



Agregación cronológica de cuatro casos de micosis subcutánea invasiva en receptores de trasplante renal

E. Gavela, A. Ávila, A. Sancho, P. Molina, J. E. Fernández Nájera, J. Crespo y
Ll. M. Pallardó

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

RESUMEN

Presentamos cuatro casos de micosis subcutánea invasiva que fueron diagnosticados en nuestra unidad durante un período de ocho meses. El estudio realizado por los servicios de Microbiología y Medicina Preventiva no detectó los posibles reservorios y vectores de la transmisión. Especulamos sobre las razones de esta agregación cronológica. Discutimos el tratamiento usado para tratar este tipo de infección fúngica y la evolución favorable.

Palabras clave: **Agregación cronológica. Trasplante renal. Micosis subcutánea.**

CHRONOLOGICAL AGGREGATION OF SUBCUTANEOUS MYCOSIS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

SUMMARY

We present four cases of subcutaneous invasive mycosis in renal transplant recipients that happened in our Unit during a period of eight months. The Microbiology Department did not find any fungi when they studied possible reservoirs and vectors for transmission. We speculate about the reasons of this chronological aggregation. We discuss the treatment that we used for these infections.

Key words: **Chronological aggregation. Renal transplantation. Subcutaneous mycosis.**

INTRODUCCIÓN

La micosis subcutánea invasiva es una infección que afecta especialmente a pacientes inmunodeprimidos, y entre ellos a pacientes trasplantados¹⁻¹⁰. Se han descrito pocos casos en trasplantados renales¹⁻¹⁰ en los que el diagnóstico se retrasa a menudo como

consecuencia de su presentación heterogénea, no existiendo guías estandarizadas para su tratamiento. Presentamos cuatro casos de infección subcutánea por hongos saprofitos no levaduriformes en receptores de trasplante renal, diagnosticados en nuestra unidad en un período limitado de ocho meses.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Caso 1

Varón de 52 años trasplante renal en junio de 2001. Necrosis tubular aguda (NTA) tratada con cuatro dosis

Correspondencia: Eva Gavela Martínez
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Dr. Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia.
E-mail: egavelamar@wanadoo.es

Tabla I.

Casos	Cirugía	Tratamiento antifúngico	Recidiva	Tratamiento recidiva
1. <i>Aspergillus</i> sp	Sí	1. Anfotericina B liposomal 21 días (3 mg/kg/d). 2. Itraconazol (400 mg/d).	Sí 2 meses	1. Cirugía 2. Anfotericina B liposomal 21 días (3 mg/kg/d). 3. Itraconazol 6 meses (400 mg/d). 4. Infiltración local con anfotericina B (3 infiltraciones).
2. <i>Alternaria</i> sp	Sí	1. Anfotericina B liposomal 14 días (3 mg/kg/d). 2. Itraconazol 6 meses (400 mg/d).	No	
3. <i>Phoma</i> sp	Sí	1. Anfotericina B liposomal 14 días (3 mg/kg/d). 2. Itraconazol 6 meses (400 mg/d).	Sí 1 mes	1. Infiltración local con anfotericina B (1 infiltración). 2. Se continuó tratamiento con itraconazol.
4. <i>Alternaria</i> sp	Sí	1. Anfotericina B liposomal 14 días (3 mg/kg/d). 2. Itraconazol 6 meses (400 mg/d).	No	

de globulina antitimocítica (GAT) (total 350 mg). La terapia inmunosupresora de mantenimiento incluyó tacrolimus, micofenolato mofetil (MMF) y esteroides. Función renal estable con creatinina sérica (Cr_s) en torno a 2 mg/dl. Destacó el desarrollo de diabetes mellitus postrasplante. En junio del 2002, presentó una lesión indurada de coloración rojo violáceo en espalda de 10 cm de diámetro, sin fiebre u otra sintomatología asociada (fig. 1). La ecografía y la resonancia magnética mostraron una lesión nodular en tejido celular subcutáneo. La biopsia objetivó un infiltrado granulomatoso en tejido subcutáneo con estructuras compuestas por hifas septadas dispuestas en ramas, con áreas de invasión venosa. El cultivo en Sa-

bouraud reveló crecimiento de *Aspergillus* sp. El estudio clínico y radiológico de extensión no encontró otros órganos o tejidos infectados. El tratamiento se basó en desbridamiento quirúrgico de la lesión y anfotericina B liposomal seguido de itraconazol (tabla I). Se realizó conversión a ciclosporina neoral, y se suspendió el MMF. Un mes después, se observó recidiva de la lesión realizándose nueva escisión quirúrgica. Posteriormente se administró segundo ciclo de anfotericina B liposomal junto a tres infiltraciones locales de anfotericina B, y se continuó con itraconazol (tabla I), sin recurrencia posterior de la lesión y función renal estable.

