

Tratamiento eficaz con voriconazol de un fungoma pulmonar por *Pseudallescheria boydii* en un paciente con infección por VIH y tuberculosis previa

Jesús García¹, Alexander Perkins¹, Margarita Garau¹, Josepa Gené², Laura Molina¹ y Amalia del Palacio¹

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ²Unitat de Microbiologia, Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili, Reus

Resumen

Describimos un caso de colonización pulmonar por *Pseudallescheria boydii* en una caverna de origen tuberculoso; la infección tuberculosa había sido tratada con éxito cuatro años antes. El paciente era VIH positivo en estadio C3 con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral. El diagnóstico presuntivo se realizó mediante técnicas de imagen y estudios anatomopatológicos mientras que el de certeza se obtuvo por medio del cultivo del agente etiológico. Las CMI de voriconazol (0,5 µg/ml) obtenidas *in vitro* aconsejaron que se instaurase un tratamiento profiláctico antifúngico antes de proceder a la cirugía del fungoma por tratarse de un paciente inmunosuprimido. Se revisan las formas clínicas de infección producidas por *P. boydii* así como las posibilidades terapéuticas médicas actuales.

Palabras clave

Pseudallescheria boydii, Bola fúngica pulmonar, Colonización

Successful treatment with voriconazole of a *Pseudallescheria boydii* fungus ball in a HIV positive patient and previous tuberculosis

Summary

We herein describe a patient with a *Pseudallescheria boydii* fungus ball in a tuberculous lung cavity, which was successfully treated four years earlier. The patient was HIV positive classified as C3 with a previous history of i.v. heroin abuse. The clinical presumptive diagnosis was radiologically established combined with histological examination. Culture of tissue confirmed and proved the fungal etiology. *In vitro* MIC values for voriconazole (0.5 mg/ml) guided antifungal prophylactic treatment before surgical eradication of the fungus ball since the patient was immunosuppressed. We discuss the clinical spectrum of *P. boydii* infections and currently medical approach.

Key words

Pseudallescheria boydii, Pulmonary fungus ball, Colonization

Dirección para correspondencia:

Dr. Amalia del Palacio
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Carretera de Andalucía Km. 5,4
28041 Madrid, España
Tel.: +34 91 390 82 39
Fax: +34 91 565 27 65
E-mail: apalacioh.hdoc@salud.madrid.org

Aceptado para publicación el 2 de Junio de 2003

©2003 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 Euros

Pseudallescheria boydii es un hongo filamentoso, telúrico, ubicuo, responsable de diferentes micosis oportunistas. Se puede aislar de aguas contaminadas y de alcantarillas por lo que la infección humana es consecuencia de la implantación traumática del hongo o de su aspiración de las aguas contaminadas. El espectro clínico de las enfermedades que produce es muy amplio, siendo similar al que produce *Aspergillus* spp. Su presentación clínica más común es el micetoma. La localización pulmonar es la segunda más frecuente. Esta afección puede variar desde formas asintomáticas, como la colonización bronquial y pulmonar, a incluso formas invasoras como neumonía [1]. Presentamos un caso de colonización pulmonar por *P. boydii* en una paciente inmunosuprimida.

Caso clínico. Mujer de 43 años, con infección por el VIH y en estadio C3, que no seguía tratamiento antirretroviral, fumadora activa, con infección por los virus de las hepatitis B y C, y antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral. La paciente fue diagnosticada de tuberculosis pulmonar en 1994. Cuatro años después presentó reactivación, que fue tratada con cuatro fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) durante un año, con cultivo de esputo para micobacterias negativo al finalizar el tratamiento.

