



Receptora de trasplante renal con fiebre y neumonía cavitada

N. Rocamora, A. M^a. Tormo, A. Franco, L. Álvarez Avellán y J. Olivares

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

RESUMEN

Las infecciones fúngicas constituyen una causa poco frecuente de infección en el trasplante renal pero con una elevada mortalidad.

La aspergilosis invasiva representa la segunda causa de infección fúngica en estos pacientes. Se adquiere por inhalación de esporas, su incidencia está en estrecha relación con factores ambientales, constituye una infección nosocomial en el trasplante renal, y se asocia a obras hospitalarias y a contaminación por los sistemas de ventilación.

Los factores de riesgo en el paciente trasplantado para el desarrollo de la infección incluyen la neutropenia prolongada, la coinfección por virus como el citomegalovirus y la administración de altas dosis de esteroides.

El pronóstico es muy grave con una mortalidad que oscila entre el 75-95% según las diversas series, siendo incluso mayor del 95% si existe afectación cerebral.

El éxito del tratamiento depende de la precocidad del diagnóstico, la agresividad del tratamiento y la reducción o retirada de la inmunosupresión.

El antifúngico clásico utilizado es la anfotericina B, últimamente sustituida por su forma liposomal debido a la menor incidencia de efectos secundarios. Actualmente existen nuevos azoles, como la equinocandina y el voriconazol, que constituyen un tratamiento útil de forma primaria.

Se presenta el caso de una mujer de 47 años que recibió un trasplante renal de cadáver dos meses antes y desarrolló una aspergilosis pulmonar con diseminación cerebral inmediata y fulminante. La paciente presentaba como factores de riesgo el haber recibido altas dosis de esteroides y una infección por citomegalovirus. La enferma recibió tratamiento con anfotericina B liposomal y retirada precoz de la inmunosupresión, pero falleció poco después del diagnóstico de su afectación cerebral.

La aspergilosis invasiva debe incluirse en el diagnóstico diferencial de fiebre y afectación pulmonar en el paciente con trasplante renal.

Palabras clave: *Aspergilosis invasiva. Trasplante renal. Neumonía cavitada. Infección fúngica.*

FEVER AND CAVITARY INFILTRATE IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

SUMMARY

Aspergillus infection is a rare but devastating complication following organ transplantation with high mortality rate.

Aspergillus fumigatus is the most common cause of invasive aspergillosis. This fungus is present in the environment worldwide.

Aspergillus infection is mainly acquired by inhalation of spores and several nosocomial infections in transplant recipient have been associated with construction work at hospitals.

Risk factors for invasive aspergillosis include administration of steroid boluses, history of cytomegalovirus infection, neutropenia and prolonged antibiotic use after transplantation.

Successful treatment depends on three factors: early diagnosis, aggressive antifungal therapy and decrease or removal of immunosuppression.

Amphotericin deoxycholate has been the standard treatment for many years but lipid preparations for amphotericin are now used due to their significantly fewer adverse effects.

A number of new antifungal drugs are now being developed including new azoles such as voriconazole and echinocandin.

Invasive aspergillosis has a high mortality rate more than 95% when cerebral dissemination is demonstrated.

We report the case of a 47 years old woman who received a cadaveric renal graft and developed pulmonary aspergillosis with fulminant cerebral dissemination two months later. The diagnosis of pulmonary aspergillosis was by culture isolation obtained from bronchoalveolar lavage. Removal of immunosuppressive agents and liposomal amphotericin B therapy were started shortly after admission. Brain CT scan performed on the 12th day showed cerebral dissemination. The recipient died two days later.

Our patient had several risk factors such as the administration of steroid boluses and cytomegalovirus infection.

Invasive aspergillosis must be always included in the differential diagnosis of fever and pulmonary disease in the renal transplant recipient.

Key words: Invasive aspergillosis. Renal transplantation. Fungal infection. Antifungal therapy. Cerebral aspergillosis.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas constituyen una causa poco frecuente de infección en el trasplante renal, pero condicionan una elevada mortalidad¹. La inmunosupresión farmacológica asociada al trasplante de órganos, la neutropenia prolongada y el tratamiento con esteroides son los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de la infección. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Candida* sp, *Aspergillus* sp y *Cryptococcus neoformans*.

