosupresores en un rango terapéutico alto. Al año postrasplante se practicó una broncoscopia para control del injerto y una actualización bacteriológica. Se aisló en el broncoaspirado *Candida parapsilosis*. Dado que el paciente estaba estable en su función pulmonar, ambulatorio y asintomático, se administró una profilaxis nebulizada con anfotericina B desoxicolato en aerosol cada 12 h. A los 13 meses postrasplante, se aislaron en cultivo de esputo *Aspergillus fumigatus* y *Scedosporium apiospermum*. Se pautó una profilaxis con itraconazol (200 mg/día) y anfotericina B desoxicolato (en aerosol cada 8 h).

A los 14 meses postrasplante, el paciente acude a consulta por una tumoración (de 2 cm × 2 cm), en inserción pata de ganso de la pierna derecha, poco dolorosa y sin signos inflamatorios. Al tacto presenta una superficie irregular, está adherida a planos, y tiene una consistencia gomosa. Se ingresa al paciente para ulteriores estudios. Exploración física a su ingreso: talla 168 cm, peso 64 kg, afebril. Analítica: leucocitos 13.120 (neutrófilos 82%, linfocitos 12%, monocitos 4,4%); velocidad de sedimentación globular 68; hematocrito 35%; hemoglobina 12 g/dl. El resto de los valores estaba dentro de los parámetros normales. Broncoscopia: sutura en buen estado, secreción serosa. Cultivo lavado broncoalveolar (BAL): *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo, *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus* y *S. apiospermum*. Radiografía de tórax y TACAR (tomografía axial computarizada de alta resolución): pulmón nativo con extensa fibrosis, pero no se observan hallazgos patológicos en el pulmón trasplantado (fig. 1). Ecografía: masa de 3,5 × 5 cm en margen interno y proximal de la tibia, de márgenes bien definidos y ecogenicidad heterogénea compatible con hematoma. Resonancia magnética: masa de 3 × 7 cm compatible con absceso o flemón en el seno de un proceso inflamatorio celulítico adyacente al gemelo interno y próximo a la cara interna la tibia a nivel metafisario (fig. 2). Cultivo del aspirado del nódulo: *S. apiospermum*. Se instauró tratamiento, con desbridamiento local y antifúngicos. Se usó una combinación de itraconazol (200 mg/12 h), terbinafina (250 mg/día) y anfotericina lipídica (300

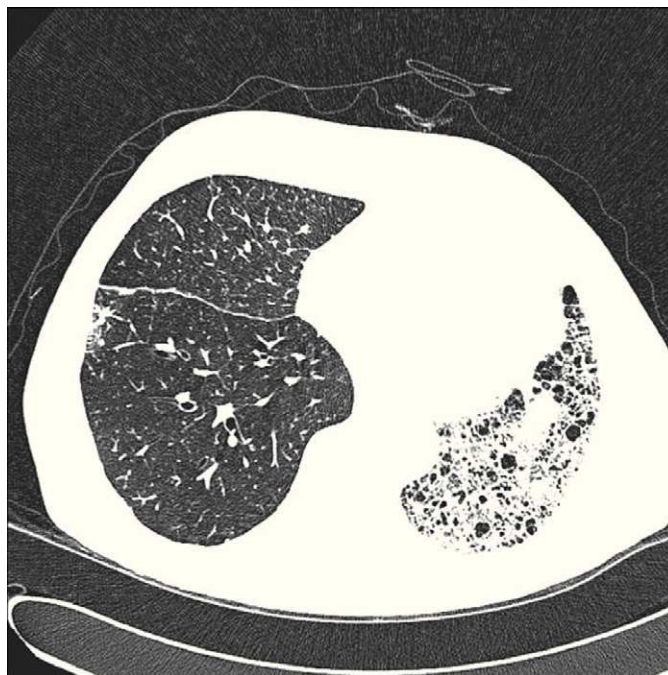


Figura 1. TACAR torácico: pulmón nativo con extensa fibrosis. No se observan hallazgos patológicos en el pulmón trasplantado.

