

Infección invasora por *Trichosporon asahii* en un niño con leucemia linfoblástica aguda

Invasive fungal infection by *Trichosporon asahii* in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literature.

Pablo Giacomozzi¹, Francisca Muñoz^{2,3}, Marcelo Maturana^{2,3} y Soledad Luarte⁴

¹Servicio de Pediatría, Hospital Las Higueras. Talcahuano, Chile.

²Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

³Departamento de Pediatría, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁴Departamento de Kinesiología, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

No hay conflictos de interés

Sin fuentes de financiamiento.

Recibido: 8 de noviembre de 2022 / Aceptado: 30 de abril de 2023

Resumen

La enfermedad fúngica invasora (EFI) es una de las principales causas de morbilidad en los pacientes pediátricos inmunocomprometidos. Los hongos que con mayor frecuencia causan EFI en este grupo de pacientes corresponden a especies de *Candida* y *Aspergillus*. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito un aumento de patógenos no clásicos, tales como *Fusarium*, *Scedosporium*, Mucorales, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, entre otros. Se presenta un caso de EFI por *Trichosporon asahii* en un preescolar con una leucemia linfoblástica aguda en quimioterapia de inducción. Además, se presenta una revisión actualizada de la literatura especializada, con énfasis en la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento antifúngico específico.

Palabras claves: *Trichosporon asahii*; enfermedad fúngica invasora; tricosporonosis; leucemia linfoblástica.

Abstract

Invasive fungal disease (IFD) is one of the leading causes of morbidity and death among immunosuppressed pediatric patients. The fungi that most frequently cause IFD in this group of patients correspond to *Candida* and *Aspergillus* species, however, in recent years an increase in non-classical pathogens, such as *Fusarium*, *Scedosporium*, Mucorales, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, among others. A case of invasive fungal disease caused by *Trichosporon asahii* is presented in a preschool patient with acute lymphoblastic leukemia in induction stage. This review highlights the importance of active search for pathogens in immunosuppressed patients, and proposes a specific treatment.

Keywords: *Trichosporon asahii*; invasive fungal disease; tricosporonosis; lymphoblastic leukemia.

Introducción

La enfermedad fúngica invasora (EFI) es una de las principales causas de morbilidad de los pacientes pediátricos con neoplasias malignas^{1,2}. Los hongos que con mayor frecuencia causan EFI en este grupo de pacientes corresponden a *Candida* spp y *Aspergillus* spp. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito un aumento de incidencia de infecciones por hongos no clásicos, tales

como *Fusarium*, *Scedosporium*, Mucorales, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, entre otros^{3,4}.

Trichosporon spp está relacionado con infecciones superficiales; sin embargo, ha emergido como un patógeno oportunista capaz de causar enfermedad invasora en pacientes inmunocomprometidos⁵. Aunque se considera un patógeno poco común, debido a la implementación de nuevas técnicas diagnósticas ha adquirido mayor reconocimiento^{4,6}.

Dentro del género, se ha establecido la importancia particular de

Correspondencia a:

Pablo Giacomozzi
giacomedel@gmail.com

Trichosporon asahii, dada a su aparente mayor virulencia y resistencia antifúngica^{6,7}. Además, es la especie más frecuente de tricosporonosis invasora, incluyendo los pacientes con neoplasia hematológica pediátrica⁶⁻⁹.

Presentamos el primer caso comunicado en Chile de una tricosporonosis en un preescolar con una leucemia aguda.

Caso clínico

Preescolar de sexo masculino de 2 años 9 meses, con diagnóstico de una leucemia linfoblástica aguda, que durante el día 16 de la quimioterapia de inducción presentó un episodio de neutropenia febril (NF) severa (RAN < 100 céls/mm³). Se inició tratamiento antibacteriano según el protocolo local de NF de alto riesgo, con ceftazidima y vancomicina. Un hemocultivo tomado por punción venosa fue positivo a las 22 h de incubación, informándose a la tinción de Gram la presencia de células levaduriformes, por lo que se decidió agregar caspofungina al tratamiento

antibacteriano. Debido a persistencia de la fiebre, tras 48 h de inicio de los antimicrobianos, se agregó meropenem y se suspendió ceftazidima. La identificación final del agente aislado en hemocultivos fue *Trichosporon asahii* mediante tarjeta ID yeast VITEK[®] 2 (BioMérieux) y por espectrometría de masa con sistema Bruker Autoflex[®] Speed TOF/TOF MS (Figura 1).