Se describe el caso de una receptora de trasplante renal de dos meses de evolución, que desarrolló una aspergilosis pulmonar con diseminación precoz y fulminante.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Enferma de 47 años con insuficiencia renal crónica por poliquistosis renal del adulto, en programa de hemodiálisis desde hace dos años. Antecedentes de nefrectomía pretrasplante un año antes e HTA en tratamiento con doxazosina, labetalol, moxonidina y losartán. Serología de citomegalovirus (CMV) positiva.

Recibió un trasplante renal de donante cadáver, siendo éste un varón de 57 años que falleció por hemorragia cerebral. Presentaba una incompatibilidad en cada locus con el donante. Recibió inmunosupresión que consistió en ciclosporina, micofenolato y prednisona. La evolución fue buena y pre-

sentó como única incidencia un episodio de rechazo agudo grado IA de Banff que se resolvió con 3 bolus de 500 mg de 6-M-prednisolona. Fue dada de alta el 15º día post-trasplante con creatinina plasmática de 1,8 mg/dl y con tratamiento profiláctico con trimetropin-sulfametoxazol y aciclovir.

Ingresó 2 meses después por un cuadro de fiebre, tos, expectoración y malestar general de 2 semanas de evolución que no había respondido a tratamiento con azitromicina y levofloxacino.

En ese momento la paciente presentaba un estado general conservado. Temperatura axilar de 38,5º C, presión arterial de 150/80 mm Hg. Eupneica en reposo. Auscultación cardíaca normal. Auscultación pulmonar con discretos crepitantes en base derecha. Abdomen y extremidades sin alteraciones.

En la analítica de sangre destacaba leucocitos de 14.800 con 98% de polimorfonucleares, hemoglobina 10,2 g/dl, hematocrito 30,6% y creatinina plasmática de 1,8 mg/dl. Antigenemia CMV negativa. En la radiografía de tórax se evidenció una condensación de 6 por 7 cm en lóbulo inferior derecho (LID) con imagen de cavitación en su interior (fig. 1). Se realizó TC torácico donde se objetivaron múltiples nódulos e infiltrados pulmonares de diferente tamaño, de localización preferentemente periférica, algunos de base pleural, y uno de mayor tamaño en LID y derrame plural izquierdo (fig. 2). Ante la sospecha de aspergilosis pulmonar se añadió anfotericina B liposomal a dosis de 5 mg/kd/día al tratamiento antibiótico que consistía en ceftriaxona, claritromicina y clindamicina. En la fibrobroncoscopia se evidenciaron a nivel del LID abundantes secreciones mucosas y estenosis inflamatoria del segmento 6 derecho. En



Fig. 1.—Radiografía de tórax con masa de 6 x 7 cm en segmento 6 derecho cavitada y con nivel hidroaéreo en su interior.

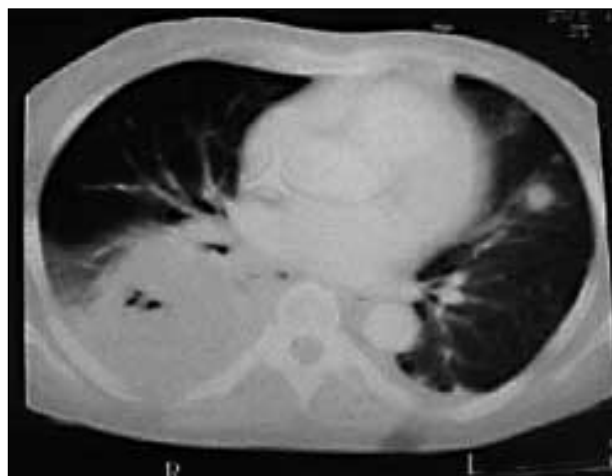


Fig. 2.—Tomografía computarizada torácica con múltiples nódulos e infiltrados pulmonares de diferente tamaño, uno mayor en lóbulo inferior derecho.

el lavado bronquioalveolar se aislaron *Aspergillus fumigatus* y CMV, añadiéndose al tratamiento ganciclovir y 5-fluorocitosina. En ese momento se procedió a la retirada de la inmunosupresión, objetivándose un deterioro progresivo de la función renal que precisó tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis.