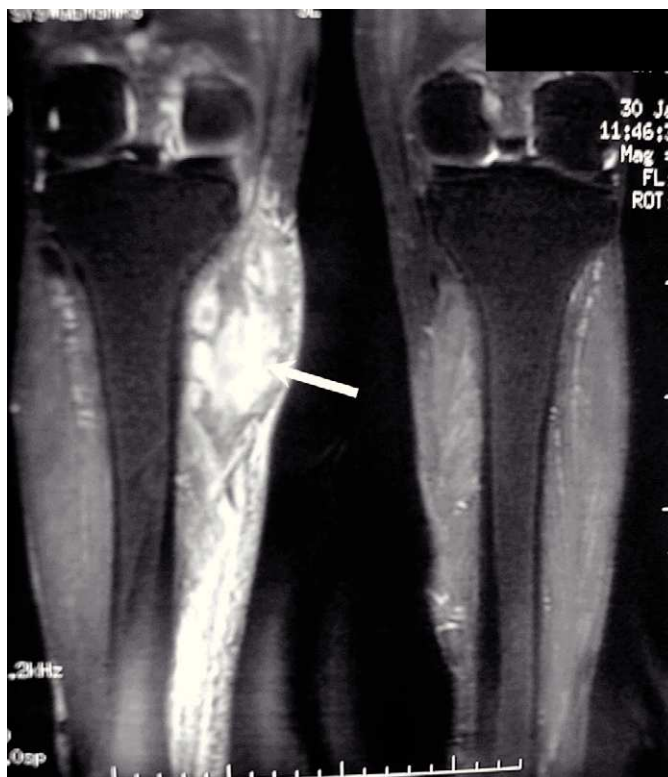


Figura 2. Resonancia magnética: en la pierna derecha se observa una masa de 3 × 7 cm compatible con un absceso o flemón en el seno de un proceso inflamatorio celulítico adyacente al gemelo interno y próximo a la cara interna tibial a nivel metafisario.

mg/24 h) durante 40 días. Al no mejorar, se añadió ketoconazol (300 mg/12 h). El paciente falleció en el 17.º mes postrasplante, por causa de un deterioro clínico progresivo con inicio de diabetes mellitus, insuficiencia renal aguda, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria. Se procedió al estudio necrópsico y se observaron abs-

cesos subcutáneos en la extremidad inferior derecha, diseminación pulmonar bilateral (difusa en pulmón nativo —izquierdo— y parcial en pulmón derecho) y diseminación renal bilateral.

Discusión

El género de hongos filamentosos *Scedosporium* tiene una amplia distribución ambiental. En general son saprofitos, pero son también unos reconocidos patógenos oportunistas. Actualmente son la causa del 25% de las infecciones producidas por mohos diferentes a *Aspergillus* en los trasplantados pulmonares^{8,17,19}. Los casos publicados son anecdóticos y principalmente se observan escedosporiasis en receptores de un trasplante unipulmonar o en pacientes con fibrosis quística¹³⁻¹⁵. Esto se debe a que *Scedosporium* coloniza fácilmente la vía aérea dañada y las lesiones residuales en el pulmón nativo. Así, en situaciones de aumento de inmunosupresión o de tratamiento con corticoides, es fácil que se pase de una colonización a una enfermedad invasora. En general, en los pacientes con fibrosis quística son infecciones más precoces y están en relación con colonizaciones previas al pretrasplante por estos mohos^{13,18}. En los receptores unipulmonares, estas infecciones se asocian con una evolución tórpida del injerto pulmonar que favorece la infección, actuando el pulmón nativo como reservorio de gérmenes. Su presentación clínica va desde formas localizadas pulmonares a diseminadas, siendo el pronóstico peor cuanto mayor es el grado de inmunosupresión del paciente, hay afectación del sistema nervioso central o presencia de fungemia^{4,9,18,21}.

