

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Fungemia asintomática causada por *Acremonium sp* asociada a colonización de catéter venoso central (CVC)

Patricia Cornejo-Juárez,<sup>a,\*</sup> Consuelo Velásquez-Acosta,<sup>b</sup> Victoria Martínez-Roque,<sup>c</sup> Andrea Rangel-Cordero<sup>d</sup> y Patricia Volkow-Fernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Infectología, <sup>b</sup>Laboratorio de Microbiología, <sup>c</sup>Departamento de Nutriología, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

<sup>d</sup>Laboratorio de Microbiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 30 de noviembre de 2006

Aceptado: 16 de febrero de 2007

## RESUMEN

**Introducción:** En años recientes se ha reportado que los pacientes inmunocomprometidos presentan infecciones por organismos considerados habitualmente como saprófitos.

**Material y métodos:** Detectamos un caso de fungemia por *Acremonium sp.* en un paciente asintomático, 5 semanas después apareció un segundo caso. Ambos pacientes portaban catéter venoso central (CVC) de larga estancia y acudían a la sesión semanal de cuidados que lleva a cabo el Equipo de Terapia Intravenosa. Los dos pacientes recibieron nutrición parenteral total (NPT) durante 5 meses antes del diagnóstico de fungemia. Se estudiaron en forma retrospectiva todos los pacientes que habían recibido NPT durante el mismo periodo de tiempo.

**Resultados:** Los dos casos de fungemia por *Acremonium sp.* en pacientes con adenocarcinoma gástrico habían recibido NPT por un promedio de 19 días. Se retiró el CVC y recibieron tratamiento antifúngico con resolución de la infección. Otros 8 pacientes que habían recibido NPT preparado por la misma casa comercial durante este periodo por un promedio de 9.5 días (rango 6 a 20). No se encontró ningún otro hemocultivo ni punta de catéter con *Acremonium sp.*

**Conclusiones:** Se sugiere mantener una estrecha vigilancia en los pacientes con CVC que reciben NPT para identificar la colonización por gérmenes de baja patogenicidad, aún en pacientes asintomáticos.

## Palabras clave:

*Acremonium sp.*, nutrición parenteral total, catéter venoso central, fungemia

## SUMMARY

**Background:** Microorganisms considered saprophytes have emerged as invasive or indolent pathogens among immunocompromised patients.

**Material and methods:** We detected an initial case of catheter-related *Acremonium sp* fungemia on a previously asymptomatic patient. We diagnosed a second case five weeks later. Both patients had a non-tunneled central venous catheter (CVC) that had been cared for following routine protocol by nurses in the Intravenous Therapy Team on a weekly basis. The sole risk factor that both patients shared was that they had received total parenteral nutrition (TPN) by a CVC 5 months prior to the date the catheter-related fungemia was detected. We retrospectively studied all patients who had received TPN during this period.

**Results:** We found two cases of *Acremonium* fungemia, patients had gastric adenocarcinoma and received TPN for an average of 19 days. Infection was resolved with catheter removal and antifungal therapy. Another eight patients received TPN from the same commercial firm during this period; average administration was 9.5 days (range, 6-20). Neither blood cultures nor tip-catheters culture reported *Acremonium* sp.

**Conclusions:** Patients with CVC for TPN should be closely monitored to identify colonization with a low pathogenic microorganism that could be mistakenly diagnosed as asymptomatic.

## Keywords:

*Acremonium sp.*, total parenteral nutrition, long-indwelling non-tunneled central venous catheter, fungemia

## Introducción

El género *Acremonium* incluye patógenos que, en pocas ocasiones, son causantes de infección en humanos.<sup>1-3</sup> La mayoría de los reportes incluyen infecciones que involucran tejidos blandos en alguna extremidad.<sup>1,2</sup> La enfermedad invasora es poco frecuente y se reporta en huéspedes inmunocomprometidos con períodos prolongados de neutropenia.<sup>1</sup>

Describimos dos casos de pacientes con cáncer gástrico que recibieron a través de un catéter venoso central (CVC),

durante el mismo mes, nutrición parenteral total (NPT) preparada en la misma casa comercial. En ambos casos, el uso del catéter fue de estancia prolongada. Cinco meses después de haber recibido NPT, los pacientes se notaban asintomáticos y se realizó el diagnóstico de fungemia en el primer caso durante un estudio de vigilancia de los catéteres de larga estancia y en el segundo caso al tomar cultivos de sangre durante un episodio único de fiebre postoperatoria.

