

ARTÍCULO ORIGINAL

# INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS DR. COSME ARGERICH. UNIDAD DE ABLACIÓN E IMPLANTE RENAL.

AUTORES:

Maiolo Elena Isabel <sup>1</sup>, Schiavelli Ruben <sup>2</sup>, Laura Lopez Moral <sup>3</sup>, Ajzenszlos Martin <sup>4</sup>, Negrón Ricardo <sup>5</sup>, Santiso Gabriela <sup>6</sup>

1-Infectóloga de la unidad de ablación e implante Hospital Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires/ Jefa de Unidad Hospital de Enfermedades Infecciosas F.J. Muñiz Buenos Aires. 2-Jefe de la Unidad de trasplante renal Dr. Cosme Argerich. 3-Microbióloga Hospital general de Agudos Dr.Cosme Argerich. 5-Unidad de Micología Hospital F. J. Muñiz. 6- Jefa de Unidad de Micología Hospital F. J. Muñiz.

<https://doi.org/10.55634/1.3.1>

## RESUMEN

Las infecciones en pacientes trasplantados renales son una de las principales causas de morbimortalidad en esta población de pacientes. Las infecciones fúngicas son un desafío diagnóstico y requieren un alto índice de sospecha, la elaboración de escores de riesgo son de gran ayuda pero muchas veces exigen la utilización de terapéutica anticipada dadas las dificultades diagnósticas y la elevada mortalidad. En este artículo presentamos la experiencia de nuestro Hospital y casos clínicos ilustrativos que pueden ser un aporte para la comunidad de trasplante.

Las infecciones fúngicas en pacientes receptores de trasplante renal alcanzan aproximadamente un 5 % de todas las infecciones y son una importante causa de morbimortalidad, esta cifra varía de acuerdo a los regímenes de inmunosupresión utilizados, al área geográfica, al momento de aparición de la infección y a factores epidemiológicos.<sup>1-2</sup>

Los agentes inmunosupresores tienen efectos sobre el impacto de las infecciones en esta población y la historia personal de cada paciente determina los factores de riesgo adicionales, especialmente si presenta múltiples rechazos que requieren mayores dosis de inmunosupresión. Las micosis profundas y las micosis localmente invasoras son un importante problema en enfermos trasplantados y tienen una elevada morbimortalidad que varía según las series reportadas y llega, en algunas series, hasta 63% de mortalidad, hecho que depende de factores de riesgo adicionales, como lo son las comorbilidades, rechazo crónico y la reactivación de virus inmunomoduladores.<sup>1-4</sup> En los pacientes trasplantados se utilizan múltiples agentes inmunosupresores para prevenir el rechazo y profilaxis ante múltiples agentes microbianos con la consiguiente aparición de efectos adversos e interacciones, así como resistencia a los antimicrobianos utilizados.<sup>3-5</sup>

Como es sabido, las infecciones en trasplante dependen del estado neto de inmunosupresión y de la exposición epidemiológica. El estado neto de inmunosupresión es el interjuego de múltiples factores como dosis y tipo de inmunosupresión, la presencia de rechazo agudo y crónico, el estado nutricional, la enfermedad de base como por ejemplo diabetes o afecciones autoinmunes que ya reciben inmunosupresión previa, y la presencia de infección por virus inmunomoduladores tales como los pertenecientes al grupo de Herpes virus, que debido a la latencia de grado variable reactivan frecuentemente y provocan una mayor inmunodepresión, tal como ocurre con Citomegalovirus luego del primer mes posterior al trasplante favorecen la aparición de infecciones oportunistas en general. La cronología de aparición de infecciones en trasplante permite inferir el agente etiológico y en el caso de infecciones fúngicas, excepto por *Candida* y *Aspergillus*, se observan después del sexto mes post-trasplante excepto que exista un riesgo epidemiológico extraordinario.<sup>5-6</sup>

La incidencia de infecciones fúngicas en trasplante de órganos sólidos es en intestino delgado 11,6 %, en pulmón 8,6%, en hígado 4,7%, en corazón 4,0%, en páncreas 3,4% y en riñón 1,3%. La prevalencia de infecciones fúngicas en

TOS de 5 a 50% es bastante similar en trasplante cardíaco y algo mayor en trasplante hepático. En ambos grupos el 80% de las infecciones fúngicas invasoras son producidas por *Candida* y *Aspergillus*. Los hongos miceliales no *Aspergillus* son agentes causales en aproximadamente un 37%, con una mortalidad de 43%; pueden ser hongos dematiáceos u hongos hialinos como *Fusarium* spp. o *Scedosporium* spp. La mortalidad debida a las infecciones invasoras por hongos miceliales es de 43% comparada con 7% en las infecciones de piel y partes blandas<sup>6-8</sup>. Las infecciones fúngicas pueden ser primarias o la reactivación de infección latente.<sup>8</sup> Uno de los principales problemas en el diagnóstico es, la disminución de la respuesta inflamatoria en pacientes inmunodeprimidos y es frecuente la presencia de enfermedad invasora sin fungemia detectable. Los potenciales agentes etiológicos en estos individuos son múltiples, los procesos pulmonares pueden evolucionar rápidamente y convertirse en una emergencia médica, especialmente los casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp. y *Cryptococcus neoformans* y en menor grado *Nocardia asteroides*, La disminución de la respuesta inflamatoria disminuye las manifestaciones clínicas y es frecuente que los hallazgos radiológicos no sean evidentes, y la utilización de tomografía axial computarizada es mandatoria. La fiebre está ausente en el 40 % de las infecciones fúngicas y, por lo general, en el momento de la presentación clínica ya son enfermedades diseminadas.

En la Unidad de trasplante renal del Hospital General de agudos Dr. Cosme Argerich, de la Ciudad Autónoma de

Buenos Aires, Argentina, se realizaron 1226 trasplantes con 61 episodios de infecciones fúngicas: (Micosis profundas, diseminadas y localmente invasoras) 30 hombres, 30 mujeres (con edades entre 19 y 69 años, media de 41,8 años y 1 episodio de confección por dos agentes diferentes (ver gráfico 1) con una incidencia del 5,1%. El 85% fueron episodios de micosis profundas y el 13% micosis localmente invasoras.

Se excluyeron de esta revisión las micosis superficiales. Los agentes etiológicos fueron en orden de frecuencia, *Cryptococcus neoformans* 36%, *Histoplasma capsulatum* 28%, *Aspergillus* spp. 11,5%, *Candida* spp. 10%, *Purpureocillium lilacinum* 6,6%, y otros agentes (6,6%) como *Trichophyton rubrum*, que produjo un absceso en una paciente trasplantada y otro paciente con confección por hongos dematiáceos y mucorales y un tercer paciente con infección por *Trichoderma longibrachiatum* (ver gráfico 2). La mayoría de las las infecciones fúngicas diseminadas y localmente invasoras fue el 87% después de los 80 días postrasplante, los agentes causantes de infecciones tempranas (desde el primer hasta el sexto mes) fueron *Candida* y *Aspergillus*, como se observa frecuentemente en este período y se asociaron a factores de riesgo adicionales, como neutropenia, sepsis por microorganismos resistentes y uso de antibióticos prolongado.

La mortalidad global fue del 29%, y en el grupo de los pacientes fallecidos fue, según los agentes etiológicos, 80% por *Histoplasma capsulatum*, 16% *Cryptococcus* 4% *Candida* y *Aspergillus*, la mortalidad atribuible a la infección fúngica fue relativamente baja (19%) y se relacionó con factores de riesgo adicionales y presencia de comorbilidades, hepatopatía crónica grave por virus B y C, rechazo agudo y crónico, pancreatitis aguda, sepsis y diabetes. En la literatura, la mortalidad asociada con la infección fúngica varía de 20 a 100%, variación probablemente relacionada con el agente etiológico, la demora en el diagnóstico, las comorbilidades y el grado de inmunosupresión del huésped y como factores de riesgo adicionales, se reconocen: la presencia y reactivación de virus inmunomoduladores, infecciones tempranas y la infección fúngica diseminada.