La paciente acudió al servicio de Urgencias de nuestro hospital en marzo de 2002 por un cuadro clínico de 15 días de evolución con tos y expectoración hemoptóica, astenia y deterioro general, además de pérdida de peso (12 kg) en los últimos cuatro meses. En la exploración destacaban mínimas adenopatías cervicales y axilares bilaterales (menores de 0,5 cm) no dolorosas. Tanto la auscultación cardiopulmonar como la exploración abdominal fueron normales y no se encontraron hallazgos de interés en las pruebas rutinarias de sangre y orina. El electrocardiograma fue normal. En la radiografía de tórax se apreció una lesión cavitada en lóbulo superior derecho de aproximadamente 3 cm de diámetro, con contenido denso en su interior y signos de redistribución vascular (Figura 1). Por tomografía axial computarizada se confirmó la imagen de lesión cavitada compatible con bola fúngica (Figura 2). En la biopsia transbronquial se visualizó una formación nodular constituida por estructuras fúngicas, septadas y ramificadas; el parénquima pulmonar presentaba un intenso infiltrado inflamatorio. Se realizó un aspirado broncoalveolar, procediéndose a su siembra en medios para bacterias aerobias y anaerobias, micobacterias y hongos. Las tinciones de auramina y Ziehl-Neelsen fueron negativas para bacilos ácido-alcohol resistentes y no se observó crecimiento en los cultivos de bacterias y micobacterias. A los seis días creció en agar de Sabouraud con cloranfenicol un cultivo puro del hongo *P. boydii*. Se realizaron pruebas de sensibilidad *in vitro* siguiendo las directrices del NCCLS [2]. Los valores de CMÍ obtenidos para los ocho antifúngicos ensayados fueron los siguientes: 4-8 µg/ml para terbinafina; 0,5 µg/ml, voriconazol; 2 µg/ml, anfotericina B; 0,06 µg/ml, ravuconazol; 8 µg/ml, fluconazol; 128 µg/ml, 5-fluorocitosina; 2 µg/ml, itraconazol y 1 µg/ml, ketoconazol. Se inició tratamiento antirretroviral, con buena tolerancia, así como tratamiento antifúngico con voriconazol (200 mg/12 h). La paciente fue intervenida quirúrgicamente a la semana siguiente, practicándose lobectomía superior derecha sin complicaciones. En el estudio anatomopatológico de la pieza se observó una formación nodular constituida por estructuras fúngicas septadas que se ramificaban en ángulos de 45 grados con infiltrado inflamatorio acompañante. La evolución fue favorable y se le dio el alta al cabo de una semana. Actualmente se encuentra pendiente de valoración, manteniendo la misma pauta de tratamiento con voriconazol.

P. boydii, anteriormente conocido como *Petriellidium boydii* y *Allescheria boydii* [1], es la forma sexual (teleomorfa) de *Scedosporium apiospermum* [3-5], que ocasionalmente puede presentar también otra forma asexual denominada *Graphium* [1,5]. Se trata de un hongo filamentos, telúrico y ubicuo que se encuentra en el suelo, aguas residuales (alcantarillas) y materia orgánica en descomposición, sobre todo en países de clima templado y con un alto régimen pluvial [3].

Clínicamente, este hongo puede dar lugar a un amplio espectro de infecciones superponibles a las producidas por *Aspergillus fumigatus*, otro hongo filamentos oportunistas [1,3]. El estudio anatomopatológico combina-



Figura 1. Radiografía anteroposterior de tórax que muestra cavitación en lóbulo superior derecho.



Figura 2. Tomografía axial computarizada: muestra lesión cavitada con lesiones nodulares en lóbulo superior.

do con el micológico permiten hacer un diagnóstico etiológico de esta infección, puesto que el estudio histológico sólo pone de manifiesto la existencia de hifas tabicadas ramificadas en ángulo agudo, característica compartida por otros agentes fúngicos como *Aspergillus* spp. y *Fusarium* spp. El cultivo es el único procedimiento que permite hacer un diagnóstico micológico de certeza (Figura 3).

P. boydii, en climas templados, es el agente más frecuentemente productor de micetoma de grano blanco, infección habitualmente secundaria a la inoculación de conidios del hongo a través de traumatismos en manos, pies y miembros inferiores [3]. Se han descrito otros cuadros cutáneos sin los granos característicos del micetoma más parecidos a las formas linfocutáneas de la esporotricosis [1]. La localización pulmonar es la segunda más frecuente tras las formas superficiales, habiéndose descrito otras entidades clínicas, mucho menos frecuentes como sinusitis, meningitis, absceso cerebral, artritis, osteomielitis, endocarditis (asociadas más a prótesis mecánicas valvulares que a válvulas nativas), queratitis, otomicosis (sobre todo en niños) e infecciones diseminadas en