El 5º día de ingreso la paciente presentó disnea progresiva y deterioro del nivel de conciencia con un Glasgow de 7 puntos por lo que precisó ventilación mecánica. La TC craneal realizada en ese momento fue compatible con la normalidad. Repetida dicha exploración 7 días después se objetivaron áreas hipodensas mal delimitadas, semiparceadas de distribución en sustancia blanca en ambos hemisferios, de predominio en centros semiovais (fig. 3). La paciente falleció dos días después.

DISCUSIÓN

El *Aspergillus* sp es un hongo filamentoso de distribución universal, siendo la especie *fumigatus* la responsable del 85% de las infecciones². Se evidencian tres entidades clínicas: aspergiloma (forma localizada de infección), aspergilosis broncopulmonar alérgica y aspergilosis invasiva (AI), incluyendo esta última la afectación de varios órganos y sistemas siendo los más frecuentes pulmón y sistema nervioso central (SNC). La AI es la variedad clínica de peor pronóstico, propia de pacientes inmunodeprimidos, sobre todo neutropénicos.

La incidencia de AI en el trasplante renal es de un 0,7%³ y constituye la segunda causa de infec-

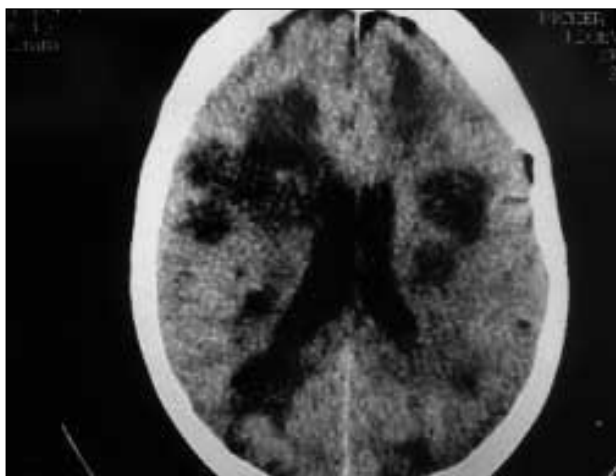


Fig. 3.—Tomografía cerebral con múltiples lesiones focales hipodensas en ambos hemisferios cerebrales.

ción fúngica en el trasplante de órgano sólido⁴. En nuestro hospital la incidencia ha sido del 0,8% en el período de 1988-2002 .

Su incidencia está en estrecha relación con factores ambientales, ya que se adquiere por inhalación de esporas y constituye una infección nosocomial en los receptores de trasplante, asociándose a obras hospitalarias y a contaminación de los sistemas de ventilación⁵. Nuestra enferma desarrolló la enfermedad fuera del hospital pero en posible relación con las fuentes de contaminación anteriormente expuestas.

Existen además del estado de inmunosupresión farmacológica, otros factores de riesgo descritos a destacar la neutropenia prolongada, el tratamiento antibiótico previo y la coinfección por virus como el CMV^{6,7}. Nuestra paciente presentaba como factores de riesgo el antecedente de un rechazo agudo en el post-trasplante inmediato tratado con dosis altas de esteroides y una coinfección por CMV, no presentando en ningún momento neutropenia.

Es una enfermedad de desarrollo precoz en el trasplante, como en el caso de nuestra paciente, que presentó los primeros síntomas de afectación en el segundo mes post-trasplante.

El antifúngico utilizado clásicamente en su tratamiento es la anfotericina B, actualmente usada en su forma liposomal, que permite administrar dosis más altas con menos efectos secundarios⁸. La dosis empleada es de 3 a 15 mg/kg/día, aunque dosis elevadas no parecen ser necesarias de acuerdo un estudio reciente, elaborado por Ellis y cols⁹. El porcentaje de respuesta al tratamiento con anfotericina B liposomal varía dependiendo de diversos factores

como son la extensión de la enfermedad, la enfermedad subyacente y la resolución de la neutropenia y varía entre el 14 y 83%¹⁰, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz y tratamiento.

La adición de 5-fluorocitosina, rifampicina o itraconazol a la anfotericina B liposomal no ha demostrado beneficios adicionales.