Caso 2

Varón de 66 años, infección activa por el virus de la hepatitis C (VHC). Trasplante renal en enero del 2001. La terapia inmunosupresora consistió en triple terapia con tacrolimus, MMF y esteroides. Biopsia del injerto el día 13 postrasplante que objetivó rechazo agudo grado IIb (clasificación de Banff), tratado con siete dosis de GAT (total 700 mg), con descenso progresivo de Cr_s hasta 3 mg/dl. Desarrolló diabetes mellitus postrasplante. En junio de 2002, consultó por la aparición de dos lesiones cutáneas en la pierna derecha, sin otros síntomas. Una de ellas era de coloración rosácea y consistencia carnosa y la otra era una pápula exudativa. La biopsia objetivó inflamación granulomatosa dérmica con formas micóticas esporuladas con hifas aisladas cortas, englobadas por células gigantes multinucleadas



Figura 1.



Figura 2.

o libres en la dermis. Las esporas presentaban doble cápsula de color grisáceo-negro. En el cultivo se identificó el hongo *Alternaria* sp. Se realizó desbridamiento de la lesión seguido de anfotericina B liposomal e itraconazol (tabla I). El MMF se suspendió y se convirtió a ciclosporina neoral, sin recidiva de la infección y estabilidad de la función renal.

Caso 3

Varón de 52 años. Trasplante renal en abril 2001. Recibió tratamiento con tacrolimus, MMF y esteroides, presentando evolución favorable con Crs estable (1,8 mg/dl). En agosto de 2002, presentó dos lesiones verrugosas hiperqueratósicas, una en la mano izquierda (fig. 2) y otra en la pierna derecha. La biopsia mostró hifas marrones con septos irregulares acompañadas de reacción granulomatosa subcutánea. En el cultivo se aisló *Phoma* sp. No se encontraron otros signos de infección. Se realizó la exéresis de las lesiones, se suspendió el MMF y se inició anfotericina B liposomal seguida de itraconazol oral (tabla I). Tras objetivar, mediante ecografía, extensión de la lesión a planos profundos, se practicó una infiltración local con anfotericina B. El paciente tras finalizar el tratamiento ha permanecido libre de lesiones con función renal estable.

Caso 4

Varón de 58 años nefropatía diabética, trasplante renal en junio de 2001. Biopsia renal el quinto día postrasplante que mostró rechazo agudo grado IIb

(clasificación de Banff), tratado con bolos de esteroides y cuatro dosis de GAT (total 750 mg), finalmente Crs de 2mg/dl. La inmunosupresión de mantenimiento consistió en biterapia con tacrolimus y MMF. Diez meses postrasplante se suspendió MMF por anemia y leucopenia. En enero de 2003, se detectaron dos lesiones cutáneas nodulares queratósicas, una en la pierna derecha y la otra en la rodilla izquierda (fig. 3). La histología objetivó formas micóticas esporuladas con hifas segmentadas. Las esporas presentaban doble cápsula de color grisáceo-negro. En el cultivo creció *Alternaria* sp. Los estudios de extensión de enfermedad fueron negativos. Se realizó conversión a ciclosporina neoral y se trató con anfotericina B liposomal seguida de itraconazol (tabla I). Tras finalizar el tratamiento, no ha recidivado la infección, con estabilidad de función renal.