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Patricia Cornejo-Juárez, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI, 14000 México D.F., México. Tel.: (52 55) 5628-0447, Fax (52 55) 5513-9743. Correo electrónico: patcornejo@yahoo.com

## Material y métodos

Se estudiaron en forma retrospectiva todos los pacientes que habían recibido NPT a través de CVC de diciembre de 2004 a enero de 2005, los que habían participado en el estudio de vigilancia de catéteres y, todos los cultivos de sangre y las puntas de catéter realizados durante este mismo periodo. Se investigaron todos los estudios de autopsia practicados en pacientes que habían recibido NPT en busca de enfermedad fungica invasora (hígado, bazo y pulmón). Se incluyeron datos acerca del diagnóstico primario, tiempo de administración de NPT, tiempo de estancia del CVC (meses), tiempo de hospitalización, procedimientos invasivos y cirugías, presencia de fiebre durante la estancia del catéter y evolución a junio del 2005.

La identificación de *Acremonium sp* se realizó en el laboratorio de nuestro hospital y los cultivos se enviaron para su confirmación a un laboratorio de referencia. A nivel macroscópico, se observaron colonias de lento crecimiento (diámetro menor a 3 cm en un periodo de 10 días) que se mantuvieron en incubación a 25° C en agar Sabouraud, colonias blancas cubiertas por micelio veloso bien desarrollado. A nivel microscópico, se observaron, con hifas hialinas muy delicadas, los conidióforos largos y delgados y los conidios elípticos沿ados en agrupación semejante a un mosaico.<sup>2,4</sup>

## Resultados

### Caso 1

Hace un año, se diagnosticó a una paciente de 49 años adenocarcinoma gástrico y se le practicó gastrectomía total. A los seis meses, se le colocó CVC tipo Arrow para administración de NPT. Durante dos semanas, recibió NPT preparada en una casa comercial externa al hospital. Egresó con el CVC y los cuidados semanales del sitio de inserción se llevaron por parte del Equipo de Terapia Intravenosa (ETI) con base en un protocolo ya establecido.<sup>5-7</sup> La paciente se mantuvo asintomática y, a los dos meses, fue hospitalizada por un cuadro de suboclusión intestinal. A los 9 días de su ingreso, aceptó participar en un estudio de vigilancia de catéteres. Para ello, se tomaron 3 mililitros de sangre a través del catéter que se inocularon en sistema pediátrico BACTEC™ Peds Plus (Becton-Dickinson, Sparks, MD, USA). El cultivo inicial fue positivo para levaduras a las 29 horas, por lo que, con base en el protocolo, se tomaron nuevos cultivos en el siguiente orden: 10 ml de sangre a través de venopunción periférica, 10 ml a través de cada lumen del catéter y una muestra final vía periférica. Todas las muestras se inocularon en el sistema BACTEC™ Plus aerobic F (Becton-Dickinson). El periférico inicial fue negativo, la línea blanca dio positiva a las 142 horas, la línea roja a las 151 horas y el segundo periférico a las 118 horas a un hongo que se identificó como *Acremonium sp.* (Figura 1). No se retiró el CVC ya que los resultados se reportaron durante una cirugía de esófago-yeuno-anastomosis, complicada por laceración del bazo y choque hipovolémico. Ese mismo día se inició fluconazol 400 mg/día. La paciente no tuvo fiebre. A los

6 días se repitieron los cultivos a través del catéter reportándose positivos a las 104 horas al mismo germe. Se retiró el CVC y se cambió el tratamiento por anfotericina B (AMB) 30 mg/día. No se hizo cultivo de la punta del catéter. Se dejó pasar 5 días para tomar nuevos cultivos de sangre que resultaron negativos. La paciente completó una dosis total de 450 mg de AMB. El estudio histopatológico del bazo no mostró formas fúngicas.