### CRIPTOCOCOSIS

Criptococosis es una grave infección fúngica que afecta primariamente pacientes inmunocoprometidos con deterioro de la inmunidad mediada por células, se asocia con elevada mortalidad y es la tercera causa de infecciones fúngicas en esta población de pacientes. *Cryptococcus neoformans* es un hongo ambiental, que posee factores de virulencia como la cápsula de polisacáridos, entre otros, que inhibe la fagocitosis.<sup>9-10</sup> Los pacientes

Agente	< 30 días	30-180 días	> 180 días
C. neoformans	-	-	22
H. capsulatum	-	-	17
Candida	2	3	1
Purpureocillium spp.	-	-	4
Aspergillus	2	-	5
Hialohifomicetes	-	-	1
Mucor sp.	-	-	1*
Hongos dematiáceos	-	-	1*
T. rubrum	-	-	1
T. longibrachiatum	-	-	1

trasplantados presentan alteraciones en la inmunidad mediadas por células, la infección pulmonar inicial (habitualmente no diagnosticada) origina la diseminación de la enfermedad, la meningitis es la principal manifestación clínica (50 %) y se presenta habitualmente con fiebre y cefalea, con mínima reacción inflamatoria del LCR, por lo que no es frecuente que el paciente presente signos de irritación meníngea, las características del líquido cefalorraquídeo revelan mínima reacción inflamatoria con células con predominio linfocitario, mínima proteinorraquia y por lo general sin alteraciones de la glucosa, y la presencia de abundantes levaduras capsuladas características.<sup>10-11</sup> La sensibilidad del cultivo del líquido cefalorraquídeo es de 100% y del 85%, la detección de antígeno polisacárido; antigenorraquia es de valor pronóstico y junto con la antigenemia apoyan el diagnóstico. Los pacientes trasplantados exhiben una importante frecuencia de lesiones cutáneas, los inmunosupresores que se utilizan frecuentemente son del tipo anticalcineurínicos, tacrolimus y ciclosporina A, este último es un macrólido natural con actividad antifúngica, es tóxico para *Cryptococcus neoformans* in vitro (por inhibición de la calcineurina) y tiene la capacidad de suprimir el crecimiento del hongo a 37°C pero no a 24°C. Esta inhibición temperatura dependiente, podía prevenir la infección en el sistema nervioso central con la potencialidad de afectar sitios expuestos y de menor temperatura como piel y partes blandas. La mortalidad en esta población es elevada, 20 a 35 %, en comparación con pacientes VIH positivos, (14,3 %) probablemente debido a la elevada frecuencia de compromiso del sistema nervioso central, diseminación de la enfermedad, retraso en el diagnóstico y por el menor índice de

sospecha debido a la baja frecuencia de la infección. El tratamiento de meningitis criptococcica consiste en el régimen de inducción con anfotericina liposomal (3-4 mg/Kg/día intravenosa mas flucitosina 100 mg Kg/día dividido en 4 dosis por vía oral, por 14 días, en países como Argentina donde no hay disponibilidad de flucitosina se utiliza fluconazol en dosis de 800 mg IV y VO, en ambos casos se continua con fluconazol 400-800 mg por vía oral durante 6 a 12 meses.<sup>12</sup>

**Caso 1: (Fig 1)** paciente trasplantado renal, de 6 años de evolución previo a la admisión, con antecedentes de nefropatía hipertensiva, múltiples rechazos, el ultimo fue tratado con dosis altas de corticoides 6 meses antes de la admisión, quedó con deterioro permanente de la función renal y rechazo crónico. Tenía antecedentes de insuficiencia arterial y venosa de ambos miembros inferiores. Consultó unos meses antes por úlceras en miembro inferiores interpretadas como de origen vascular mixto dados los antecedentes del paciente. Por la persistencia de lesiones que empeoraban rápidamente se realizó una escarificación de las úlceras y se confirmó con el examen directo, (Fig 2-3-4) la presencia de levaduras compatibles con *Cryptococcus* spp. Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro, de tórax y abdomen, que no revelaron lesiones, excepto leve hepatomegalia homogénea. El examen físico-químico del líquido cefalorraquídeo fue normal y el cultivo fue negativo así como los hemocultivos. La antigenemia por aglutinación de partículas de látex fue positiva con títulos de 1/10000, el paciente falleció meses después con diagnóstico de sepsis por bacilos gramnegativos.



Fig 1. Lesiones ulceradas en miembro inferior

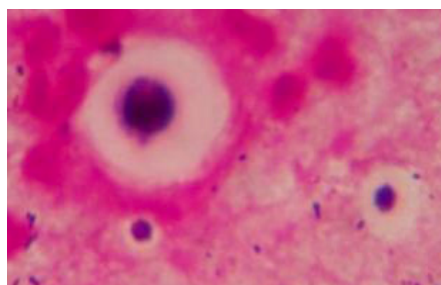


Fig 2: tincion de Giemsa.

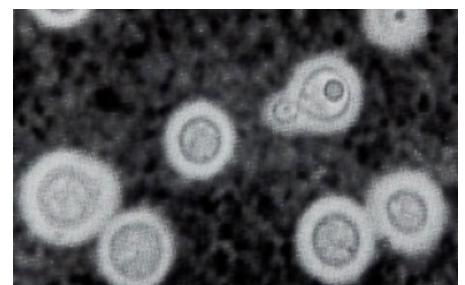


Fig 3: tinta China.

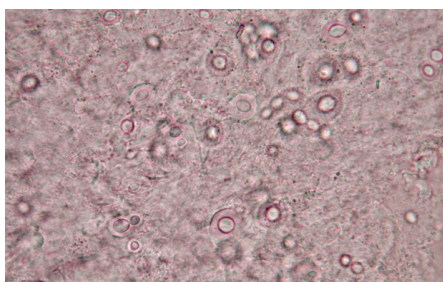


Fig 4: examen de Fresco.



Fig 5. Lesiones en región de la muñeca derecha. Caso 2.



Fig 6. Lesión nodular en la cara lateral de la pierna. Caso 3.

**Caso 2: (Fig. 5)** Sexo masculino, trasplantado renal, con donante cadavérico, fumador, trabajaba en el procesamiento de desechos, sin antecedentes recientes de rechazo, tratado por tuberculosis un año antes, con diagnóstico por biopsia de rechazo crónico y hepatopatía crónica por virus C. Refería un traumatismo contuso un mes antes de la aparición de la lesión en la muñeca derecha, las lesiones de aspecto eritematoso violáceo, sin flogosis, no supurativas indoloras. Se evidenció la presencia de levaduras compatibles con *Cryptococcus* spp. en material extraído para citodiagnóstico que se confirmó con el cultivo. También se descartó en este paciente el compromiso del sistema nervioso central con la negatividad de los cultivos de líquido cefalorraquídeo y hemocultivos que fueron negativos. Antigenemia de 1/5000. Scan completo con TAC no reveló lesiones.

**Caso 3: (Fig. 6)** Trasplantado renal, con donante cadavérico, antecedentes de insuficiencia renal secundaria a uropatía obstructiva e insuficiencia venosa crónica de miembros inferiores. Buena función renal sin antecedentes de rechazo agudo ni crónico. Presentó dolor localizado en cara anterior de la pierna izquierda. De aspecto nodular levemente indurado, que presentó reblandecimiento y drenó material purulento. Examen directo positivo con la presencia de levaduras y cultivo positivo para *Cryptococcus neoformans*. No presentó compromiso del sistema nervioso central, pulmonar ni otros parénquimas los hemocultivos fueron negativos y la antigenemia fue positiva con título 1/5000. Presentó buena evolución.

Estos tres casos de infección oportunista por *Cryptococcus neoformans*, con compromiso cutáneo sin compromiso sistémico, se deben probablemente a la preexistencia de sitios de menor resistencia como la insuficiencia vascular arterial y venosa o los traumatismos en pacientes inmunodeprimidos. La inmunosupresión utilizada en los tres casos fueron anticalcineurínicos como ciclosporina y tacrolimus. La ciclosporina A se une a un receptor intracelular (ciclofilina) y forma un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina participa en el control de la transcripción de ácido ribonucleico (ARN) para la síntesis de citocinas pro-inflamatorias (IL-2, IFN-gamma, IL-4- IL-5 y TNF- $\beta$ ), inhibe la proliferación de células T y evita la expansión clonal de las células T cooperadoras y citotóxicas sin afectación de los linfocitos T supresores. Tacrolimus es un macrólido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear también la actividad fosfatasa de la calcineurina. Estos inmunosupresores exhiben además, sinergia con otros agentes

antifúngicos in vitro, y podrían prevenir en algún grado el compromiso del sistema nervioso central, que es la manifestación mas frecuente de esta micosis.

## HISTOPLASMOSIS

*Histoplasma capsulatum* es un hongo dimorfo la fase micelial se encuentra en el ambiente y presenta su formas infectantes, macroconidias y microconidias<sup>13</sup> que al ser inhaladas alcanzan los bronquiolos terminales donde se transforman en levaduras en el interior de los macrófagos. En pacientes inmunodeprimidos, la infección suele deberse a reactivación si bien la formas de primoinfección o de reinfección pueden ser posibles. La reactivación de la infección en pacientes trasplantados que residen en área endémica, se produce a través de histoplasmas que persisten latentes en ganglios mediastinales y se diseminan por vía linfohemática,<sup>14-15</sup> La mayoría de las formas son diseminadas y comprometen múltiples parénquimas: pulmón, hígado, bazo, médula ósea y piel. El control de la progresión de la enfermedad depende de la inmunidad mediada por células, donde juegan un papel fundamental interferón gamma, la integridad de los macrófagos y la producción de linfocitos T CD4. La producción de citoquinas pro-inflamatorias (Interleuquinas, factor de necrosis tumoral) y los macrófagos infectados que promueven la formación de granulomas, esta respuesta inmune se ve deteriorada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor y glucocorticoides<sup>15</sup>.

