

Infección por *Trichosporon asahii*

Jorge Carlos Valladares García,* Leticia Andrea Gallardo Grajeda,*
Jorge Carlos Salado Burbano,* Luis Espinosa Aguilar**

RESUMEN

La tricosporonosis es una infección oportunista invasiva poco frecuente, con una mortalidad de entre 50 y 80%. Se ha documentado en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, como en el caso que presentamos. Las principales manifestaciones de infección son fiebre y fungemia. Se reporta el caso de una mujer de 56 años con diagnóstico de leucemia bifenotípica aguda, en la que se inició esquema de quimioterapia; se complicó con neutropenia y fiebre. Tras realizar un abordaje diagnóstico, se identificó *Trichosporon asahii* en un cultivo de punta de catéter; posterior al retiro del catéter, se logró remisión de la fiebre y disminución de los marcadores de inflamación. Este caso representa una probable infección por *Trichosporon*, ya que se obtuvo el aislamiento en un cultivo de punta de catéter en una paciente con neutropenia febril. La base del tratamiento es con azoles; en este caso, se utilizó voriconazol. Tres meses después del diagnóstico, se realizó trasplante alogénico de médula ósea, que se complicó con infección por colitis neutropénica, infección por *Clostridium difficile* y choque séptico, lo cual condicionó defunción de la paciente. El objetivo es describir un caso de infección por *Trichosporon asahii* en una paciente con neutropenia febril, además de las generalidades, criterios diagnósticos y tratamiento de la infección por *Trichosporon asahii*.

Palabras clave: *Trichosporon asahii*, fiebre, neutropenia.

Nivel de evidencia: IV

Trichosporon asahii infection

ABSTRACT

Trichosporonosis is a rare, invasive, opportunistic infection with a mortality rate ranging from 50 to 80%. It has often been found in patients with hematologic neoplasms, such as in the patient whose case is described. The main clinical features are fever and fungemia. We describe the case of a 56-year-old woman with acute biphenotypic leukemia who developed neutropenic fever after initiating chemotherapy. After diagnostic tests were performed, Trichosporon asahii was identified from a catheter tip culture. After removal of the catheter, remission of the fever and a reduction in inflammatory markers was achieved. This case represents a probable infection by Trichosporon, since it occurred in a patient with neutropenic fever and the organism was identified from a catheter tip culture. The mainstay of treatment are azoles; the antifungal used in this case was voriconazole. Three months after the diagnosis, the patient underwent allogeneic bone marrow transplant and subsequently developed neutropenic colitis, Clostridium difficile infection and septic shock, culminating with the patient's death. This article describes an infection by Trichosporon asahii in a patient with neutropenic fever. Additionally, we provide a concise review of the disease's features, diagnostic criteria, and management.

Key words: *Trichosporon asahii*, fever, neutropenia.

Level of evidence: IV

INTRODUCCIÓN

Trichosporon spp. es una levadura que puede causar infecciones superficiales y profundas. La tricosporinosis es una forma invasiva. Se ha documentado en pacientes con neoplasias malignas hematológicas,¹ como en el caso que presentamos. La neutropenia es el principal factor de riesgo para la infección por *Trichosporon* spp. Las principales manifestaciones de infección son fiebre y fungemia.² El diagnóstico se puede definir como diagnóstico comprobado si hay aislamiento en hemocultivos, cultivo de líquido cefalorraquídeo o biopsias, y diagnóstico probable si hay factores de riesgo, además de cultivos en material biológico y datos

* Residente de Medicina Interna.

** Infectología.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 15/01/2018. Aceptado: 18/05/2018.

Correspondencia: Jorge Carlos Valladares García

Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120, Del. Álvaro Obregón,

Ciudad de México. Tel: 52(55) 5230 8000

E-mail: jorge.valladares90@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:

<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

de infección.³ En el caso a tratar, se documentó únicamente en catéter, por lo que representa un diagnóstico probable. Para el tratamiento de las infecciones, el voriconazol ha demostrado gran eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda,⁴ y ese fue el antifúngico con el que se trató a la paciente. Tres meses después del diagnóstico probable de infección por *Trichosporon*, la paciente se sometió a un trasplante alogénico de médula ósea de donador relacionado, que se complicó con muerte por diagnósticos no relacionados con la infección por *Trichosporon*.

El objetivo es describir un caso de infección por *Trichosporon asahii* en una paciente con neutropenia febril, además de las generalidades, los criterios diagnósticos y tratamiento de la infección por *Trichosporon asahii*.