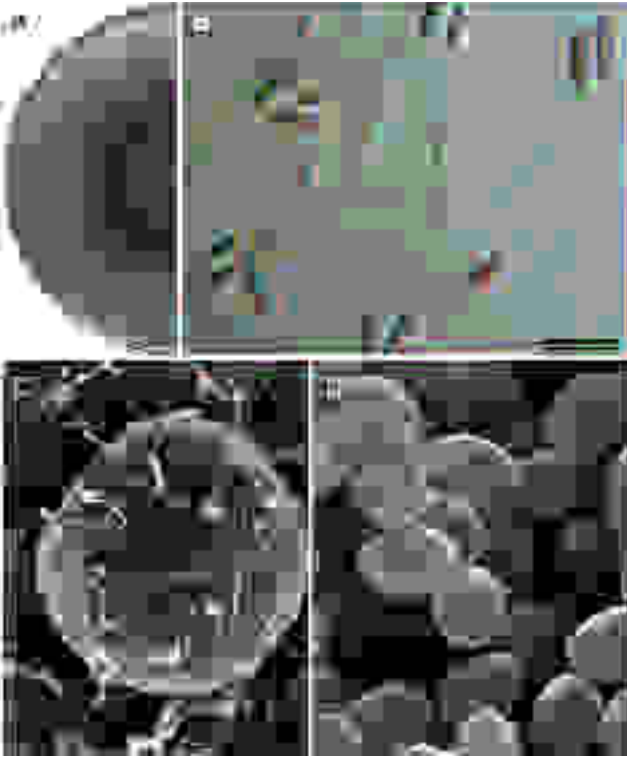


Figura 3. *Pseudallescheria boydii*. A: colonia de 15 días creciendo sobre agar harina de avena a 25 °C. B: células conidiógenas y conidios de *Scedosporium apiospermum* (forma asexual). C: ascoma. D: ascosporas.

pacientes inmunocomprometidos [1,3,6]. La infección pulmonar puede variar desde formas asintomáticas como la colonización bronquial y pulmonar a formas más severas como el fungoma (bola fúngica) y la neumonía [1,3,4]. La formación de un fungoma viene determinada por la presencia de cavidades pulmonares preexistentes por procesos anteriores como sarcoidosis, bronquiectasias, pulmón poliquístico, tuberculosis, como sucedió en el presente caso, u otras infecciones bacterianas [1,3,4,6]. Estas cavidades pueden colonizarse por inhalación de conidios del hongo o, en casos más extremos, por medio de aspiración de aguas contaminadas con este agente, como es habitual que suceda en la aspiración de aguas residuales. La cavidad preexistente constituye un medio donde el hongo puede desarrollarse, llegando incluso a invadir los tejidos subyacentes y diseminarse en el caso de pacientes inmunosuprimidos [3]. En pacientes neutropénicos y con trasplante de órgano sólido son habituales las infecciones pulmonares por hongos oportunistas, en las que *P. boydii* no figuraría entre las especies más frecuentes [3]. En los pacientes con infección por VIH los patógenos fúngicos más comunes son *Aspergillus* spp. y *Cryptococcus* spp. [7]. El fungoma pulmonar, además de dar lugar a una imagen radiológica característica, puede acompañarse de tos, expectoración y hemoptisis, de forma similar a lo que ocurre con el aspergiloma [4].

El tratamiento de la bola fúngica pulmonar causada por *P. boydii* suele ser quirúrgico conjuntamente con la administración de antifúngicos. La indicación quirúrgica en sujetos inmunocompetentes viene dada por la existencia de hemoptisis de repetición que pueden comprometer seriamente la vida del enfermo. En nuestro caso se procedió a tratamiento quirúrgico porque la paciente refería que había tenido tos hemoptoica y por la hipotética posibilidad de aparición en el futuro de infiltración fúngica de tejido pulmonar viable. En esta paciente se administró voriconazol con el fin de evitar la posible diseminación fúngica durante el acto quirúrgico.

Hace dos décadas, el miconazol intravenoso era el antifúngico de elección para el tratamiento de las formas invasoras de infección por *P. boydii* [1,8]. Actualmente las formulaciones intravenosas de este antifúngico ya no se encuentran disponibles. A diferencia de las infecciones invasoras por *A. fumigatus*, que pueden ser tratadas con polienos, las causadas por *P. boydii* no responden a éstos. Más recientemente ha sido introducido el itraconazol oral que, en algunos casos, puede ser eficaz [9-12].

El voriconazol es un triazol de última generación que ha demostrado tener, *in vitro*, una actividad superior a la del resto de antifúngicos [13,14] y que resulta, *in vivo*, tan activo como el miconazol frente a *S. apiospermum* [15]. Diversas publicaciones muestran que el voriconazol es eficaz para tratar infecciones por *P. boydii*, aunque la experiencia clínica requiere ser ampliada [15-18]. El estudio de la sensibilidad a los antifúngicos *in vitro* de la cepa aislada en el presente caso, confirmaría también la buena actividad de voriconazol, ya que este antifúngico conjuntamente con ravuconazol fueron los que mostraron las CMIs más bajas.

Existe una experiencia clínica muy limitada con posaconazol, otro azol de última generación, del cual se ha descrito un caso con el tratamiento eficaz de un absceso cerebral debido a *S. apiospermum*, siendo este hecho esperanzador ya que la mayoría de los abscesos cerebrales debidos a esta etiología no responden al tratamiento ni con miconazol ni con itraconazol [19]. El posaconazol ha mostrado ser activo *in vitro* frente a *P. boydii*, resultado que se correlaciona con la actividad mostrada *in vivo* en modelo animal, siendo incluso más eficaz que el itraconazol [20].