### Caso 2

Se colocó un catéter Arrow de dos vías para administración de NPT a un hombre de 45 años con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico. Después de 20 días, el paciente egresó con su catéter. Recibió 4 ciclos de quimioterapia y un mes después del último ciclo, ingresó para una esófago-yeuno-anastomosis programada. Al día siguiente de la cirugía, el paciente cursó con fiebre (38° C). Se tomaron cultivos de sangre que se inocularon en BACTEC™ Plus aerobic F; los cultivos tomados del catéter presentaron crecimiento de un hongo identificado posteriormente como *Acremonium sp.* a las 18 horas y los que se tomaron en vía periférica a las 54 horas. El catéter se retiró al otro día y la punta del mismo dio positiva al mismo hongo. El paciente recibió 80 mg de AMB y egresó con fluconazol 100 mg dos veces al día por 7 días. El paciente falleció 3 meses después por complicaciones de la neoplasia sin evidencia de infección fúngica.

Diez pacientes recibieron NPT preparada por la misma casa comercial durante el periodo de estudio. Sólo encontramos dos casos de infección por *Acremonium sp.* que, en promedio, habían recibido NPT durante 19 días y estado con el CVC 131 días. Los 8 pacientes restantes recibieron NPT durante un promedio de 9.5 días (rango 6 a 15) y con estancia promedio del catéter de 29.7 días (rango 6 a 147). Las características de estos pacientes se muestran en el cuadro I.

No se reportó ningún otro caso de fungemia por *Acremonium sp.* durante los 7 meses del estudio de vigilancia de catéteres (1005 muestras de sangre). Ningún otro cultivo de sangre tomado por otra razón se reportó positivo para este

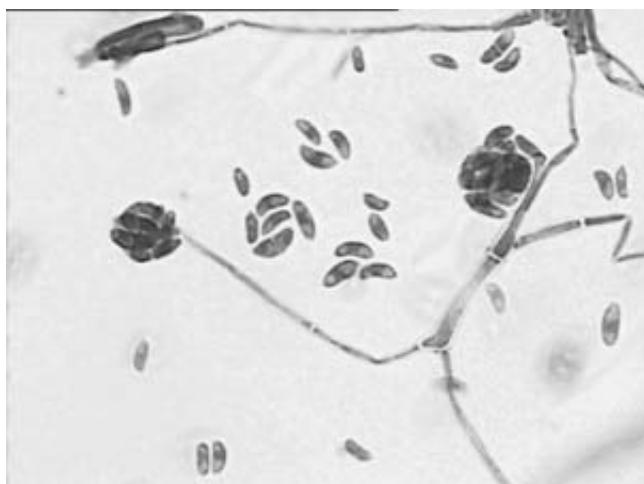


Figura 1. Caso 1. Hifas septadas como conidióforos largos y rectos, agrupados en forma elíptica.

Cuadro I. Características de los pacientes que recibieron NPT\* durante el estudio

