

Infección urinaria nosocomial por *Trichosporon asahii*. Primeros dos casos en Chile

Víctor Silva, Guillermo Zepeda y Daniel Alvarado

Programa de Microbiología y Micología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Resumen Presentamos dos casos de infección urinaria nosocomial por *Trichosporon asahii*, en pacientes con catéter vesical y hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos de dos hospitales de Santiago de Chile. Ambos pacientes tenían como denominador común, comorbilidad asociada importante, multicateterizados e infecciones bacterianas concomitantes que requirieron uso de antimicrobianos de amplio espectro. Un aislamiento presentó resistencia *in vitro* a anfotericina B. Ambos fueron sensibles a fluconazol, pero presentaron valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) con rangos de sensibilidad dosis dependiente para ketoconazol e itraconazol. Destacamos que éste es el primer caso de *T. asahii* como agente de infección urinaria en Chile.

Palabras clave *Trichosporon asahii*, Infección urinaria nosocomial, Sensibilidad antifúngica, Patógeno emergente

Nosocomial urinary infection due to *Trichosporon asahii*. First two cases in Chile

Summary We present two cases of nosocomial urinary tract infection due to *Trichosporon asahii* in intensive care unit patients with bladder catheter from two hospitals in Santiago, Chile. Both patients had an several catheters and bacterial infections that required the use of antibiotic therapy. One strain showed *in vitro* resistance to amphotericin B. Both strains were susceptible to fluconazole, but presented MIC with dose-dependent susceptibility to ketoconazole and itraconazole. This is the first report showing *T. asahii* as urinary tract infection agent in Chile.

Key words *Trichosporon asahii*, Nosocomial urinary tract infection, Antifungal susceptibility, Emergent pathogen

El género *Trichosporon* puede formar parte de la microbiota humana, especialmente en la región perigenital [1] y es agente de una infección benigna superficial llamada piedra blanca [2]. Los aislamientos anteriormente clasificados como *Trichosporon beigelii* se han reclasificado actualmente, de tal forma que se piensa que la mayoría de estos aislamientos procedentes de infecciones sistémicas pertenecen a la especie *Trichosporon asahii*,

mientras que los aislamientos de *T. beigelii* causantes de piedra blanca en zona púbica son probablemente *Trichosporon inkin* o *Trichosporon mucoides*. Otras especies con importancia clínica son *Trichosporon cutaneum* y *Trichosporon ovoides* [3]. En las últimas dos décadas, se han descrito como agentes de infecciones oportunistas en pacientes inmunosuprimidos, que pueden causar infecciones sistémicas graves [4-7]. Así, se han relatado infecciones respiratorias, abscesos cerebrales, endocarditis en válvula protésica, endoftalmitis postoperatoria, peritonitis, hepatitis, micosis gástrica, otomicosis y fungemia con diseminación visceral y cutánea entre otras, donde *T. asahii* es la principal especie implicada [2,8-11]. A pesar de esta amplia gama de presentaciones clínicas, destacamos que en la literatura mundial existen muy pocos casos descritos de infecciones del tracto urinario (ITU) causadas por especies de *Trichosporon* [12-14].

Debido a lo anterior, presentamos los dos primeros casos clínicos de ITU nosocomiales causados por *T. asahii* en pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos (UCI) en Chile.

Dirección para correspondencia:

Dr. Víctor Silva
Programa de Microbiología y Micología, ICBM,
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Independencia 1027, Santiago, Chile
Tel.: +56 2 678 6145
Fax: +56 2 735 5855
E-mail: vsilva@machi.med.uchile.cl

Aceptado para publicación el 21 de Marzo de 2003

Caso 1. Paciente de sexo masculino, de 63 años, con antecedente de mieloma múltiple de alto grado. Ingresó en UCI de un hospital clínico del área sur de Santiago, por descompensación de su patología de base el día 18 de enero del 2002, evolucionando con fallo respiratorio que requirió ventilación mecánica y traqueostomía, sepsis secundaria a un foco pulmonar, fallo renal que requirió diálisis y sonda vesical a permanencia. En este contexto, se aislaron múltiples gérmenes multirresistentes de secreción traqueal, identificándose *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus*, entre otros, por lo cual recibió tratamiento antibiótico de amplio espectro con ceftazidima, amikacina, vancomicina, imipenem y sulperazona.

sa, ambas cepas fueron identificadas como *T. asahii*, según los métodos estándares clásicos, que incluyen análisis micromorfológico en agar extracto de levadura (2%) con glucosa (0,5%), asimilación de carbohidratos (glucosa, L-arabinosa, sorbosa, melibiosa, inositol, ramnosa y dulcitol), actividad ureasa, termotolerancia y crecimiento en presencia de cicloheximida [3].

La sensibilidad *in vitro*, se determinó por el método E-test en agar RPMI más glucosa (2%), L-glutamina, tamponado con MOPS a pH 7 y lectura a las 48 h de incubación a 37 °C. Ambos aislamientos fueron sensibles a fluconazol y sensibles dependiendo de la dosis a ketoconazol e itraconazol. El aislamiento del caso 2, presentó una CMI de 2 µg/ml para anfotericina B (Tabla).