Las formas diseminadas graves son frecuentes en pacientes VIH positivos con recuento de CD4 menores a 50 células/ml y en pacientes trasplantados, la evolución es de 3 a 4 semanas con síntomas generales como fiebre, astenia, pérdida de peso y menos frecuentemente compromiso gastrointestinal. El compromiso cutáneo es muy frecuente en América latina pero a diferencia de las lesiones maculopapulares, nodulares o úlceras que se observan frecuentemente en pacientes VIH positivos, en esta población, se presenta como paniculitis. El compromiso cutáneo en nuestra población, (90%), a diferencia de la literatura mundial, se debe a las características de los clados que circulan en Argentina, y la presentación clínica como paniculitis extensa con tendencia al reblandecimiento y a la exulceración, es característica y se debe a la utilización de corticoides como parte del tratamiento.<sup>17-18</sup>

Las formas diseminadas presentan, linfadenopatías, fungemia, compromiso de médula ósea y del sistema reticuloendotelial y extensión a múltiples parénquimas. Los hallazgos de laboratorio son; pancitopenia, leve elevación de las transaminasas, LDH elevada. Por infiltración hepática y esplénica la fungemia determina los infiltrados pulmonares de tipo miliar. Si bien no es frecuente han sido reportados casos de nefritis intersticial y compro-

miso suprarrenal. Las formas diseminadas progresivas tienen elevada mortalidad y es frecuente la presentación como síndrome hemofagocítico, caracterizado por fallo multiorgánico, insuficiencia hepática, encefalopatía, pancitopenia, coagulación intravascular diseminada y manifestaciones clínicas de shock séptico.<sup>17-19</sup>

La necesidad de rápido diagnóstico en pacientes inmunodeprimidos para bajar los índices de mortalidad requiere agilizar el mismo con la detección de antígenos de *Histoplasma capsulatum* en orina.<sup>20-21</sup> El estándar oro es el cultivo de especímenes clínicos pero estos requieren para el desarrollo 2 a 4 semanas con un máximo de 8 semanas revelando en los medios de Sabouraud o agar dextrosa colonias ligeramente algodonosas blanco amarronadas con un reverso amarillento a 25°C, y la presencia de macroconidias y microconidias. A 37°C se produce la transformación de la fase saprofitica a la fase levaduriforme. La positividad de los hemocultivos (sensibilizados por la técnica de lisis-centrifugación) y de los cultivos de médula ósea en las formas diseminadas es de 74-80%. En tanto que los cultivos de especímenes pulmonares es de 67 a 70%.

El citodiagnóstico y la histopatología son herramientas muy útiles que permiten un rápido diagnóstico de lesiones cutáneo mucosas, los exámenes directos revelan la presencia de elementos levaduriformes ovoides con la característica tinción polar compatibles con *Histoplasma capsulatum* y la presencia de granulomas mas o menos laxos dependiendo del estatus inmune del paciente. Los test serológicos como fijación de complemento, inmunodifusión y enzimoimmunoensayo, no son de gran ayuda en las formas diseminadas ya que no se detectan antes de las 4 a 8 semanas de la infección y la sensibilidad y especificidad son bajas en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos. El enzimoimmunoensayo (EIA) detecta anticuerpos IgG e IgM y utilizado junto con la detección de antígenos aumenta considerablemente la sensibilidad. Las técnicas de detección de antígeno polisacárido circulante de *Histoplasma capsulatum*, por EIA tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad de 90% y se utiliza habitualmente en muestras de suero u orina, lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo. Son técnicas rápidas no invasoras sensibles y específicas en pacientes inmunodeprimidos y detectan mas del 90% de las formas diseminadas. El aclaramiento sérico del antígeno polisacárido se utiliza como una herramienta útil para monitoreo de la respuesta clínica. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se usa en muestras de suero, orina y tejidos aunque todavía requiere estandarización. El tratamiento depende de la gravedad en el momento del diagnóstico, la extensión, diseminación de la enfermedad, del grado de inmunodepresión y de la forma clínica.<sup>23</sup> Los agentes utilizados son los azólicos, itraconazol voriconazol

y posaconazol, drogas fungicidas, actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol, que forma parte de la membrana del hongo y los polienos como anfotericina liposomal que produce ruptura de la membrana y apoptosis al formar complejos con ergosterol. Anfotericina liposomal se utiliza de preferencia en pacientes trasplantados renales por ser mucho menos nefrotóxica en comparación con anfotericina desoxicolato y según algunas series mejora de manera sensible el pronóstico la utilización de esta preparación. Las formas diseminadas requieren de rápida instauración de un tratamiento fungicida con anfotericina liposomal de inicio y en cuanto la clínica del paciente mejora, se continúa con azólicos que debe recibir por 12 meses en todas las presentaciones clínicas de pacientes trasplantados. En los casos excepcionales en que la presentación clínica es predominantemente cutáneo mucosa se puede iniciar el tratamiento con itraconazol por vía oral, en dosis de 400 mg por día, con estrecha vigilancia ante cualquier variación en las condiciones clínicas del paciente, ya que en nuestra experiencia a pesar del buen estado general del paciente conceptualmente son formas diseminadas y mejora el pronóstico la utilización de anfotericina de inicio y el cambio a los azólicos si el paciente continúa estable.

**Caso 1:** 29 años de edad, sexo masculino, trabajador rural, insuficiencia renal crónica de causa desconocida, por lo que recibió un trasplante de riñón cadavérico 5 años antes de su admisión. Ingresó por fiebre, deterioro del estado general, pérdida de peso y la aparición de nódulos en el dorso del pie derecho, la rodilla del mismo lado, el tronco y el párpado superior.

*Tratamiento inmunosupresor:* prednisona en dosis decrecientes, ciclofosfamida y azatioprina. Presentó seis meses antes de su internación, reactivación de infección por Citomegalovirus. Desnutrido, con edemas, panículo adiposo disminuido, dermatitis escamosa y onicodistrofias asociadas con carencias vitamínicas, facies cushingoide, abdomen globuloso y estrías atróficas en ambos flancos. En el dorso del pie derecho se observaron 3 nódulos de 3 a 4 cm de diámetro, de consistencia firme, adheridos a planos superficiales, cubiertos por piel rojo-violácea y fríos (**Fig. 7**). En la rodilla derecha úlcera de 10 cm de diámetro, de bordes netos, fondo de aspecto granulomatoso, rojizo, escasamente cubierto por secreción amarillenta y fibrina. (**Fig 8**) hepatomegalia y esplenomegalia homogéneas por ecografía. Tac de tórax: sin lesiones Eritrosedimentación 120 mm en la primera hora; hematocrito 30%; hematíes  $4,2 \times 10^6/\mu\text{l}$ ; hemoglobina 9 g/dl; leucocitos 2.700/ $\mu\text{l}$ ; neutrófilos 83%; eosinófilos 3%; basófilos 0%; linfocitos 8%; monocitos 6%; plaquetas 79.000/ $\mu\text{l}$ ; glucemia 120 mg/dl; uremia 160 mg/dl; crea-



Fig 7: nódulos cutáneos del dorso del pie derecho.



Fig. 8: úlcera de la rodilla derecha, de fondo rojo y granulomatoso.



Fig. 9: lesiones nodulares en muslos.

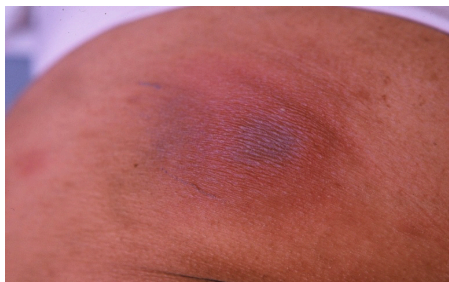


Fig. 10: lesion abscedada en glúteo.



Fig. 11: lesión exulcerada en codo.



Fig. 12: compromiso miliar/ hematógeno.

tininemia 4,1 mg/dl; colesterolemia total 176 mg/dl; proteínas totales 5,6 g/dl; albúmina 1,7 g/dl; globulinas 3,9 g/dl; gammaglobulinas 2,1 g/dl (hipergammaglobulinemia policlonal); tiempo de protrombina 58%; bilirrubina total 1 mg/dl; bilirrubina directa 0,3 mg/dl; transaminasa glutamicooxalacética 78 U/ml; transaminasa glutamicopirúvica 106 U/ml; fosfatasa alcalina 528 U/ml.