No hay un tratamiento óptimo para las escedosporiasis. En el año 2002 la Agencia Europea del Medicamento aprobó la inclusión del voriconazol para el tratamiento de las infecciones graves causadas por *S. apiospermum* (el caso descrito ocurrió en 2001). Además, se recomienda el tratamiento quirúrgico tanto en las formas pulmonares invasoras localizadas, como en infecciones en otras ubicaciones accesibles¹⁹. En el momento actual, se considera al voriconazol como el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones por *S. apiospermum*^{3,13,21}. Se han descrito resultados favorables con voriconazol tanto en las formas localizadas, como en las diseminadas^{7,20}. La mayoría de los aislamientos de *S. apiospermum* tienen bajas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para el voriconazol (entre 0,125 y 2 µg/ml), y en general unas CMI mayores para el resto de los antifúngicos. De hecho, aunque las mejores sensibilidades in vitro se han descrito con voriconazol, *S. apiospermum* es sensible a miconazol, ketoconazol, itraconazol y posaconazol. Respecto a las infecciones producidas por *S. prolificans*, tanto los valores de CMI como la respuesta clínica observada son peores, dado que este hongo es resistente in vitro a todos los antifúngicos^{3,21}. Se ha observado cierta sinergia entre algunos antifúngicos cuando se usan en combinación. Así, se ha descrito que la combinación de terbinafina con itraconazol, miconazol o voriconazol resulta sinérgica en un 85% de los aislamientos estudiados, reduciendo las CMI^{4,8,10,11,19}. La combinación de voriconazol con anfotericina B y micafungina es sinérgica en el 50% de los casos, tanto para aislamientos de *S. prolificans* como de *S. apiospermum*^{1,2,4-6,12}.

Recientemente se ha publicado la experiencia de varios programas de trasplante pulmonar en infecciones por *S. apiospermum*¹²⁻¹⁴. Un grupo australiano ha comunicado los primeros dos casos de infección diseminada descritos en la bibliografía, con una buena evolución y con un tratamiento exclusivamente médico con voriconazol de por vida. En ambos se trataba de trasplantes unipulmonares en los cuales el pulmón nativo era el reservorio de *S. apiospermum*¹³. El grupo de Cleveland, con cinco casos de infección por *S. apiospermum* en receptores de trasplante pulmonar, concluye que la fibrosis quística colonizada pretrasplante es el principal factor de riesgo para una infección ulterior¹⁵. Más recientemente se ha publicado otro caso de infección diseminada en un receptor con fibrosis quística con un desenlace fatal¹³. En algunos de estos trasplantados, ante situaciones de

aumento de inmunosupresión o corticoides por un rechazo agudo, el paciente desarrolla una enfermedad fúngica invasora a pesar de llevar una profilaxis antifúngica adecuada, lo que orienta a llevar a cabo una mayor vigilancia en estos casos o ser más agresivos en el tratamiento. En general, la mortalidad es superior al 65%, y ronda casi el 100% en las fungemias o cuando hay afectación del sistema nervioso central^{13,21}.

Este caso clínico pone de manifiesto un tema controvertido como es el de la profilaxis antifúngica en el trasplante pulmonar, principalmente tras el período inicial de los primeros 3 meses. Además, recientemente se ha apuntado que en las colonizaciones por mohos diferentes de *Aspergillus* no es rentable la profilaxis antifúngica¹⁶. En nuestra experiencia, después de 20 años de realizar trasplantes pulmonares, cuando se detecta una colonización por un moho en esputo o muestra respiratoria, y existen factores de riesgo (pulmón nativo o bronquiectasias como resultado del rechazo crónico), se prefiere una profilaxis antifúngica dirigida de forma agresiva durante un largo período.