Tabla. Cepas de *Trichosporon asahii* aisladas de urocultivo según fecha de aislamiento, recuento y sensibilidad *in vitro*.

N° caso	Agente	Fecha cultivo	Recuento ufc/ml	CMI µg/ml			
				Anfotericina B	Ketoconazol	Itraconazol	Fluconazol
1	<i>T. asahii</i>	30/01/2002	>1x 10 ⁵	0,5	0,75*	0,5*	1,5
2	<i>T. asahii</i>	12/03/2002	5 x 10 ⁴	2**	0,38*	0,25*	2

*Sensibilidad dosis dependiente; **Resistente

A los 12 días del ingreso, por indicación médica se tomó una muestra de orina para urocultivo, el cual reveló crecimiento de levaduras superior a 10⁵ ufc/ml. Se cambió la sonda vesical e inició tratamiento con anfotericina B, que al segundo día se reemplazó por fluconazol, debido al empeoramiento de la función renal, cumpliéndose siete días de terapia con este azólico. El paciente evolucionó con buena respuesta clínica y microbiológica al tratamiento antifúngico. Sin embargo, a los pocos días presentó deterioro de su condición clínica general, debido a su enfermedad de base, y falleció el 13 de febrero de 2002.

Caso 2. Paciente de sexo masculino, de 62 años, con antecedentes de enfermedad de Parkinson e hipertensión arterial. Ingresó en un hospital clínico del área norte de Santiago, para someterse a cirugía estereotáxica pero evolucionó en forma tórpida con ventriculitis y drenaje ventricular externo infectado a repetición, por lo cual ingresó en UCI el día 7 de diciembre de 2001. Requirió ventilación mecánica por fallo respiratorio agudo, gastrostomía por trastorno de la deglución y sonda vesical permanente.

Debido a su estado, desarrolló infecciones bacterianas por gérmenes multirresistentes, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, por lo que debieron usarse vancomicina, imipenem y sulperazona, entre otros antibióticos.

A los 95 días del ingreso (12 de marzo de 2002), se aislaron de orina levaduras con recuento de 5 x 10⁴ ufc/ml. Se cambió la sonda vesical e inició tratamiento con anfotericina B intravenosa en dosis de 25 mg/día durante 20 días. El cultivo de orina se negativizó a las 48 h de iniciado el tratamiento antifúngico. El paciente fue dado de alta de la UCI el día 13 de junio de 2002.

Estudio microbiológico. Las muestras de orina fueron sembradas en placas de Petri con agar sangre y agar MacConkey, incubándose a 37 °C con observación diaria durante 48h. Luego del aislamiento y recuento de las colonias en el agar sangre, se verificó que el cultivo era puro y correspondía a levaduras, remitiéndose a nuestro laboratorio para la identificación y estudio de sensibilidad. Las colonias eran cremosas de color blanco y superficie rugo-

Algunas especies de *Trichosporon* son agentes oportunistas en pacientes inmunosuprimidos. Se describen como patógenos emergentes de infecciones sistémicas graves y es *T. asahii* la principal especie identificada [4-8]. Sin embargo, el aislamiento de *Trichosporon* spp. en orina ha sido poco descrito [12-14].

No están bien definidos los criterios microbiológicos para ITU por levaduras [16]. Algunos proponen aislamientos mayores a 10⁵ ufc/ml para considerar infección [17]. Previamente, hemos demostrado que pacientes internados en UCI y con catéteres vesicales con recuentos de levaduras 2 x 10⁴ ufc/ml, requirieron tratamiento antifúngico específico [14]. Basados en esta última propuesta, ambos pacientes cumplirían los criterios microbiológicos para diagnóstico de ITU por *T. asahii*, ya que en el primer caso, se aisló >10⁵ ufc/ml y en el segundo 5 x 10⁴ ufc/ml.

Los pacientes, además de estar internados en UCI y tener cateterización vesical, presentaban diversos factores de riesgo para desarrollar infecciones por gérmenes oportunistas, como comorbilidad importante, multiinvasivos, infecciones bacterianas graves y uso de antibioticoterapia de amplio espectro [5-7,10,12,14,17]. Por otro lado, los cultivos microbiológicos previos de sangre, orina y otras secreciones, fueron siempre negativos para hongos, aislándose *T. asahii* de orina a los 12 y 95 días, respectivamente, lo que indica un origen nosocomial tardío de esta infección, siendo superior al tiempo descrito para candiduria nosocomial, que se inicia a partir del tercer día de cateterización vesical [14,17].

Ambos pacientes respondieron clínica y microbiológicamente al tratamiento antifúngico. Sin embargo, el paciente con mieloma múltiple falleció sin atribuir su muerte a la infección urinaria por *T. asahii*, sino a descompensación de su patología de base. Esto coincide con otros, quienes señalan, que a diferencia de la trichosporosis sistémica, la ITU por estos agentes no se asocia a elevada mortalidad [8,13], especialmente cuando el diagnóstico y tratamiento se realizan en forma precoz.