Diagnóstico de histoplasmosis, examen directo con presencia de lavaduras compatibles con *Histoplasma*, cultivo de material de escarificación *Histoplasma capsulatum*

**Caso 2:** mujer de 49 años con antecedentes de trasplante renal por problema urológico obstructivo, 10 años antes de la admisión. Antecedentes de múltiples tratamientos por rechazo, y confirmación por biopsia renal de rechazo crónico. Inmunosupresión: prednisona 4 mg, azatioprina y ciclosporina. Lesiones en cara anterior de ambos muslos de aspecto nodular, induradas, eritemato-violáceas, levemente dolorosas de 2 a 3 cm de diámetro (Fig. 9). y otra en el glúteo derecho de 7 cm de extensión eritematoso violácea con reblandecimiento central y contenido purulento. (Fig. 10). Sin afectación pulmonar, hepatosplenomegalia, compromiso de las tres series: anemia, leucopenia y plaquetopenia, albúmina sérica de 2 g/dl. Se realizó la punción aspirativa de la lesión glútea: diagnóstico de histoplasmosis por examen directo con la tinción de giemsa, levaduras compatibles y diagnóstico de histoplasmosis confirmado por los cultivos de material obtenido, además de la positividad de los hemocultivos por lisis-centrifugación. Antes del año de completar el tratamiento se diagnosticó un cáncer de mama.

**Caso 3:** mujer de 51 años con antecedentes de trasplante renal, insuficiencia renal por nefropatía lúpica trasplante renal con donante cadavérico 4 años previos a la admisión, ingresó en mal estado general desnutrición grave, anemia, plaquetopenia leucopenia, lesión en cara externa del codo derecho, de 4 cm de diámetro, exulcerada, de aspecto granulomatoso cubierta por secreción serofibrinosa (Fig. 11). Deterioro del nivel de conciencia Glasgow de 13 en 15, con mínima pleocitosis 50 células a predominio linfocitario en líquido cefalorraquídeo, hiperproteinorraquia leve 50 g/dl con glucorraquia normal. Compromiso miliar en la radiografía de tórax por diseminación hematógena (Fig. 12) Se confirmó el diagnóstico de histoplasmosis por escarificación de la lesión del codo y tinción con Giemsa, los hemocultivos por lisis-centrifugaron fueron positivos, a pesar de las manifestaciones clínicas y el deterioro del nivel de conciencia no se obtuvo desarrollo en el líquido cefalorraquídeo.

**Caso 4:** mujer de 42 años trasplantada renal con donante cadavérico, presentó lesión eritematosa indolora de aspecto ligeramente flogótico en mano izquierda, que comprometía principalmente la palma de la mano y dedos, de aspecto violáceo induradas y edematizadas (Fig. 13). que no respondieron al tratamiento antibiótico convencional instituido, motivo por el cual se realizó la biopsia cutánea, se confirmó el diagnóstico por examen directo de material obtenido por punción, con la tinción de Giemsa (Fig. 14) y el cultivo positivo para *Histoplasma capsulatum* de la biopsia cutánea (Fig. 15). La paciente no presentó evidencias de diseminación de la infección. Respondió favorablemente al tratamiento con azólicos.



Fig. 13: lesión eritemato-violácea en la mano derecha.

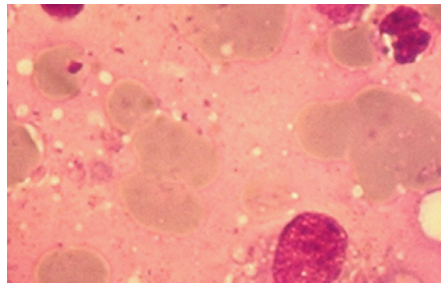


Fig. 14: tinción de Giemsa.

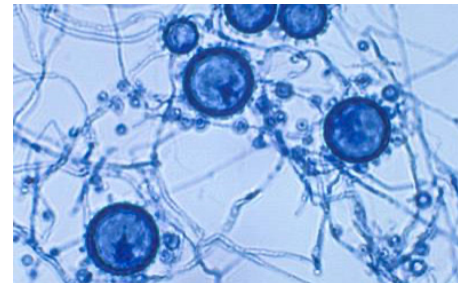


Fig. 15: preparado por disociación de un cultivo donde se observan macroconidios rugosos y microconidios.



Fig. 16: lesiones de aspecto granulomatoso en fauces.

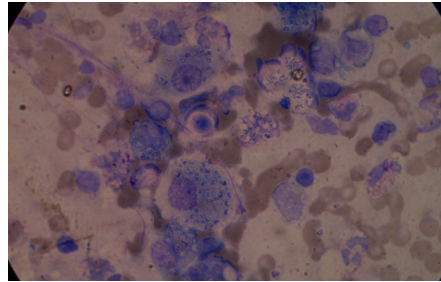


Fig. 17: Levaduras intracelulares en una muestra de biopsia, coloración de Giemsa.

**Caso 5.** Paciente de sexo masculino de 28 años con antecedentes de trasplante renal con donante cadavérico de 2 años de evolución, insuficiencia renal secundaria a glomerulonefritis rápidamente evolutiva. Comenzó meses antes con faringitis sin evidencia de placas bacterianas y lesiones de aspecto granulomatoso y en algunas zonas vesicular en fauces, fue tratado con amoxicilina-clavulánico que se discontinuó al obtener el hisopado de fauces negativo para *Streptococcus* beta hemolítico. Empeoraron los síntomas y al poco tiempo comenzó con molestias en las fosas nasales, picazón, formación de pequeñas costras y congestión nasal (**Fig. 16**), de curso siempre afebril. Se realizó una TAC de senos maxilares y macizo facial donde se observó la perforación de la porción cartilaginosa del septum nasal y lesiones polipóideas de aspecto granulomatoso, se realizó la escarificación de las lesiones de fosas nasales, y la resección casi total de dichas lesiones además de la biopsia de la úvula por otorrinolaringología. El informe de anatomía patológica reveló fragmentos de mucosa parcialmente revestidos por epitelio escamoso, en sectores ulcerado, y por debajo del mismo la presencia de granulomas con extensas áreas de necrosis central, rodeada por una empalizada de histiocitos epitelioides con algunas células gigantes y regular infiltrado linfocitario, con la presencia a nivel intracelular de levaduras de pequeño tamaño redondeadas u ovoides con halo refringente compatibles con *Histoplasma* spp. (**Fig. 17**). Se confirmó la posibilidad de todas las muestras de tejidos y de los hemocultivos por lisis-centrifugación. El estado general del paciente fue siempre bueno y no presentó compromiso medular ni pulmonar. Evolucionó favorablemente. La presentación con compromiso cutáneo

mucoso con granulomas compactos como se observa en la forma diseminada crónica del paciente inmunocompetente, (a pesar de la positividad de los hemocultivos en este caso), no es una presentación frecuente en pacientes trasplantados.

La incidencia de histoplasmosis en pacientes trasplantados renales, como mencionamos anteriormente es baja, menos del 0,5% y la mortalidad cercana al 10%. Mas raro aun es el compromiso de la mucosa nasal y laringe en esta población. Se han reportado 4 casos en la literatura, 3 pacientes trasplantados renales y un trasplante hepático. En estos casos menos el último paciente, la infección se presentó luego de 4 años post-trasplante. La fiebre fue un evento poco común y 3 de ellos presentaron evidencias de diseminación, compromiso pulmonar y/o hemocultivos positivos a pesar de las manifestaciones defensivas del cuadro clínico. Es un diagnóstico poco común en trasplante renal, y requiere un elevado índice de sospecha.<sup>22</sup>

### ASPERGILOSIS

Las infecciones invasoras por *Aspergillus*, son relativamente infrecuentes, (menor al 10 % dependiendo del órgano trasplantado) en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos, y se asocian con elevada tasa de mortalidad y pérdida del injerto.<sup>1-3</sup>

La incidencia es en trasplante cardíaco del 3 al 27%, con una mortalidad de 36 a 67%, en trasplante renal, del 1,2 a 4%, con una mortalidad de 4 a 25%, trasplante hepático la incidencia es de 1 a 4,7% con una mortalidad de 83 a 88% y en trasplante de pulmón: de 8,3 a 23,3% y la mortalidad de 4,2%.

Teniendo en cuenta las devastadoras consecuencias de aspergilosis invasora en algunos tipos de trasplante como pulmonar, algunos centros consideran la utilización de profilaxis, aún controvertida especialmente si tenemos en cuenta las múltiples interacciones entre azoles y algunos inmunosupresores, además de la probable selección de patógenos fúngicos resistentes particularmente *Candida spp.* y otros hongos filamentosos. La aspergilosis invasora en trasplante de órganos sólidos, reconoce factores de riesgo adicionales<sup>13</sup>, en trasplante pulmonar: reactivación y/o infección por Citomegalovirus, hemodiálisis post-trasplante, antecedentes aspergilosis pulmonar invasora (API) previa al menos 2 meses previo al diagnóstico actual, ventilación mecánica, utilización de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

**En trasplante renal:** infecciones de la corriente sanguínea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, recuperación de la función renal tardía en el post-trasplante inmediato y/o deterioro de la función renal, largo período de hemodiálisis previo al trasplante, desnutrición calórico proteica, corticoides en altas dosis, infección grave por virus inmunomoduladores y otras infecciones oportunistas, en trasplante hepático, MELD score, reintervención quirúrgica, reactivación de infección por Citomegalovirus, fallo renal, hemodiálisis, re-trasplante, o trasplante en caso de fallo hepático fulminante y en caso de trasplante pulmonar es muy importante la colonización previa con *Aspergillus spp.*, isquemia temprana de la vía aérea, reactivación de Citomegalovirus y rechazo. El diagnóstico incluye las tinciones de materiales de biopsia o de lavado broncoalveolar con metenamina plata de Gomori o coloración de PAS una sensibilidad del 20 al 70 % según el espécimen obtenido y el inóculo y la detección de galactomananos por EIA, las muestras sanguíneas tienen menor sensibilidad que material obtenido por lavado broncoalveolar que oscila entre 67 y 100%. La reacción de polimerasa en cadena, PCR, aun requiere de mayor estandarización.