Se decidió suspender caspofungina e iniciar voriconazol, y completar estudio de EFI. El fondo de ojo, las TC de tórax, abdomen y pelvis y la ecocardiografía no tuvieron hallazgos patológicos. El antígeno galactomanano sérico fue negativo (< 0,5 OD Platelia[®] *Aspergillus* Ag). Se mantuvo febril hasta el séptimo día de NF (día 24 de hospitalización), con hemocultivos de control a las 48, 72 y 96 h negativos. Sin embargo, tres días después evolucionó con deterioro clínico, caracterizado por hipertensión arterial, edema generalizado y distensión abdominal. La ecografía abdominal evidenció una nefromegalia bilateral y hepatoesplenomegalia, sin presencia de lesiones focales. El día 20 post inicio de NF, dada su buena evolución clínica con recuperación

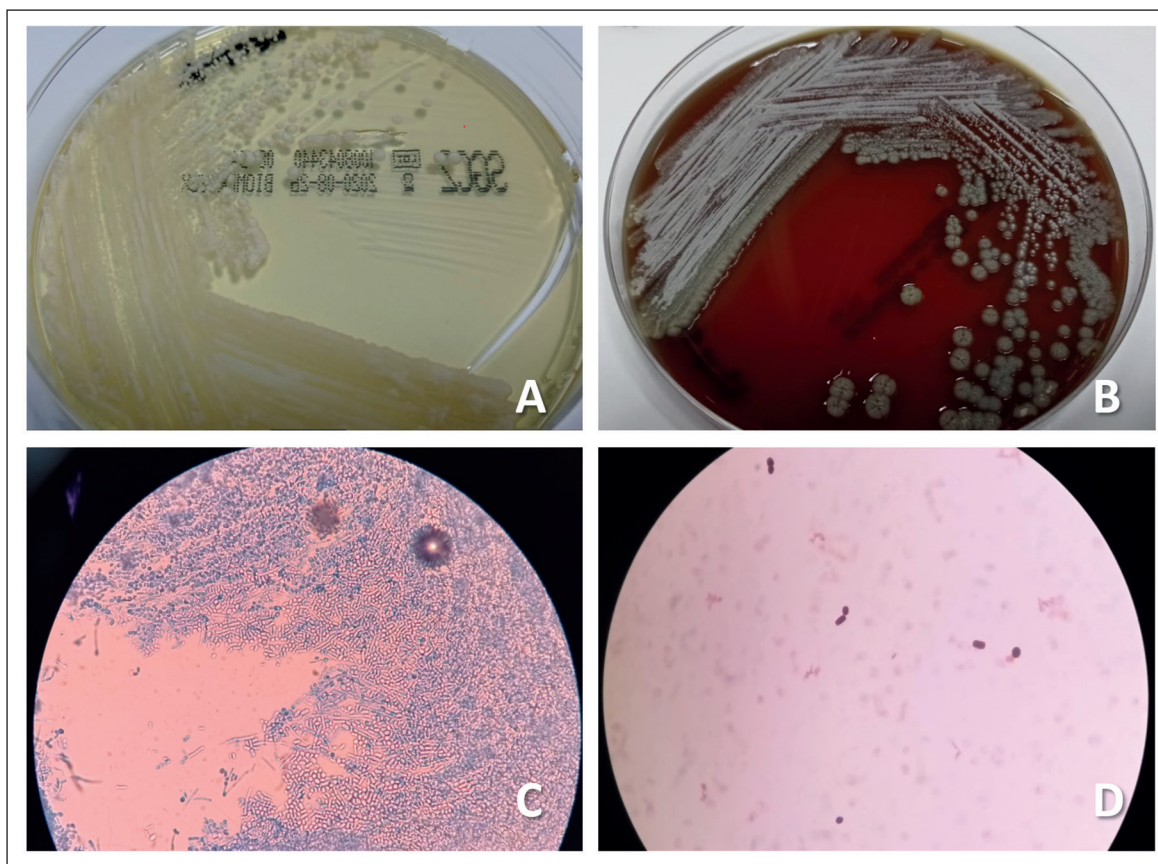


Figura 1. *Trichosporon asahii*. **A:** Cultivo en agar Sabouraud. **B:** Cultivo en agar sangre. **C:** Tinción con azul de lactofenol donde se observan hifas verdaderas, pseudohifas, blastoconidias y arthroconidias. **D:** Tinción de Gram donde se observan células levaduriformes.

de la neutropenia se decidió la suspensión de tratamiento antimicrobiano, completando 16 días de voriconazol y 17 días de meropenem.

A los cinco días de haber suspendido los antimicrobianos, el paciente volvió a tener fiebre, sin neutropenia, y con elevación de reactantes de fase aguda. Por el antecedente de una EFI probada se reinició voriconazol, además de búsqueda activa de EFI. La ecocardiografía, TC senos paranasales, tórax y fondo de ojo fueron normales y los hemocultivos secuenciales a las 24, 72 y 96 h y el antígeno galactomanano en plasma todos negativos. Sin embargo, la TC abdomen y pelvis con contraste se evidenciaron lesiones esplénicas focales hipodensas de distribución difusa predominantes en el polo inferior y riñones con pequeñas imágenes nodulares hipodensas bilaterales. Basado en estos hallazgos, se planteó el diagnóstico de una infección fúngica diseminada por *Trichosporon*. A las dos semanas de reiniciado voriconazol, el paciente seguía febril, en regulares condiciones generales y con parámetros inflamatorios elevados, decidiéndose asociar anfotericina B deoxicolato. En forma concomitante, se propuso como diagnóstico diferencial un síndrome de reconstitución inmune, por lo que recibió hidrocortisona 5 mg/kg/día, por 10 días.