No.	Edad/ género (F /M)**	Enfermedad	¿Retiro del CVC CVC al terminar días*** NPT?			Cultivos de sangre (Microorganismo)	Cultivo de punta de catéter	¿Procedimientos invasivos o quirúrgicos?	Días de estancia hospitalaria	Días de NPT	Otros datos importantes
					¿Fiebre?						
1	72/F	Cárcinoma gástrico	13	Sí	No	No se realizó	Negativo	Gastrectomía	14	8	Vivo
2	72/F	Cárcinoma gástrico	11	Sí	Sí	No se realizó	No	No se realizó	13	10	Muerte relacionada con la neoplasia Autopsia sin evidencia de infección
3	21/F	Leucemia. TMO& 5 años antes	8	Sí	Sí	( <i>Candida glabrata</i> )	No	No se realizó	16	8	Muerte relacionada con la neoplasia. <i>C. glabrata</i> aislada en la biopsia hepática post-mortem
4	58/F	Leucemia/ TMO	31	No	Sí	( <i>Escherichia coli</i> )	Negativo	TMO	41	12	Vivo
5	46/M	Cárcinoma rectal	7	No	No	No se realizó	No	Resección baja	17	6	Vivo
6	59/M	Cárcinoma gástrico	6	Sí	Sí	( <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> )****	Negativo	Gastro-yejuno anastomosis	16	6	Muerte 4 meses después relacionada con neoplasia
7	45/F	Cáncer de ovario	147	No	No	No se realizó	Negativo	No	19	12	Vivo
8	37/F	Absceso ovárico	15	15	Sí	Negativo	No	No	18	15	Muerte relacionada a sepsis abdominal
9#	49/F	Cárcinoma gástrico	90	No	Sí	<i>Acremonium</i> sp	No	Remodelación yejunostomía	36	20	Vivo
10##	38/M	Cárcinoma gástrico	172	No	Sí	<i>Acremonium</i> sp	No	Prótesis enteral, biopsia gástrica	21	18	Muerte 3 meses después, secundaria a neoplasia

\*NPT= Nutrición parenteral total; \*\*F= Femenino, M= Masculino; \*\*\* CVC días: tiempo desde la instalación del CVC hasta último día de NPT (días); &TMO: Transplante de médula ósea; \*\*\*\*P. aeruginosa= Pseudomonas aeruginosa; # Caso 1; ## Caso 2.

hongo. Durante el periodo de estudio, se enviaron a cultivo 512 puntas de catéter de las cuales 65 (12.7%) fueron positivas a algún microorganismo y ninguna a *Acremonium sp.*

## Discusión

El género *Acremonium*, formalmente llamado *Cephalosporium*, incluye 100 especies de las cuales la mayoría son contaminantes ambientales y saprófitos del suelo.<sup>1</sup> Son patógenos infrecuentes en humanos.<sup>1-3,8</sup> La mayor parte de los reportes de enfermedad incluyen infecciones crónicas de tejidos blandos en extremidades inferiores (micetomas) por inoculación del germe por herida penetrante en pacientes de zonas tropicales o subtropicales.<sup>1,8</sup> Existen otros sitios de infección que incluyen ojos, colonización de bulas pulmonares e infecciones localmente invasoras como osteomielitis, sinusitis, artritis y peritonitis.<sup>1,8</sup>

Las bacteremias no son frecuentes y se han reportado en pacientes inmunocomprometidos, particularmente en pacientes con neutropenia grave.<sup>8-14</sup> Otros factores de riesgo relacionados incluyen el uso de corticoesteroides, quimioterapia, desnutrición, neoplasias y la presencia de cuerpo extraño como CVC o catéter peritoneal.<sup>8-14</sup>

Aunque no se haya definido el tratamiento del *Acremonium*, es importante retirar el cuerpo extraño.<sup>1,9,10</sup> En los dos casos previamente descritos, los cultivos de sangre no manifestaron infección después del retiro del CVC.

En general, todos los antifúngicos han mostrado baja sensibilidad. Se ha reportado que el AMB ha presentado mayor actividad a pesar de una baja concentración fungicida.<sup>15</sup> Hay alta variabilidad en la sensibilidad a azoles; algunos se reportan con actividad *in vitro* como ketoconazol, voriconazol, miconazol, fluconazol y flucitosina.<sup>1,10,13,14</sup>

Los dos casos que presentamos recibieron NPT administrada a través del CVC durante el mismo mes. Ambos pacientes permanecieron asintomáticos; el catéter se utilizó en forma intermitente para aplicación de quimioterapia y se administró heparina dos veces a la semana mientras se estuvo utilizando. Considerando que este es un factor reconocido de riesgo, es probable que el catéter fuera colonizado durante la administración de NPT sin encontrar ningún otro factor relacionado con la colonización fungica.