En todos los casos la fuerte sospecha clínica y la evaluación de los factores de riesgo adicionales son herramientas fundamentales que mejoran sensiblemente el pronóstico y posibilitan instituir la terapéutica anticipada, modalidad que se empleó inicialmente en pacientes trasplantados, son dosis tratamiento ante la mínima evidencia clínica, con la evidencia de laboratorio y basados en escores de riesgo. Todos los escores que se utilizan en el diagnóstico se basan en la medición del riesgo y la en dosis terapéuticas de laboratorio, en este caso la detección de galactomananos, siempre en el contexto de neutropenia. La positividad de los mismos, es evidencia de angionvasión: evento tardío y de elevada mortalidad.

<sup>25-26</sup> .La identificación de los patógenos fúngicos es muy importante por la emergencia de cepas intrínsecamente resistentes a los azoles de *Aspergillus fumigatus* debido a mutaciones, y de otras especies del *Aspergillus fumigatus* complex; que incluye *A. lentulus*, *A. viridinutans* y *A. calidouustus*, este último, intrínsecamente resistente a los azoles y es un emergente cuando se utiliza profilaxis antifúngica. Por último la presencia de *Apergillus terreus*, intrínsecamente residente a anfotericina.<sup>60</sup> En este sentido la utilización de PCR y otras técnicas de biología proteómica como MALDI-TOF, son de gran ayuda para decidir la mejor opción terapéutica. Otras técnica como inmunocromatografía por flujo lateral junto con la PCR cuantitativa son herramientas promisorias en esta población de pacientes.<sup>4-24-25</sup>

**Tratamiento:** voriconazol es la primera opción en el tratamiento de infecciones invasoras por *Aspergillus* a pesar de las múltiples interacciones con los inmunosupresores de uso habitual como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus y sus principales efectos adversos como hepatotoxicidad, trastornos neurológicos y psiquiátricos, mucho menos frecuentemente observados con isavuconazol. Anfotericina liposomal es la segunda opción en el tratamiento de esta afección. La utilización de equinocandinas aún esta en estudio y no aporta datos convincentes.<sup>27-28</sup>

## CANDIDIASIS

Es la infección fúngica invasora más frecuente en población de pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos con una incidencia acumulativa de 1,9 % ocurre en general durante los primeros 3 meses post-trasplante<sup>30-31</sup> excepto en períodos alejados en los que reaparecen los factores de riesgo, como infecciones de la corriente sanguínea presión de selección antibiótica, infecciones intra-abdominales e infecciones del tracto urinario. *Candida albicans* es el microorganismo aislado en el 50 % de los casos, *Candida krusei* y *Candida guilliermondii* son menos frecuentes en trasplantados de órganos sólidos, los factores de riesgo para enfermedad invasora por *Candida* son la edad, antibiotioterapia de amplio espectro y prolongada, presencia de catéteres venosos centrales, sonda vesical por tiempo prolongado, nutrición parenteral, diabetes, requerimiento de diálisis post-trasplante, correcciones quirúrgicas e infecciones relacionadas con procedimientos urológicos como fístulas, linfocele, colocación de catéteres ureterales por períodos prolongados, infección y/o reactivación reciente de Citomegalovirus y lenta recuperación de función renal post-trasplante, la colonización o la infección por contaminación del líquido de preservación en que se transporta el órgano antes del trasplante, puede tener consecuencias catastróficas



como dehiscencia de suturas, aneurisma micóticos y pérdida del injerto con elevada mortalidad.<sup>29</sup> El diagnóstico de infección invasora por *Candida* se basa en el aislamiento del microorganismo de sitios estériles. La sensibilidad de los hemocultivos es cercana al 70 % pero no es diagnóstico de invasión, pero en pacientes con enfermedad invasora probada la utilización de 1-3 beta D glucano aumenta la sensibilidad y especificidad al 70 y 87 % respectivamente. La posibilidad de los hemocultivos más la detección de 1-3 beta D glucano aumenta mucho la sensibilidad del diagnóstico hasta 98 %. La identificación de especies es crítica para decidir el tratamiento y tiene valor predictivo en el pronóstico. La identificación del tubo germinal es un método rápido para identificar *Candida albicans* y *C. dubliniensis*, la técnica de hibridación in situ Peptide nucleic acid fluorescent hybridization asnas (PNA-FISH) permite identificar *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei* en hemocultivos. El agar cromogénico es muy útil y rápidamente distingue presuntivamente la presencia de *Candida albicans*, *C. tropicalis* y *Candida krusei* a través de la producción de distintos pigmentos.<sup>21</sup> La sensibilidad frente a antifúngicos se puede predecir según la especie y la epidemiología local. La resistencia a fluconazol en *Candida albicans* es menor al 1% en cambio *C. krusei* y *C. glabrata* suelen exhibir resistencia al fluconazol y a voriconazol en el orden del 3 y 8% respectivamente. Casi todos los aislamientos son sensibles a equinocandinas y a anfotericina. Las equinocandinas tienen una actividad fungicida rápida y un 75% de efectividad<sup>37-39</sup>. Por su eficacia, perfil de seguridad y pocas interacciones con los inmunosupresores son la primera elección especialmente si hubo exposición previa a azoles. En enfermedad leve a moderada se pueden administrar 3 a 5 días de tratamiento con equinocandinas y luego desescalar el tratamiento con fluconazol excepto si se sospecha infección con aislamientos resistentes.

### MICOSIS LOCALMENTE INVASORAS

Las micosis localmente invasoras presentan 79 % de compromiso cutáneo, partes blandas y articulaciones, el 21 % pueden provocar infección sistémica invasora, con frecuente compromiso del sistema nervioso central. Esta diseminación depende del estado inmune del paciente trasplantado y de factores de riesgo adicionales, diabetes, cetoacidosis diabética, corticoterapia en altas dosis y neutropenia. Los agentes causales frecuentemente son hongos dematiáceos como *Exophiala*, *Phialophora*, *Cladophialophora*, *Dactylaria*, *Alternaria*.<sup>32-33</sup> La puerta de entrada es, por lo general, por inoculación traumática; son saprófitos ambientales y desarrollan infecciones nodulares o quísticas de evolución crónica como la feohifomicosis subcutánea o quística,<sup>34</sup> frecuente en pacientes diabéti-

cos, que se presenta como nódulos subcutáneos de tamaño variable ubicados en dermis profunda, delimitados, no dolorosos, que avenan espontáneamente material purulento donde se puede observar la presencia de levaduras e hifas con pigmentos color pardo. La mayoría de los casos reportados de feohifomicosis se presentan en pacientes con inmunodeficiencia, usualmente pacientes que reciben quimioterapia o por neutropenia inducida. Un alto porcentaje de estas infecciones reconocen inoculación traumática y ocasional diseminación dependiendo del estado inmune del paciente. Estos agentes se caracterizan por la presencia de melanina en la pared celular, que imparte el característico color oscuro de las conidias e hifas, la melanina es un factor de virulencia en muchas especies fúngicas tales como *Cryptococcus* y *Wangiella dermatitidis*.<sup>34</sup>

Otras infecciones causadas por hongos filamentosos además de *Aspergillus* o *Mucorales*, están en franco aumento por ejemplo *Purpureocillium lilacinum* (antes llamado *Paecilomyces lilacinus*) en la mayoría de los reportes como causa potencial de infección oportunista diseminada con compromiso multiorgánico. En nuestra serie es causa muy frecuente de infección localmente invasora. *P. lilacinum* es un hongo hialino saprofítico de amplia distribución en el ambiente, suelo, material en descomposición, corrientes de aguas, arroyos y aún en suministros de agua hospitalarios, también se sabe que persiste en soluciones salinas o lociones cutáneas y puede ser potencialmente resistente a los procesos de esterilización. Es causa frecuente de queratomycosis, tiene tropismo por estructuras oculares y en inmunosuprimidos es causa frecuente de infecciones sistémicas con compromiso de múltiples parénquimas como en pacientes oncohematológicos, trasplante de médula ósea especialmente ante la presencia de neutropenia y la administración de corticoides en altas dosis. El 26,7 % de las infecciones como *Purpureocillium* ocurren en pacientes trasplantados y diabéticos. La infección por este agente obliga al diagnóstico diferencial con *Aspergillus* y otros hongos hialinos ya que puede presentar un problema terapéutico ante la variable sensibilidad a los antifúngicos y la escasa respuesta al tratamiento médico por lo que muchas veces requiere de exéresis quirúrgica siendo un problema terapéutico creciente.