Los estudios de sensibilidad de *T. asahii* demuestran su escasa sensibilidad a varios antifúngicos [14,18]. En la presente comunicación, los dos aislamientos fueron

sensibles a fluconazol y presentaron valores de CMI considerados de sensibilidad dependiente de la dosis para ketoconazol e itraconazol. El aislamiento del caso 2, presentó CMI de 2 µg/ml para la anfotericina B, valor considerado resistente *in vitro*, a partir de estudios de sensibilidad en especies de *Candida* [19,20]. Sin embargo, este paciente presentó disminución del recuento de *Trichosporon*, y los urocultivos llegaron a negativizarse a partir de las 48 h de tratamiento con anfotericina B. Esto nos indica que los criterios de sensibilidad y resistencia, obtenidos *in vitro* para *Candida* spp., no siempre pueden extrapolarse a la respuesta clínica del paciente con infecciones por otros hongos, como es el caso de nuestra experiencia con ITU por *T. asahii*. Por lo tanto, es necesario realizar estudios para asociar correctamente criterios de sensibilidad entre CMI obtenidos *in vitro* y evolución clí-

nica del paciente frente a una determinada micosis, con el objetivo de contar con una herramienta eficaz de apoyo para la elección terapéutica frente a infecciones por hongos distintos a *Candida*.

Debido a lo anterior, creemos necesario realizar urocultivos de vigilancia en pacientes que presentan los factores de riesgo enunciados previamente, para detectar precozmente funguria y evaluar en base a criterios clínicos y microbiológicos la necesidad de tratamiento. En resumen, destacamos a *T. asahii* como agente fúngico emergente de ITU en pacientes hospitalizados en UCI sometidos a cateterización vesical, siendo éste el primer caso publicado en Chile.

Bibliografía

1. Ellner K, Mc Bride ME, Rosen T, Berman D. Prevalence of *Trichosporon beigellii*. Colonization of normal perigenital skin. J Med Vet Mycol 1991; 29: 99-103.
2. Kalter DC, Tschen JA, Cernoch PL, et al. Genital white piedra: epidemiology, microbiology, and therapy. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 982- 993.
3. Hoog GS, Guarro J. Atlas of clinical fungi. 2nd ed. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Netherlands - Universitat Rovira i Virgili, Spain, 1996.
4. Haupt HM, Merz WG, Berschorner WE, Vaughan WP, Saral R. Colonization and infection with *Trichosporon* species in the immunosuppressed host. J Infect Dis 1983; 147: 199-203.
5. Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis, and management. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 2): 487- 491.
6. Walsh TJ, Newman KR, Moody M, Wharton RC, Wade JC. Trichosporonosis in patients with neoplastic disease. Medicine 1986; 65: 268- 279.
7. Kiehn TE, Edwards FF, Armstrong D. The prevalence of yeasts in clinical specimens from cancer patients. Am Soc Clin Pathol 1980; 73: 518- 521.
8. Herbrecht R, Koenig H, Waller J, Liu KL, Guého E. *Trichosporon* infections: clinical manifestations and treatment. J Mycol Med 1993; 3: 129- 136.
9. Coquilla BH, Kraus EW. Trichosporonosis (white piedra): four cases in the United States. J Assoc Milit Dermatol 1983; 9: 27- 29.
10. Manzella JP, Berman IJ, Kukrika MD. *Trichosporon beigellii* fungemia and cutaneous dissemination. Arch Dermatol 1982; 118: 343- 345.
11. Fischman O, Pires De Camargo Z, Meireles M. Genital white piedra: An emerging new fungal disease?. Fifth International Conference on mycoses, Pan American Health Organization 1980; 396:70- 76.
12. Blancard A, Gouin F, Dunan S, Quilici M. Infection urinaire à *Trichosporon inkin*. Med Mal Infect 1995; 25: 605- 614.
13. Lussier N, Laverdière M, Delorme J, Weiss K, Dandavino R. *Trichosporon beigellii* funguria in renal transplant recipients. Clin Infect Dis 2000; 31: 1299- 1301.
14. Febré N, Silva V, Medeiros EAS, Wey SB, Colombo AL, Fischman O. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. J Clin Microbiol 1999; 37: 1584- 1586.
15. Colombo AL, Barchiesi F, McGough DA, Rinaldi MG. Comparison of Etest and National Committee for Clinical Laboratory Standards broth microdilution method for azole antifungal susceptibility testing. J Clin Microbiol 1995; 33: 535- 340.
16. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infection. Am J Infect Control 1988; 16: 1-28.
17. Oravcova E, Lacka J, Drgona L, et al. Funguria in cancer patients: analysis of risk factors, clinical presentation and outcome in 50 patients. Infection 1996; 24: 319- 323.
18. Wolf DG, Falk R, Hacham M, et al. Multidrug-resistant *Trichosporon asahii* infection of nongranulocytopenic patients in three intensive care units. J Clin Microbiol 2001; 39: 4420- 4425.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A. Wayne (PA), National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
20. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretative breakpoint for antifungal susceptibility tests: Conceptual framework and analysis of *in vitro* - *in vivo* correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. Subcommittee on antifungal susceptibility testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clin Infect Dis 1997; 24: 235- 247.