REPORTE DE CASO

Paciente femenino de 56 años de edad, sin antecedentes médicos de importancia. Acudió por presentar un cuadro de tres semanas de evolución caracterizado por astenia, adinamia, palpitaciones, hiporexia y cefalea intermitente. A su ingreso se tomaron estudios de laboratorio, en los cuales destacó la presencia de blastos periféricos, además de anemia, leucocitosis y trombocitosis.

Tras la obtención de estos resultados, se realizó un aspirado de médula ósea y citometría de flujo, los cuales revelaron una población compuesta por blastos (44%), células granulocíticas (29%) y células linfocitoides (25%). Los blastos expresaban CD34, CD117, HLA-DR y múltiples antígenos mieloides. Sin embargo, también expresaban CD19, junto con una expresión débil de CD2, CD79a, MPO y TdT. Dichos hallazgos sugirieron el diagnóstico de una leucemia mieloide aguda con marcadores aberrantes o una leucemia aguda con un fenotipo mixto B/mieloide. Posteriormente a esto, se inició tratamiento quimioterapéutico con prednisona, vincristina, daunorrubicina, ciclofosfamida y metotrexato intratecal.

En el cuarto día de tratamiento se documentó neutropenia, y luego, la paciente presentó distensión abdominal con fiebre, por lo que se inició metronidazol. Siete días después del inicio del antibiótico, la paciente continuó con fiebre y se agregó rinorrea, por lo que se inició meropenem como forma empírica, sin haberse documentado un foco infeccioso claro en radiografías de tórax, así como aislamiento en el Film Array respiratorio. Más tarde, desarrolló intolerancia a la vía oral, por lo que se colocó un catéter PICC (siglas en inglés de *peripherally inserted central catheter*) para iniciar nutrición parenteral total.

Al mes de hospitalización, tuvo fiebre de nuevo, por lo que se solicitó una tomografía de tórax, donde se evidenció una consolidación sugestiva de un foco neumónico y se modificó el esquema antibiótico a vancomicina, piperacilina-tazobactam, levofloxacino y anidulafungina. Al no mostrar mejoría cinco días posteriores al nuevo esquema antibiótico, se realizó broncoscopia y cultivos, que fueron negativos, y se agregó de manera empírica anfotericina B. Luego, presentó deterioro respiratorio secundario a un derrame pleural, el cual se identificó como hemorrágico tras una toracocentesis y colocación de drenaje pleural.

A finales de su tercer mes apareció nuevamente fiebre, por lo que se decidió el retiro de catéteres, donde se aisló *Trichosporon asahii* de un cultivo de punta de catéter; el organismo fue identificado por espectrometría de masa MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight*). En los estudios de extensión se encontró un beta-D-glucano positivo en rangos bajos. Se modificó la cobertura antimicrobiana, y tras esto, se observó una mejoría significativa de los marcadores de inflamación en los cinco días posteriores.

DISCUSIÓN

Trichosporon spp. es una levadura perteneciente al filum Basidiomycota, que produce infecciones superficiales, pero su relevancia clínica va más allá, al ser capaz de producir infecciones invasoras, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Su incidencia ha ido en aumento en las últimas dos décadas.⁵

Es importante considerar que *Trichosporon* spp. está ampliamente distribuido en la naturaleza y puede ser parte de la biota normal de la piel, tracto respiratorio, gastrointestinal y vaginal.

En las infecciones profundas, la colonización gastrointestinal, con la subsecuente translocación a través del intestino, ha sido considerada la fuente de infección en un importante número de tricosporonosis documentadas en pacientes con cáncer.² De manera adicional a la infección endógena, la evidencia también sugiere que un número considerable de infecciones profundas puede ser adquirido exógenamente. *Trichosporon* spp. puede introducirse en la sangre tras la implantación de catéteres intravasculares de colocación percutánea en piel colonizada. Kontoyannis y sus colaboradores evaluaron a 17 pacientes con cáncer con tricosporonosis y demostraron que la fungemia relacionada con el catéter venoso central fue la causa del 70% de todos los episodios.² En esta paciente no queda claro el mecanismo fisiopatológico, pero es probable que la piel estuviera colonizada.

La infección invasiva está documentada sobre todo en pacientes con neoplasias malignas hematológicas y otras afecciones médicas asociadas con la inmunosupresión, mientras que las infecciones superficiales y la neumonitis alérgica se encuentran predominantemente en huéspedes inmunocompetentes.¹ Cuando *Trichosporon* spp. se presenta como una infección invasiva, se le conoce con el nombre de tricosporonosis; tiene una mortalidad del 50-80%, a pesar del tratamiento antifúngico.⁶ La paciente que reportamos falleció por causas no relacionadas con la infección por *Trichosporon*.