Los casos de infecciones en trasplantados renales reportados en la literatura son 10 aproximadamente (9,9%). Las formas no diseminadas, a pesar de la potencialidad de invasión sistémica, son el 63,4 %, de estas, el 36,6 % presentan compromiso cutáneo y el 23,8 % compromiso de dermis profunda.

El diagnóstico se establece a través de los cultivos en más del 97 % de los casos, en los que se observan colonias blanquecinas al principio que tornan a púrpuras o violáceas y se puede observar al examen microscópico la pre-

sencia de fiálides con conidias redondeadas en cadena y en especímenes de biopsia de tejidos puede presentar ocasionalmente algún grado de esporulación (fialides y conidias), la aparición de estas estructuras reproductivas tal como se observa in vitro evidencia los factores locales predisponentes y el grado de inmunosupresión del paciente. El diagnóstico a través de la biología molecular con el análisis secuencial de subunidades ribosomales o el perfil proteómico con MALDI-TOF/MS permite la identificación definitiva.

La mortalidad global es del 21,8 % pero en las formas clínicas invasoras, el 50 % es atribuible a la infección por *Purpureocillium* la mayoría con diseminación hematogena. La mortalidad de las infecciones de piel y partes blandas es baja (12,5 % a 16,2 %) en las series reportadas. La variable sensibilidad a los antifúngicos aún a la anfotericina es un emergente problema terapéutico, voriconazol, posaconazol y ravuconazol parecen ser las mejores opciones de tratamiento a pesar de que se han descrito algunos casos de resistencia natural al voriconazol y muchas cepas de *Purpureocillium* exhiben CIM elevadas para itraconazol. En nuestra experiencia los casos de compromiso cutáneo y dermis profunda requirieron además del tratamiento médico, la exéresis quirúrgica de la lesión.<sup>37-38</sup>

Mucormicosis es una infección fúngica invasora de elevada mortalidad de difícil y agresivo tratamiento, afecta a huéspedes inmunocomprometidos especialmente con diagnóstico de enfermedades hematológicas y receptores de trasplante de médula ósea, pero también afecta a pacientes diabéticos, grandes quemados, pacientes con traumatismos y tejidos desvitalizados, adictos, pacientes quirúrgicos y receptores de trasplantes de órganos sólidos. En esta población

la tasa de infección post-trasplante es de 2 a 14 %<sup>5</sup> se asocia con internaciones prolongadas y con menor sobrevida a los 2 años del diagnóstico y un 2 a 6% de las infecciones fúngicas invasoras corresponden a mucormicosis.<sup>6</sup>

La forma de presentación mas frecuente es la rinocerebral (33 %) sigue en orden de frecuencia el compromiso pulmonar (25,9%), las formas diseminadas (14,5 %), compromiso del riñón trasplantado (11,5%), afección cutánea (7,5%) y otros sitios menos comunes como gastrointestinal, peritoneo y prótesis vasculares.<sup>39-40</sup> Las formas diseminadas son las que tienen mayor mortalidad, siguen en importancia el compromiso del sistema nervioso central, pulmón y riñón trasplantado. (76 a 42 %). El diagnóstico de la enfermedad puede ser microbiológico si existe crecimiento fúngico en muestras estériles. Las pruebas serológicas no han demostrado utilidad. El diagnóstico microbiológico es complejo porque los cultivos con frecuencia son negativos excepto en las muestras cutáneas. Los hemocultivos tienen escasa sensibilidad y el rendimiento del cultivo de biopsias de vías respiratorias es bajo (30%). La presencia de un hongo filamentoso no septado en muestras no estériles no es un criterio diagnóstico de enfermedad<sup>19</sup>; en estos casos el diagnóstico de confirmación es histopatológico<sup>32</sup>. Por ello, ante la mínima sospecha clínica es obligada la biopsia inmediata de las lesiones. El examen microscópico directo es una técnica sencilla de realizar, rápida, sensible, de bajo costo y específica cuando se utiliza la tinción con blanco de calcoflúor que sensibiliza mucho el diagnóstico. Los mucorales son identificados por la presencia de filamentos hialinos acintados con hifas de paredes irregulares y de diámetro variable, aunque algo mas anchas en comparación a otros hongos filamentosos hialinos, estas crecen irregularmen-



Fig. 18: lesion fluctuante en zona deltoidea.

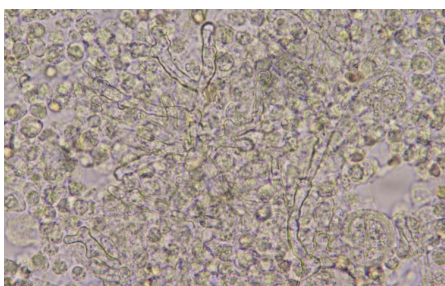


Fig. 19: filamentos gruesos no tabicados.

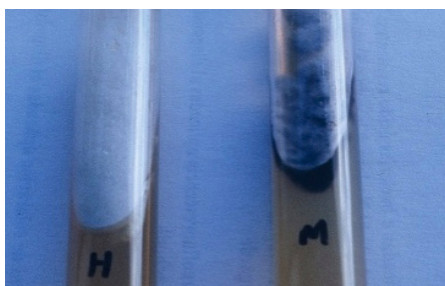


Fig. 20: cultivos.



Fig. 21: lesiones pseudoquísticas en mano.



Fig. 22: filamentos tabicados pigmentados.



Fig. 23-24: Cicatrización por segunda.



Fig. 25: lesiones exofíticas

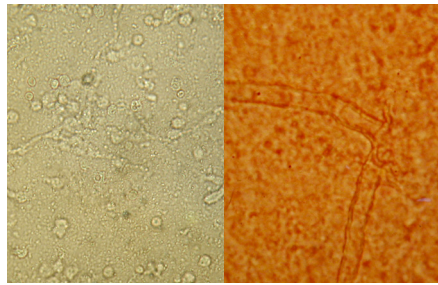


Fig. 26: examen en fresco, con hifas septadas

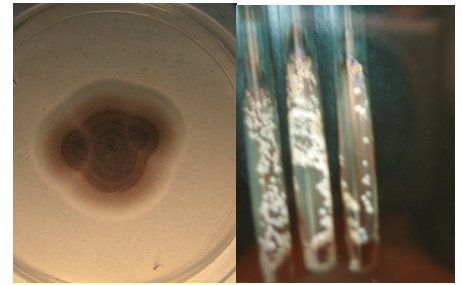


Fig. 28- 29: colonias de *Purpureocillium* ligeramente amarromadas de bordes liláceos.

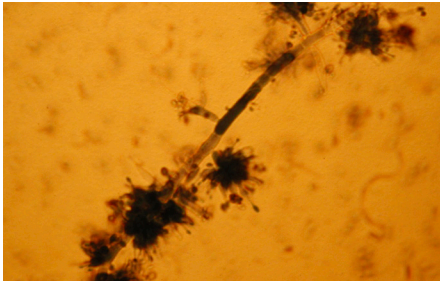


Fig. 30: micelio de fructificación Conidióforo de *Purpureocillium*.

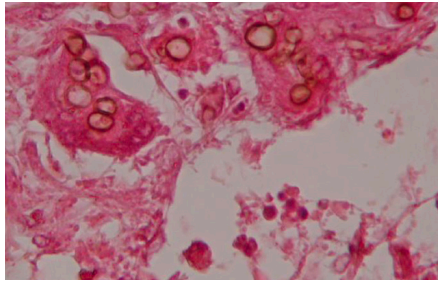


Fig. 27. Hifas septadas en preparado histopatológico de la lesión cutánea

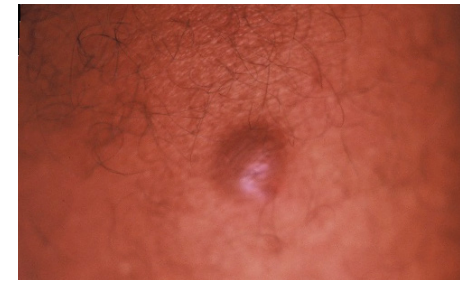


Fig. 31. Lesión nodular fluctuante

te ramificadas en ángulos mayores a 45° con ausencia o muy escasos septos. La identificación puede llevarse a cabo mediante técnicas inmunohistoquímicas y procedimientos moleculares.<sup>41-42</sup>

El tratamiento incluye corrección de los factores predisponentes, tratamiento antifúngico, cirugía extensa y reducción de la inmunosupresión. En los pacientes que reciben tratamiento combinado con anfotericina de formulación lipídica y posaconazol la tasa de supervivencia parece ser mayor.