Ningún paciente había recibido profilaxis antifúngica. Se puede descartar contaminación a través del catéter ya que se identificó el germe en muestras repetidas así como en la punta del catéter.

El estudio histopatológico del bazo en el primer caso no mostró evidencia de infección fungica diseminada.

La aparición de nuevos patógenos en huéspedes inmunocomprometidos es un problema creciente en la medicina moderna. Los microorganismos considerados saprófitos se han convertido en patógenos emergentes indolentes o invasores en pacientes crónicamente enfermos que se diagnostican en muchas ocasiones durante programas de vigilancia o en estudios postmortem.

Este es el primer reporte de fungemia relacionada a *Acremonium sp.* con CVC cuyo diagnóstico se realizó por serendipia. Sugerimos mantener una estrecha vigilancia en los pacientes con CVC de larga estancia que reciben NPT, realizando cultivos de sangre en forma periódica con el objeto de identificar colonización por microorganismos de baja patogenicidad que clínicamente pudieran pasar inadvertidos.

## Referencias

1. Fincher RM, Fisher JF, Lovell RD, Newman CL, Espinel-Ingroff A, Shadomy HJ. Infection due to the fungus *Acremonium* (*Cephalosporium*). Medicine (Baltimore) 1991;70:398-409.
2. Murray PR, Baron EJ, Pfaffer MA, Tenover FC, Yolkien RH. Manual of clinical microbiology. Washington, D.C., USA: ASM Press; 1999. pp. 1225-1226.
3. Brown NM, Blundell EL, Chown SR, Warnock DW, Hill JA, Slade RR. *Acremonium* infection in a neutropenic patient. J Infect 1992; 25:73-76.
4. Liu K, Howell DN, Perfect JR, Schell W A. Morphologic criteria for the preliminary identification of *Fusarium*, *Paecilomyces*, and *Acremonium* species by histopathology. Am J Clin Pathol 1998;109:45-54.
5. Volkow P. Manual del manejo ambulatorio de la terapia intravenosa para el enfermo con cáncer. Mexico D.F., Mexico: Noriega Editores; 2001.
6. Volkow P, Vázquez C, Téllez O, Aguilar C, Barrera L, Rodríguez E, et al. Polyurethane II catáter as long-indwelling intravenous catheter in patients with cancer. Am J Infect Control 2003;31:392-396.
7. Volkow P, Sánchez-Mejorada G, de la Vega SL, Vázquez C, Téllez O, Báez RM, et al. Experience of an intravenous therapy team at the Instituto Nacional de Cancerología (Mexico) with a long-lasting, low-cost silastic venous catheter. Clin Infect Dis 1994;18:719-725.
8. Schell W A, Perfect JR. Fatal, disseminated *Acremonium* strictum infection in a neutropenic host. J Clin Microbiol 1996;34:1333-1336.
9. Warris A, Wesenberg F, Gaustad P, Verweij PE, Abrahamsen TG. *Acremonium* strictum fungaemia in a paediatric patient with acute leukaemia. Scand J Infect Dis 2000; 32:442-444.
10. Bren A. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998; 17:839-843.
11. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996;9:499-511.
12. Lopes JO, Alves SH, Rosa AC, Silva CB, Sartori JC, Souza CA. *Acremonium* kiliense peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis: report of two cases. Mycopathologia 1995;131:83-85.
13. Roilides E, Bibashi E, Acrítidou E, Trahana M, Gompakis N, Karpouzas JG, et al. *Acremonium* fungemia in two immunocompromised children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:548-550.
14. Nedret Koc A, Erdem F, Patiroglu T. Case report *Acremonium* falciforme fungemia in a patient with acute leukaemia. Mycoses 2002; 45:202-203.
15. Guarro J, Gams W, Pujol I, Gene J. *Acremonium* species: new emerging fungal opportunists- *in vitro* antifungal susceptibilities and review. Clin Infect Dis 1997;25:1222-1229.