DISCUSIÓN

Aspergillus, *Alternaria* y *Phoma* son hongos ubicuos y cosmopolitas^{3-4,7}. La infección subcutánea por estos hongos, se ha asociado a patologías comunes como la diabetes mellitus, broncopatía, quemaduras, insuficiencia cardíaca, y enfermedades inflamatorias^{5,7,11}, y en general a entidades caracterizadas por un estado de inmunodepresión como el que acontece en el trasplante renal^{3-5,7-8,11-13}. En los pacientes trasplantados el grado de inmunosupresión acumulada se ha relacionado con el riesgo de infección fúngica, destacando que en los casos de micosis subcutánea invasiva en trasplantados descritos en la literatura, el tacrolimus fue el anticalcineurínico más frecuentemente utilizado^{3-4,8-9,11}. Nuestros cuatro pacientes en el momento de la infección recibían tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, tres en triple terapia



Figura 3.

con MMF y esteroides y uno en biterapia con MMF. Tres de ellos se habían tratado con GAT, lo que pudo acentuar el grado de inmunosupresión. La coexistencia de diabetes mellitus de tres pacientes junto con la hepatitis crónica por VHC en uno de ellos, podrían haber contribuido al desarrollo de la infección fúngica.

En la serie que presentamos destaca la agregación temporal en los cuatro casos descritos que se diagnosticaron en el período comprendido entre junio de 2002 y enero de 2003. No hemos encontrado literatura que haga referencia a una agrupación temporal de casos de micosis subcutánea en trasplantados renales como la expuesta. No obstante, sí que se ha descrito la agregación temporal de casos de aspergilosis sistémica en trasplantados renales en relación a un incremento de la carga de hongos filamentosos en el aire acondicionado¹⁴. En los nueve años de evolución de nuestro programa de trasplante renal, no hemos detectado ningún caso de micosis subcutánea invasiva o sistémica fuera de los cuatro casos descritos, cuya presentación coincidió con las obras de demolición de un edificio anexo al hospital. Esta coincidencia permite al menos considerar la hipótesis de una mayor concentración de elementos fúngicos en el ambiente como causa de las infecciones. Los Servicios de Microbiología y de Medicina Preventiva no encontraron el origen de la infección tras estudiar posibles reservorios y vectores de transmisión, por lo que sólo podríamos especular sobre las razones de la agrupación cronológica. Se ha descrito la posible asociación entre una mayor concentración de esporas ambientales y el desarrollo de micosis invasiva aunque es un tema que sigue siendo motivo de controversia¹⁴⁻¹⁹.

En los cuatro casos, las lesiones cutáneas en espalda, dorso de manos y piernas sin antecedente traumático previo, fueron la única manifestación de la infección. Se ha descrito una alta tasa de mortalidad en la enfermedad diseminada secundaria a micosis subcutánea^{5,7}, por lo que se recomienda un tratamiento agresivo. Únicamente en el caso 1, se detectó invasión de vasos sanguíneos por el hongo, sin presentar ninguno de los cuatro pacientes manifestaciones de infección sistémica. Si bien, la pauta de tratamiento de este tipo de infecciones fúngicas no está bien estandarizada, la mayoría de autores recomiendan exéresis quirúrgica de la lesión seguida de antifúngicos de uso sistémico, además de sugerir la reducción de tratamientos inmunosupresores^{4,7,9-12}. Los fármacos antifúngicos de elección son los azoles y la anfotericina B usándose frecuentemente terapia combinada durante un largo período de tiempo (2-6 meses)^{4-6,8-9,11}. Algunos antifúngicos como

terbinafina o 5-flucytosina no son tan eficaces^{5,11} como los azoles y la anfotericina. Existen nuevos fármacos como voriconazol y caspofungina que podrían ser una buena alternativa, aunque se requiere más experiencia en su uso⁶. La recidiva o persistencia de la infección tras finalizar el tratamiento ocurre frecuentemente^{9,11}, recomendándose prolongar el tratamiento antifúngico, cambiar el fármaco o añadir otro diferente^{4-6,9,11-12}. La infiltración local con anfotericina o azoles es una terapia que puede ser usada en combinación con drogas sistémicas, bien como tratamiento inicial o de las recidivas²⁰. El planteamiento terapéutico en nuestros pacientes se basó en anfotericina liposomal B e itraconazol (cuatro pacientes), exéresis de la lesión (tres pacientes) e infiltración local de anfotericina B en las dos recidivas. Además se redujo la inmunosupresión con suspensión del MMF (tres pacientes) y conversión de tacrolimus a ciclosporina neoral (tres pacientes). La evolución de los cuatro casos ha sido satisfactoria, permaneciendo libres de enfermedad y con función renal estable.