**Caso 1:** paciente masculino de 48 años, receptor de trasplante renal 4 años antes de la admisión, con antecedentes de insuficiencia renal crónica por nefropatía diabética, tratamiento inmunosupresor: prednisona 4 mg, ciclosporina A y azatioprina. Sin antecedentes recientes de rechazo. Estuvo internado 6 meses previos por urosepsis con buena evolución. Trabajaba en tareas de jardinería. Consultó por lesiones extensas, la primera (**Fig 18**) en la zona deltoidea fluctuante, no dolorosa, sin flogosis con sitios de drenaje espontáneo de material purulento. La otra lesión (**Fig 19**) se encontraba en el mismo brazo en el dorso de la mano cerca de la fístula arterio-venosa que utilizaba en la diálisis, donde se observaron lesiones nodulares induradas, no dolorosas, sin flogosis de 4 y 5 cm de diámetro unidas en la base con sitios de avasamiento de pus y costras. En los exámenes directos en fresco se pudo observar la presencia en la primera lesión de filamentos gruesos cenocíticos con ramificación irregular, gruesos compatibles con mucorales (**Fig 20**). en la lesión del dorso de la mano, se observó en el material

obtenido por punción la presencia de filamentos tabicados más delgados de ramificación irregular con la presencia de pigmentos compatibles con hongos dematiáceos (**Fig. 21**). El paciente si bien presentaba cifras de hiperglucemia, no presentó cetoacidosis diabética. En las tomografías de cerebro, senos paranasales, tórax, abdomen y pelvis no se observaron lesiones. Los cultivos revelaron las colonias características pero no se pudieron tipificar los microorganismos (**Fig 22**) la evolución del paciente fue favorable, se realizó el drenaje de la lesión deltoidea, con una incisión quirúrgica extensa, con drenaje de abundante material purulento, y se resecaron quirúrgicamente los tumores infecciosos del dorso de la mano. Ambas lesiones cicatrizaron por segunda sin requerimiento de cirugía plástica (**Figuras 23-24**).

**Caso 2:** Paciente de 57 años receptor de trasplante renal, 3 meses antes de la admisión antecedentes de insuficiencia renal crónica por nefropatía hipertensiva, buena evolución postrasplante, con recuperación de función renal, presentó infección del tracto urinario por bacilos gramnegativos multiresistentes, requirió tratamiento prolongado con antibióticos intravenosos y luego de 14 días de tratamiento, en el sitio donde tuvo la venoclisis, presentó múltiples lesiones de aspecto vegetante exofíticas, induradas, no supurativas, la mayor de 3,5 cm y otras de menor tamaño pero de similares características con pequeñas costras que evidenciaban material seropurulento escaso que drenaba espontáneamente (**Fig 25**). Se realizó toma de material para cultivo y examen directo donde se evidenciaron hifas septadas (**Fig 26-27**). se confirmó la



Fig. 32-33

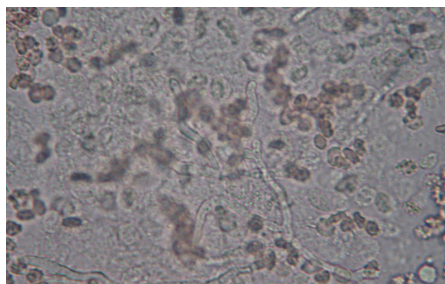


Fig. 34



Fig. 35

infección por *Purpureocillium lilacinum*, (antes: *Pacylomyces lilacinus*) con las colonias características y la identificación con los cultivos. (Fig 28-29-30) inició tratamiento con itraconazol con escasa respuesta, solo se pudo obtener la curación con la escisión quirúrgica de las lesiones. No se descartó la inoculación traumática por la posible contaminación de los elementos utilizados en la fijación del catéter venoso.

**Caso 3:** paciente de 34 años sexo masculino 1 año posterior al trasplante, (antecedentes de insuficiencia renal de etiología no filiada), con buena evolución de la función renal sin antecedentes de rechazo. Presentó una lesión de aspecto nodular de 1 cm de diámetro, en la pierna izquierda. (Fig 31). Refería montar a caballo sin mayores protecciones y contacto estrecho con los equinos. Se realizó una punción aspirativa de la lesión, se obtuvo material purulento que se drenó en su totalidad. Se confirmó a través de los cultivos, infección por *Purpureocillium lilacinum*. Restituyó ad integrum con la maniobra realizada.

*Trichoderma longibrachiatum*, es un hongo filamentoso ubicuo de color pardo, que crece en maderas y suelos, microscópicamente presenta hifas hialinas, septadas ramificadas, la presencia de conidióforos y de ramas largas en ángulo recto terminadas en fiálides. *T. longibrachiatum* produce habitualmente infección en reptiles y raramente en humanos. Las especies involucradas en infecciones en pacientes inmunodeprimidos son, *T. viride*, *T. koningii*, *T. pseudokoningii* y *T. longibrachiatum*. Hay reportados 9 casos en la literatura, todos en pacientes inmunodeprimidos con infecciones cutáneas con diseminación hematogena especialmente en pacientes receptores de trasplante de médula ósea o leucemia aguda. Debido al frecuente compromiso cutáneo, el diagnóstico en la mayoría de los casos es a través de citodiagnóstico, biopsia y cultivos de material obtenido. En las micosis de presentación localmente invasoras, es mandatorio en estos pacientes, excluir las formas diseminadas y deben hacerse los hemocultivos por lisis-centrifugación de rutina y el scan completo con TAC. <sup>43</sup>

### Casos reportados:

Caso 1: infección por inyección de solución contaminada. *Trichoderma spp.*

Caso 2: micetoma pulmonar Pte. EPOC. *T. viride*.

Casos 3- 4- 5- 6: ptes. en diálisis peritoneal. *Trichoderma spp.*

Caso 7: hematoma perihepático. Trasplante hepático. *T. viride*.

Caso 8: Enfermedad fatal diseminada. TX medula ósea, *T. koningii*.

Caso 9: absceso cerebral, paciente leucemica. *T. longibrachiatum*.

**Caso 1:** paciente de 40 años, diagnóstico de insuficiencia renal de etiología no filiada, en tratamiento dialítico 2 años previo al trasplante renal con donante cadavérico, múltiples transfusiones y antecedentes de diálisis peritoneal continua ambulatoria y varios episodios de peritonitis. Hipertenso, con cardiomiopatía dilatada no chagásica. De profesión jardinero, aunque no refirió episodio traumático o sospecha de inoculación con vegetales. Recibió tratamiento inmunosupresor de inicio con timoglobulina, ciclosporina, micofenolato y corticoides. Requiere diálisis post trasplante inmediato pero recuperó la función renal, a la admisión, tenía buena función renal, urea de 0,7 g/dl, creatinina; 1,8 g/dl, Hto: 23 %, albúmina sérica de 3,1 g/dl y proteínas totales de 6,4 g/l. Presentó una lesión nodular en la cara externa de la rodilla derecha de aspecto infiltrativo, granulomatosa eritemato violácea, de 2 por 3 cm de diámetro con compromiso del tejido celular subcutáneo (Fig. 32 y 33). En el material purulento obtenido por drenaje espontáneo y biopsia de la lesión se observaron filamentos hialinos (Fig. 34) y se confirmó por cultivo la presencia de *Trichoderma longibrachiatum*. Inició tratamiento con itraconazol, sin respuesta, se decidió la exéresis quirúrgica (Fig 35) con buena recuperación. El paciente presentó al año del episodio el diagnóstico de linfoma cerebral primario y falleció poco después.

### CONCLUSIONES

La diversidad de agentes etiológicos en pacientes trasplantados es muy extensa, la cronología de aparición de infecciones es de gran ayuda pero, el conocimiento de la epidemiología de las micosis y de la multiplicidad de fac-

tores que determinan el riesgo real de infecciones, algunas de ellas con elevada mortalidad, las diversas manifestaciones clínicas que dependen del estado inmunológico del paciente exige un alto grado de sospecha, la elaboración y medición de escores de riesgo, y requiere de metodología diagnóstica, a veces simple pero eficaz como son el citodiagnóstico y los exámenes directos de lesiones de muestras clínicas. En ocasiones se necesitan técnicas de última generación que nos brindan el apoyo necesario y la especificidad y sensibilidad requeridas para que el tratamiento sea rápido y eficaz. Pero el conocimiento y la experiencia que hemos querido transmitir durante estos casi 30 años de trabajo en el Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich esperamos que sea de utilidad a nuestros jóvenes colegas.

#### AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Alicia Arechavala, Unidad de Micología, Hospital de Enfermedades Infecciosas “Francisco Javier Muñiz” .