Por todo lo expuesto, se comprende que el arsenal antifúngico para el tratamiento de las infecciones producidas por *P. boydii* debería ser ampliado en el futuro, debiéndose correlacionar las respuestas clínicas de los enfermos con las pruebas de sensibilidad *in vitro*.

Bibliografía

1. del Palacio-Hernanz A. Micosis producidas por *Scedosporium*. En: Torres-Rodríguez JM, del Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negróni-Briz R, Pereiro M (Eds.) Micología médica. Barcelona, Masson SA. 1993; 299-305.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi: proposed standard M-38-P. Wayne, PA, NCCLS, 1998.
3. Rippon JW. Pseudallescheriasis. En: Rippon JW (Ed.) Medical Mycology. Philadelphia, WS Saunders Co. 1988: 651-680.
4. Prat C, Torres JM, Martínez J, Coll F. Colonización intracavitaria por *Petriellidium (Allescheria) boydii*. Arch Bronconeumol 1980; 16: 120-123.
5. Guého E, de Hoog GS. Taxonomy of the medical species of *Pseudallescheria* and *Scedosporium*. J Mycol Med 1991; 118: 3-9.
6. Breton JR, Salavert M, Orero A, et al. Infección tórpida sobre pulmón poliquistico. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 130-132.
7. McGinnis G. Pulmonary complications of acquired immunodeficiency syndrome. In: Naidich DP, Well WR, Muller NL, et al. (Eds.) Computed tomography and magnetic resonance of the thorax (3rd ed.) Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 465-503.
8. Lutwick LI, Galgiani JN, Johnson RH, Stevens DA. Visceral fungal infections due to *Petriellidium boydii* (*Allescheria boydii*). *In vitro* sensitivity studies. Am J Med 1976; 5: 485-492.
9. Nomdedeu J, Brunet S, Martino R, Altas A, Ausina V, Dominga A. Successful treatment of pneumonia due to *Scedosporium apiospermum* with itraconazole: case report. Clin Infect Dis 1993; 16: 731-733.
10. Goldberg SL, Geha DJ, Marshall WF, Inwards DJ, Hoogland HC. Successful treatment of simultaneous pulmonary *Pseudallescheria boydii* and *Aspergillus terreus* infection with oral itraconazole. Clin Infect Dis 1993; 16: 805.
11. Phillips P, Forbes JC, Speert DP. Disseminated infection with *Pseudallescheria boydii* in a patient with chronic granulomatous disease: response to gamma-interferon plus antifungal chemotherapy. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 536-539.
12. Piper JP, Golden J, Brown D, Broestler J. Successful treatment of *Scedosporium apiospermum* suppurative arthritis with itraconazole. Pediatr Infect Dis J. 1990; 9: 674-5.
13. Carrillo AJ, Guarro J. *In vitro* activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2151-2153.
14. Cuenca-Estrella M, Ruiz-Díez B, Martínez-Suárez IV, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. Comparative *in vitro* activity of voriconazole (UK-109, 496) and six other antifungal agents against clinical isolates of *Scedosporium prolificans* and *Scedosporium apiospermum*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 149-151.
15. Girmenia C, Luizi G, Monaco M, Martino P. Use of voriconazole in treatment of *Scedosporium apiospermum* infection: case report. J Clin Microbiol 1998; 36: 1436-1438.
16. Poza G, Montoya J, Redeondo C, et al. Meningitis caused by *Pseudallescheria boydii* treated with voriconazole. Clin Infect Dis 2000; 30: 981-982.
17. Jabado N, Casanova JL, Haddad E, et al. Invasive pulmonary infection due to *Scedosporium apiospermum* in two children with chronic granulomatous disease. Clin Infect Dis 1998; 27: 1437-1441.
18. Muñoz P, Marín M, Tornero P, Rabadán PM, Rodríguez-Creixens M, Bouza E. Successful outcome of *Scedosporium apiospermum* disseminated infection treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy. Clin Infect Dis 2000; 31: 1499-1501.
19. Mellinghoff IK, Wiston DJ, Mukwaya G, Schiller GJ. Treatment of *Scedosporium apiospermum* brain abscesses with posaconazole. Clin Infect Dis 2002; 34: 1648-1650.
20. González G, Tejerina R, Najvar L, et al. Therapeutic efficacy of posaconazole in a murine *Pseudallescheria boydii* infection [abstract J-1615]. In: Program and abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, American Society for Microbiology, 2001.