Esta infección ha ido ganando importancia clínica gracias a su creciente prevalencia en ciertos grupos de riesgo. La neutropenia se ha identificado como el mayor factor de riesgo, habiéndose también descrito una relación entre la tricosporonosis y ser sometido a un procedimiento clínicamente invasivo (por ejemplo, sondas, catéteres).⁶ Kontoyannis y su grupo evaluaron los factores de riesgo asociados con la infección causada por *Trichosporon* spp. en 17 pacientes con cáncer y observaron que, de los 10 pacientes que presentaron fungemia, 41% desarrollaron tricosporonosis subsecuente al uso de catéteres. La enfermedad subyacente en la mayoría de los pacientes fue leucemia aguda, y en 65% de los casos se observó neutropenia. Algunos pacientes habían recibido quimioterapia (76%) o altas dosis de corticosteroides (89%) un mes antes del diagnóstico de tricosporonosis.² La paciente tuvo neutropenia y también fue sometida a procedimientos invasivos, por lo que el caso se muestra de acuerdo a lo descrito en la literatura.

Girmeria y sus colegas realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 287 casos de tricosporonosis en todo el mundo. Encontraron que 62.8% de los pacientes habían sufrido una enfermedad hematológica previa al diagnóstico de tricosporonosis. La leucemia aguda, como el caso de nuestra paciente, tuvo la incidencia más alta (68%). Otras condiciones de riesgo asociadas con el desarrollo de tricosporonosis fueron tumores sólidos, trasplantes, diálisis peritoneal y virus de la inmunodeficiencia humana.⁵ Ruan y su equipo, basados en un estudio de 19 casos de tricosporonosis invasiva, informaron el uso de catéteres centrales (que también presentaba nuestra paciente) como el principal factor de riesgo (90%).⁷ Suzuki y sus colaboradores analizaron 33 pacientes con enfermedades hematológicas; los resultados fueron similares a los reportados previamente: la leucemia aguda (82%) y la neutropenia (85%) fueron los principales factores de riesgo para la tricos-

poronosis. Además, se observó que la mayoría de los pacientes se someten a quimioterapia cuando se les diagnostica esta micosis.⁸

Las principales manifestaciones de tricosporonosis son fiebre y fungemia; sin embargo, puede desarrollarse invasión del tejido. Se han reportado casos de inflamación y abscesos en diferentes órganos y tejidos (corazón, cerebro, hígado, bazo, esófago, tracto urinario, articulaciones, peritoneo). *Trichosporon asahii*, *asteroides*, *cutaneum*, *inkin* y *mucoides* son las cinco especies más comunes asociadas con los casos de tricosporonosis.⁶ Nuestra paciente no presentó abscesos en ninguno de los órganos descritos.

El diagnóstico de tricosporonosis invasiva puede ser difícil y se define de las siguientes maneras:^{3,6}

1. Diagnóstico comprobado (por lo menos uno de los siguientes criterios):
 - a) Aislamiento de *Trichosporon* en más de un hemocultivo de un paciente con un cuadro clínico sugestivo de infección.
 - b) Aislamiento de *Trichosporon* en más de un cultivo de líquido cefalorraquídeo.
 - c) Biopsias (más de una) con cultivos positivos y evidencia histopatológica de elementos fúngicos compatibles con *Trichosporon* (hifas, pseudohifas, artroconidias, blastoconidias).
2. Diagnóstico probable (deben cumplirse todos los siguientes criterios):
 - a) Presencia de por lo menos uno de los siguientes factores: uso de fármacos inmunosupresores, neutropenia, fiebre persistente, a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro.
 - b) Un criterio microbiológico: ya sea un cultivo positivo o presencia de elementos fúngicos compatibles con *Trichosporon* en un material biológico del que se tenga sospecha.
 - c) Un criterio clínico mayor consistente con la infección: estudio de imagen o hallazgo citobioquímico.

Aunque el estándar de oro sea el aislamiento microbiológico, éste no siempre es posible (se recomienda utilizar una tinción de ácido peryódico-metenamina-plata o PAM).⁹ Se ha reportado que los hemocultivos son positivos en poco menos del 50% de los casos.¹⁰ Nuestra paciente no tuvo hemocultivos positivos y el aislamiento fue sólo en cultivo de la punta de catéter. Consecuentemente, el uso de

otros métodos puede auxiliar en el diagnóstico; de éstos, podemos destacar la detección del antígeno GXM (glucuronoxilomanano), el cual es expresado en cantidades medibles por todas las cepas de *Trichosporon* y, además, presenta reactividad cruzada con antígenos de *Cryptococcus neoformans* (por lo que una prueba antigénica positiva para *Cryptococcus* también puede sugerir el diagnóstico).⁶ En este caso, el único marcador que tuvimos positivo fue el beta-D-glucano en rangos bajos. No se solicitó el antígeno GXM.