#### Bibliografía:

1. Badiiee and A. Alborzi, “Invasive fungal infections in renal transplant recipients,” *Experimental and Clinical Transplantation*, vol. 9, no. 6, pp. 355–362, 2011.
2. Miller R, Assi M, Practice ASTIDCo. Endemic fungal infections in solid organ transplantation *external icon* *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:250-61.
3. Shoham S, Marr KA. Future Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients *external icon* *Microbiol* 2012;7:639-55.
4. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients *external icon* *Transplant Infect Dis* 2010;12:220-9.4
5. Chang A, Musk M, Lavender M, Wrobel J, Yaw MC, Lawrence S, Chirayath S, Boan P. Epidemiology of invasive fungal infections in lung transplant recipients in Western Australia. *Transpl Infect Dis*. 2019 Jun;21(3):e13085. doi: 10.1111/tid.13085. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30925010 5
6. Alissa J. Wright and Jay A. Fishman Central Nervous System Syndromes in Solid Organ transplant *CID* 2014:59 (1 October)
7. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. Bodro M, Sabé N, Gomila A, Ayats J, Baliellas C, Roca J, Melilli E, Carratalà J. *Transplant Proc*. 2012 Nov;44(9):2682-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.059.
8. Singh N, Linden R et al; Emergin trends in invasive mold infections in organ transplant patients. N Singh, *Infect Dis Clin N Am* 2003 113-134 PMID: 23146493
9. Julien Gras, Yanis Tamzali, Blandine Denis, Maud Gits-Muselli, St ephane Bretagne, Marie-No elle Peraldi, Jean-Michel Molina. Cryptococcus neoformans meningitis in kidney transplant recipients: A diagnostic and therapeutic challenge *J. Medical mycology* vol 32 2021 84-87.
10. E.K.Maziarz, J.R.Perfect, Cryptococcosis, *Infect.Dis.Clin.NorthAm*.30(1)(2016 Mar) 179–206. P.G.
11. Pappas, Cryptococcal infections in non-Hiv-infected patients, *Trans.Am.Clin. Climatol. Assoc.* 124 (2013) 61–79. 2017 Jan;13(1):13-24. doi: 10.1038/ am J. neurol.2016.167. Epub 2016 Nov 25.
12. Peter R Williamson , Joseph N Jarvis , Anil A Panackal , Matthew C Fisher , Síle F Molloy , Angela Loyse , Thomas S Harrison Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy *Nat Rev Neurol* 2017 Jan;13(1):13-24. doi: 10.1038/ nrneurol.2016.167. Epub 2016 Nov 25.
13. Dictar M, Maiolo E, Alexander B, Jacob N, Veron MT. Mycosis in the transplant patient. *Medical Mycology* 38 Suppl I: 251-258, 2000.
14. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Bianchi M, Helou S. Histoplasmosis relacionada al SIDA, su estado actual en la Argentina. *Prensa Médica Argentina* 84: 696-700, 1997.
15. Corti ME, Cendoya CA, Soto I, et al. Disseminated Histoplasmosis and AIDS: Clinical Aspects and Diagnostic Methods for Early Detection. *AIDS Patient Care and STDs* 14: 149-54, 2000. Histoplasmosis in renal transplant patients in an endemic area at a reference hospital in Medellín, Colombia. *Review*.
16. Teixeira MM, Patané J, Taylor ML, et al. Worldwide phylogenetic distributions and population dynamics of the genus histoplasma. *PLOS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004732.
17. J.F.Nieto Ríos L M Serna-Higuaita 2 , C E Guzman-Luna 3 , C Ocampo-Kohn, A Aristizabal-Alzate, Histoplasmosis in renal transplant patients in a endemic area, C Velez-Echeverri, J J Vanegas-Ruiz, J J Zuleta, G A Zuluaga-Valencia. *transplant Proc* 2014 Nov;46(9):3004-9. doi: 10.1016/j.2014.06.060.
18. J. Cuellar-Rodriguez,1 R. K. Avery,1 M. Lard,2 M. Budev,3 S. M. Gordon,1 N. K. Shrestha,1 D. van Duin,1 M. Oethinger,4 and S. D. Mawhorter1 *CID* 2009;49 (1 September) • Cuellar-Rodriguez et al Histoplasmosis in Solid Organ Transplant Recipients: 10 Years of Experience at a Large Transplant Center in an Endemic Area. *CID* 2009;49 (1 September)
19. Khalil S, Challener DW, Abu-Saleh O, Sohail MR. Laryngeal Histoplasmosis in a renal kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2019 Aug;21(4):e13102. doi: 10.1111/tid.13102. Epub 2019 May 22. PMID: 31063620
20. Grim SA, Proia L, Miller R, et al. A multicenter study of histoplasmosis and blastomycosis after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:17 23.
21. Assi M, Martin S, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1542 1549.
22. Jawale PM, Gulwani HV. Histoplasmosis presenting as laryngeal ulcer in a post renal transplant male: an unusual case from India. *J Mycol Méd*. 2017;27:573 576.
23. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al Clinical practice guide lines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):807–825. Invasive aspergillosis in kidney

transplant recipients: a cohort study.

24. María Jose Perez-Saez, Marisa Mir, María Milagro Montero, Marta Crespo, Núria Montero, Julià Gómez, Juan Pablo Horcajada, Julio Pascual Invasive aspergillosis in kidney transplant recipients: a cohort study *Exp Clínica Transplant* 2014 Apr;12(2):101-5.
25. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e1.
26. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020; 71:1367.
27. White PL, Bretagne S, Caliendo AM, et al. Aspergillus Polymerase Chain Reaction-An Update on Technical Recommendations, Clinical Applications, and Justification for Inclusion in the Second Revision of the EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Disease. *Clin Infect Dis* 2021; 72:S95.
28. White PL, Wingard JR, Bretagne S, et al. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1293.
29. Anees, M. M., et al. 2010. Enhanced enzymatic activity of *Candida* species responsible for oral candidiasis in renal transplant recipients. *Mycoses* doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01874.x.
30. Maignon, M., et al. 2008. Outcome of renal transplantation in eight patients with *Candida* sp. contamination of preservation fluid. *Am. J. Transplant.* 8:697–700.
31. Van Hal, S. J., et al. 2009. Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience. *Transpl. Infect. Dis.* 11:122–127.
32. Walsh, T. J., et al. 2004. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 351:1391–1402.
33. Miyagawa F, Shobatake C, Fukumoto T, Yamanaka Y, Kobayashi N, Nishimura K, Masada M, Asada H. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* in a healthy individual. *J Dermatol.* 2018 Jan;45(1):106-108. doi: 10.1111/1346-8138.13766. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28191648
34. Bohelay G, Robert S, Bouges-Michel C, Gerin M, Levy A, Fain O, Caux F. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala spinifera* in a European patient with lymphoma: a rare occurrence case report and literature review. *Mycoses.* 2016 Nov;59(11):691-696. doi: 10.1111/myc.12515. PMID: 27456474 Review.
35. Haridasan S, Parameswaran S, Bheemanathi SH, Chandrasekhar L, Suseela BB, Singh R, Rabindranath J, Padhi RK, Sampath E, Dubey AK, Puthenpurackal PSP. Subcutaneous phaeohyphomycosis in kidney transplant recipients: A series of seven cases. *Transpl Infect Dis.* 2017 Dec;19(6). doi: 10.1111/tid.12788. Epub 2017 Nov 27. PMID: 28994174
36. Santos DW, Camargo LF, Gonçalves SS, Ogawa MM, Tomimori J, Enokihara MM, Medina-Pestana JO, Colombo AL. Melanized fungal infections in kidney transplant recipients: contributions to optimize clinical management. *Clin Microbiol Infect.* 2017 May;23(5):333.e9-333.e14. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.024. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28062320
37. Invasive infections with *Purpureocillium lilacinum*: clinical characteristics and outcome of 101 cases from FungiScopeVR and the literature Rosanne Sprute Jon Salmanton-Garcia Ertan Sal, Xhorxha Malaj, Zdene k Ra, Carlos Ruiz de Alegria Pui, Iker Falces-Romero Aleksandra Bara, Guillaume Desoubeaux, Anupma Jyoti Kindo, Arthur J. Morris, Rene Pelletier, Joerg Steinmann, George R. Thompson Oliver A. Cornely, Danila Seidel and Jannik Stemler on behalf of the FungiScopeVR ECMM/ISHAM Working Group *J. Antimicrob Chemother* 2021; 76: 1593–1603 doi:10.1093/jac/dkab039 Advance Access publication 18 February 2021
38. Castelli MV, Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I et al. Susceptibility testing and molecular classification of *Paecilomyces* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2926–8.
39. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):634–53.
40. Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1629–36.
41. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Epidemiology and treatment of mucormycosis. *Future Microbiol.* 2013;8(9):1163–75.
42. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis—from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 6):60–6.
43. Trabelsi S, Hariga D, Khaled S. First case of *Trichoderma longibrachiatum* infection in a renal transplant recipient in Tunisia and review of the literature. *La Tunisie Medicale.* 2010 Jan;88(1):52-57. PMID: 20415216.