Conclusiones

Este caso clínico reúne las características típicas de las escedosporiasis en receptores de trasplante pulmonar: la existencia de factores de riesgo locales y sistémicos que favorecen la infección, y un diagnóstico de certeza cuando la enfermedad está avanzada. Es posible que la profilaxis inicial con anfotericina B desoxicolato nebulizada y la elevada inmunosupresión del paciente favorecieran la infección por este hongo emergente. En este caso no se solicitó un uso compasivo con voriconazol, que podría haber modificado el desenlace final. Dada la escasez de evidencias en trasplante pulmonar, una conclusión para extraer de este caso es que, ante una colonización respiratoria por *Scedosporium*, se debe actuar de forma agresiva si existen factores de riesgo, como la presencia de lesiones residuales o bronquiectasias en el pulmón (tanto nativo como trasplantado), y hay que controlar de forma estricta la evolución del paciente.

Bibliografía

- Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Monzon A, Rodríguez-Tudela JL. Prevalence and susceptibility testing of new species of *Pseudallescheria* and *Scedosporium* in a collection of clinical mold isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:748-51.
- Castiglioni B, Sutton DA, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Clinical isolates of *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:470-2.
- Chambers DC, Solé A. Mold infections in cardiothoracic transplantation. En: Mooney M, Hannan MM, Husain S, editors. *Diagnosis and management of infectious diseases in cardiothoracic transplantation and mechanical support*. Vol. 5 New York: ISHLT; 2011. p. 195-209.
- Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadijs J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:157-97.
- Cuenca-Estrella M, Alastruey-Izquierdo A, Alcazar-Fuoli L, Bernal-Martinez L, Gomez-Lopez A, Buitrago MJ, et al. In vitro activities of 35 double combinations of antifungal agents against *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1136-9.
- Gilgado F, Cano J, Gene J, Serena C, Guarro J. Different virulence of 267 the species of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Med Mycol*. 2008;47:371-4.
- Girmenia C, Luzi G, Monaco M, Martino P. Use of voriconazole in treatment of *Scedosporium apiospermum* infection: case report. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1436-8.
- Howden BP, Slavin MA, Schwarer AP, Mijch AM. Successful control of disseminated *Scedosporium prolificans* infection with a combination of voriconazole and terbinafine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:111-3.
- Husain S, Munoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis*. 2005;40:89-99.
- Meletiadijs J, Mouton JW, Meis JF, Verweij PE. In vitro drug interaction modeling of combinations of azoles with terbinafine against clinical *Scedosporium prolificans* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:106-17.
- Meletiadijs J, Mouton JW, Rodríguez-Tudela JL, Meis JF, Verweij PE. In vitro interaction of terbinafine with itraconazole against clinical isolates of *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:470-2.

12. Montoya JG, Rosso F. Is combination therapy indicated for invasive fungal infections? Yes and no. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:357-9.
13. Morio F, Horeau-Langlard D, Gay-Andrieu F, Talarmin JP, Haloun A, Treilhaud M, et al. Disseminated *Scedosporium/Pseudallescheria* infection after double-lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2010;48: 1978-82.
14. Musk M, Chambers D, Chin W, Murray R, Gabbay E. Successful treatment of disseminated *Scedosporium* infection in 2 lung transplant recipients: Review of the literature and recommendations for management. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1269-72.
15. Sahi H, Avery RK, Minai OA, Hall G, Metha AC, Raina P, et al. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoallescheria boydii*) infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:350-6.
16. Silveira FP, Kwak EJ, Paterson DL, Pilewski JM, McCurry KR, Husain S. Post-transplant colonization with non-*Aspergillus* molds and risk of development of invasive fungal disease in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27:850-5.
17. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:243-53.
18. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplant Rev.* 2008;22:89-104.
19. Solé A, Salavert M. Voriconazol como terapia de las micosis en receptores de trasplantes de órganos sólidos. *Rev Iberoam Micol.* 2007;24:217-22.
20. Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, Denis O, Estenne M, Nolard N, et al. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a cystic fibrosis patient after double-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:603-7.
21. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1743-50.