Actualmente existen nuevos azoles, como son la equinocandina, aprobada en Estados Unidos en casos de AI refractaria al tratamiento convencional¹¹, y el voriconazol, triazol de amplio espectro activo *in vitro* frente a especies de *Aspergillus*, que es eficaz en modelos animales y esteriliza los tejidos en la aspergilosis experimental sistémica y pulmonar. En un estudio reciente no comparativo y multicéntrico trataron 116 pacientes con posible AI con voriconazol con dos dosis de 6 mg/kg cada 12 h i.v. seguido de 3 mg/kg cada 12 h durante 6-27 días, continuando con 200 mg cada 12 h vía oral durante 24 semanas y se obtuvo una respuesta completa en el 14% de los pacientes y parcial en el 24%¹². Constituye un tratamiento útil de forma primaria aunque se necesitan estudios comparativos para evaluar sus resultados.

El tratamiento quirúrgico en la AI es únicamente útil para desbridar tejido necrótico y reducir tejido infectado y clásicamente se ha utilizado en los casos de hemoptisis recurrente.

Esta entidad tiene un pronóstico muy grave, con una mortalidad entre el 75% y el 95% según las series^{3,4} y mayor del 95% si existe afectación cerebral¹³, como en nuestro caso. La mortalidad en nuestra serie es del 60%. El éxito del tratamiento depende de la precocidad del diagnóstico, agresividad en el tratamiento y de la retirada de la inmunosupresión^{3,14}, aunque algunos autores recomiendan únicamente la reducción de la inmunosupresión. En nuestra experiencia es necesaria la retirada de la inmunosupresión. La paciente presentada falleció a pesar de la instauración precoz del tratamiento antifúngico, antes de tener el diagnóstico de certeza y de haber retirado la inmunosupresión.

En conclusión, la AI es una infección que se desarrolla en el paciente inmunodeprimido con un pronóstico muy grave, que debemos considerar en el diagnóstico diferencial del paciente trasplantado con fiebre y afectación pulmonar¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sessa A, Meroni M, Battini G, Pitingolo F, Giordano F, Marks M: Nosocomial outbreak of *Aspergillus fumigatus* infection among patients in a renal unit. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1322-1324, 1996.
2. Verweij P, De Pauw B: *Infección* 1999. Servisistem 158-175. Bilbao 2000.

N. ROCAMORA y cols.

3. Patterson DL, Singh N: Invasive Aspergillosis in Transplant recipients. *Medicine* 78: 123-138, 1999.
4. García A, Mazuecos A, Clavo A, Pérez-Requena JJ, Mangas A, Alonso F: Isolated cerebral Aspergillosis without a portal of entry-complete recovery after liposomal amphotericin B and surgical treatment. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2385-2387, 1998.
5. Paya CV: Fungal infections in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 16: 667-688, 1993.
6. Husni RN, Gordon SM, Longworth DL: Cytomegalovirus infection is a risk factor for invasive aspergillosis in lung transplant recipient. *Clin Infect Dis* 26: 753-755, 1998.
7. Rubin RH: The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAMA* 261: 3607-3609, 1989.
8. Hiemenz JW, Wals TJ: Lipid formulations of amphotericin B: Recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 22: 133, 1996.
9. Ellis M, Spence D, De Pauw B, Meunier F, Marinus A, Collette L, Silvestre R, Meis J, Boogaerts M, Selleslag D, Kremery V, Von Sinner W, MacDonald P, Doyen C, Vandercam B: An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC no.19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 27: 1406-12, 1998.
10. Denning DW: Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 23: 608, 1996.
11. Sable CA, Nguyen BY, Chodakewitz JA, DiNubile MJ: Safety and tolerability of caspofungina acetate in the treatment of fungal infections. *Transpl Infect Dis* 4: 25-30, 2002.
12. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H: Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 34: 563-572, 2002.
13. Carlini A, Angelini D, Burrows L, De Quirico G, Antonelli A: Cerebral aspergillosis: long efficacy and safety of liposomal amphotericin B in kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2659-2661, 1998.
14. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, Rinaldi MG, Stevens DA, Graybill JR: Invasive Aspergillosis. Disease Spectrum, Treatment Practices, and Outcomes. *Medicine* 79: 250-260, 2000.
15. Pizzo PA: Fever in immunocompromised patients. *N Eng J Med* 16: 893-900, 1999.