El tratamiento de la tricosporonosis sigue siendo difícil, a pesar del aumento de los reportes causados por esta entidad. Las infecciones sistémicas tratadas con anfotericina B tienen poca efectividad, ya que existe evidencia que demuestra que este antifúngico, tanto *in vitro* como *in vivo*, tiene una actividad limitada contra *Trichosporon* spp., incluida la especie de *T. asahii*.¹¹ Los triazoles tienen una mejor actividad contra este patógeno; en un estudio se demostró que, comparados con otros antifúngicos, la supervivencia era mayor en los pacientes tratados con azoles, como el fluconazol.⁸ El voriconazol ha demostrado una gran eficacia en el tratamiento de pacientes con tricosporonosis, tanto *in vitro* como *in vivo*, existiendo otros reportes de caso de su eficacia en pacientes con leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos, como el nuestro.^{4,12-15} En un estudio por Gulsa y su grupo, el voriconazol tuvo la mejor susceptibilidad como monoterapia con MIC (concentración mínima inhibitoria), reportada entre 0.03 y 0.06.¹⁷ En cuanto a las equinocandinas, éstas no tienen ninguna utilidad en el tratamiento de esta patología y, de manera general, no son recomendadas.¹⁴

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de infección por *Trichosporon* se debe sospechar en el contexto de un paciente con factores de riesgo, como neoplasia hematológica y neutropenia; se asocia frecuentemente a procedimientos invasivos, como la colocación de catéter. Hasta 50% de los casos de infección por *Trichosporon* tienen hemocultivos negativos. Se presentó el caso de una paciente con leucemia bifenotípica aguda que desarrolló neutropenia febril tras quimioterapia sin un foco aparente, por lo que se realizó abordaje diagnóstico y se aisló *Trichosporon asahii* en un cultivo de punta de catéter.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chagas-Neto TC, Chaves GM, Colombo AL. Update on the genus *Trichosporon*. Mycopathologia. 2008; 166 (3): 121-132.
2. Kontoyiannis DP, Torres HA, Chagua M, Hachem R, Tarrand JJ, Bodey GP et al. Trichosporonosis in a tertiary care cancer center: risk factors, changing spectrum and determinants of outcome. Scand J Infect Dis. 2004; 36 (8): 564-569.
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46 (12): 1813-1821.
4. Asada N, Uryu H, Koseki M, Takeuchi M, Komatsu M, Matsue K. Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. Clin Infect Dis. 2006; 43 (4): e39-41.
5. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. J Clin Microbiol. 2005; 43 (4): 1818-1828.
6. Colombo AL, Padovan AC, Chaves GM. Current knowledge of *Trichosporon* spp. and trichosporonosis. Clin Microbiol Rev. 2011; 24 (4): 682-700.
7. Ruan SY, Chien JY, Hsueh PR. Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan. Clin Infect Dis. 2009; 49 (1): e11-e17.
8. Suzuki K, Nakase K, Kyo T, Kohara T, Sugawara Y, Shibasaki T et al. Fatal *Trichosporon* fungemia in patients with hematologic malignancies. Eur J Haematol. 2010; 84 (5): 441-447.
9. Obana Y, Sano M, Jike T, Homma T, Nemoto N. Differential diagnosis of trichosporonosis using conventional histopathological stains and electron microscopy. Histopathology. 2010; 56 (3): 372-383.
10. De Almeida Júnior JN, Hennequin C. Invasive *Trichosporon* infection: a systematic review on a reemerging fungal pathogen. Front Microbiol. 2016; 7: 1629.
11. Tokimatsu I, Kushima H, Hashinaga K, Umeki K, Ohama M, Ishii H et al. The prophylactic effectiveness of various antifungal agents against the progression of trichosporonosis fungemia to disseminated disease in a neutropenic mouse model. Int J Antimicrob Agents. 2007; 29 (1): 84-88.
12. Li H, Lu Q, Wan Z, Zhang J. *In vitro* combined activity of amphotericin B, caspofungin and voriconazole against clinical isolates of *Trichosporon asahii*. Int J Antimicrob Agents. 2010; 35 (6): 550-552.
13. Fournier S, Pavageau W, Feuillade M, Deplus S, Zagdanski AM, Verola O et al. Use of voriconazole to successfully treat disseminated disseminated *Trichosporon asahii* infection in a patient with acute myeloid leukaemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21 (12): 892-896.
14. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. Clin Microbiol Infect. 2004; 10 (1): 44-66.
15. Yong Liao, Xuelian Lu, Suteng Yang, Yi Luo, Qi Chen. Epidemiology and outcome of trichosporon fungemia. Open Forum Infectious Dis. 2015; 2 (4): 1-10.