La micosis subcutánea invasiva es una entidad poco habitual en la población trasplantada renal, no obstante los casos presentados obligan a considerar la etiología micótica en toda lesión cutánea de evolución subaguda en pacientes trasplantados renales.

BIBLIOGRAFÍA

- Merino E, Bañuls J, Boix V y cols.: Relapsing Cutaneous Alternariosis in a kidney transplant recipient cured with Liposomal Amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22: 51-3, 2003.
- Everett E, Busick NP, Sielaff DC y cols.: A deeply invasive *Phoma* Species infection in a renal transplant recipient. *Transplantation Proceedings* 35: 1387-9, 2003.
- Yehia M, Thomas M, Pilmore H y cols.: Subcutaneous Black fungus (*Phaeohiphomyces*) infection in renal transplant recipients: three cases. *Transplantation* 77 (1): 140-2, 2004.
- Halaby T, Boots H, Vermeulen A y cols.: *Phaeohiphomyces* caused by *Alternaria* infectora in a renal transplant recipient. *J Clin Microbiol* 39 (5): 1952-5, 2001.
- Revankar S, Patterson J, Sutton D y cols.: Disseminated *Phaeohiphomyces*: review of an emerging mycosis. *CID* 34: 467-76, 2002.
- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick S y cols.: Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol* (37): 3946-51, 1999.
- Van Burik J, Colven R, Spach D y cols.: Cutaneous Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 36 (11): 3115-21, 1998.
- Diz S, Fortun J, Sánchez A y cols.: Alternariosis cutánea tras trasplante renal. *Med Clin (Barc)* 121 (15): p. 599, 2003.
- Park SB, Kang MJ, Whang SY y cols.: A case of primary cutaneous aspergillosis in a renal transplant recipient. *Transplantation Proceedings* 36: 2156-7, 2004.
- Kazory A, Ducloux D, Reboux G y cols.: Cutaneous *Alternaria* infection in renal transplant recipients: a report of two

E. GAVELA MARTÍNEZ y cols.

- cases an unusual mode of transmission. *Transpl Infect Dis* 6 (1): 46-9, 2004.
11. Benito N, Moreno A, Puig J y cols.: Alternariosis after liver transplantation. *Transplantation* 72 (11):1840-3, 2001.
 12. Baker J, Salkin I, Forgacs P y cols.: First report of subcutaneous Phaeohyphomycosis of the foot caused by *Phoma Minutella*. *J Clin Microbiol* 25 (12): 2395-7, 1987.
 13. Anaissie E, Bodey P, Rinaldi M y cols.: Emerging fung pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect* 8: 323-30, 1989.
 14. Panackal AA, Dahlam A, Keil KT y cols.: Outbreak of invasive aspergillosis among renal transplant recipients. *Transplantation* 75 (7): 1050-3, 2004.
 15. Bouza E, Peláez T, Pérez-Molina J y cols.: Demolition of a hospital building by controlled explosion: the impact on filamentous fungal load in internal and external air. *J Hosp Infect* 52 (4): 234-42, 2002.
 16. Arnow PM, Andersen RL, Mainous PD y cols.: Pulmonary aspergillosis during hospital renovation. *Am Rev Respir Dis* 118 (1): 49-53, 1978.
 17. Bryce EA, Walker M, Scharf S y cols.: An outbreak of cutaneous aspergillosis in a tertiary-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 (3): 170-2, 1996.
 18. Streifel AJ, Lauer JL, Vesley D y cols.: *Aspergillus fumigatus* and other thermotolerant fungi generated by hospital building demolition. *Appl Environ Microbiol* 46 (2): 375-8, 1983.
 19. Hospenhal DR, Kwon-Chung KJ, Bennet JE y cols.: Concentrations of airborne *Aspergillus* compared to the incidence of invasive aspergillosis: lack of correlation. *Med Mycol* 36 (3): 165-8, 1998.
 20. Becherel PA, Chosidow O, Frances C y cols.: Cutaneous alternariosis after renal transplantation. *Ann Intern Med* 122: 171, 1995.