A las tres semanas de iniciado el nuevo episodio febril, y dada una buena evolución clínica, sin fiebre y estudio microbiológico negativo se decidió suspender los antibacterianos, manteniendo el tratamiento antifúngico biasociado. A los dos días de suspensión de los antimicrobianos presentó nuevamente fiebre, no asociada a neutropenia. En el estudio de diseminación, la TC tórax, abdomen y pelvis con contraste evidenció persistencia de los hallazgos anteriormente descritos. Dada su tórpida evolución y al no contar con estudio de susceptibilidad para *T. asahii*, se consideró como alternativa terapéutica posaconazol; sin embargo, no se encontraba disponible en ese momento.

Por un nuevo episodio febril sin neutropenia, aun con tratamiento antifúngico biasociado y con hemocultivos negativos, se controló TC de abdomen y pelvis que mostró una leve disminución del tamaño de las lesiones focales esplénicas. Una determinación del antígeno galactomanano en plasma resultó positivo (2,7 OD Platelia Aspergillus Ag), decidiéndose la suspensión de voriconazol, e inicio de caspofungina asociado a anfotericina B, completando 34 días de terapia antifúngica. Los valores posteriores de galactomanano en plasma bisemanales fueron persistentemente negativos.

A los dos meses del inicio de la NF no volvió a presentar fiebre, logrando completar el protocolo de inducción de quimioterapia de LLA RI (IA – IB). El día 85 post-inicio de NF se inició posaconazol suspendiendo caspofungina, que completó 25 días, y anfotericina que recibió por 40 días. Luego de cuatro meses de hospitalización se dio de

el alta hospitalaria, manteniendo posaconazol por 77 días, hasta la resolución de las lesiones esplénicas y renales (dos meses desde el alta) y profilaxis con voriconazol hasta el término de la quimioterapia.

Discusión

Trichosporon spp corresponden a levaduras ubicuas, que se encuentran en sustratos ambientales y madera descompuesta. Forman parte de la microbiota intestinal en el ser humano y colonizan de manera transitoria la piel y la vía respiratoria¹⁰. Considerado un microorganismo poco común, en los últimos años debido a la implementación de nuevas técnicas diagnósticas se ha reconocido su importancia clínica^{4,6}.

En 1992 la clasificación del género *Trichosporon* fue revisada sustancialmente sobre la base del análisis de las secuencias de ARN ribosomal⁵. Desde esta nueva taxonomía, se han descrito más de 50 especies, 16 de ellas con reconocida relevancia clínica^{5,6,8,9}. Dentro de este grupo, se incluyeron seis especies nuevas, clasificadas previamente como *T. beigelii* o *T. cutaneum* (*T. asahii*, *T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. inkin*, *T. mucoides* y *T. ovoides*), todas reconocidas como patógenos y asociadas con diferentes tipos de infecciones⁵.

En los últimos años se ha logrado establecer la importancia particular de *T. asahii*. En el estudio de Francisco y cols.¹¹ se analizaron 358 cultivos de diferentes secreciones y tejidos de pacientes con infecciones superficiales y/o invasoras por *Trichosporon* spp, la especie más aislada fue *T. asahii* (76,3%)¹¹. Estos resultados son concordantes con otras publicaciones disponibles en diferentes países del mundo (Brasil¹¹, México¹², Italia⁸, China⁹, Taiwan¹³, Emiratos Árabes¹⁴, India¹⁵ y Grecia¹⁶), concluyendo además que *T. asahii* es el responsable del mayor número de formas invasoras en todos los grupos de pacientes, incluyendo los con neoplasia hematológica pediátrica⁶⁻⁸.

En relación a su variedad genética, se han descrito 12 genotipos de *T. asahii* en todo el mundo⁹. El genotipo 1 es el dominante en la mayoría de las series de casos⁷. Sin embargo, se han encontrado diferencias geográficas en su distribución. El genotipo 1 es el predominante en China, España, México, Brasil, Turquía y Japón; el genotipo 3 en Argentina, Taiwán, Tailandia e India y los genotipos 3 y 4 en Grecia⁹. Estos hallazgos son importantes al momento de la elección del tratamiento antifúngico, ya que los genotipos 3 y 4 se han asociado a una mayor resistencia a los antifúngicos, agresividad de la infección y tasa de fracaso al tratamiento^{7,9}.

Si bien las manifestaciones clínicas de la tricosporonosis son diversas, se pueden agrupar en tres formas de presentación clínica: invasora, neumonía alérgica y superficial⁵. Junto a la presentación invasora, se han des-

crito un subgrupo de pacientes que se comporta como una enfermedad crónica diseminada, similar a la observada en infecciones por *Candida*^{17,18}.

Girmeria y cols.⁸ analizaron 287 casos de tricosporonosis invasora (TI) en pacientes con neoplasia hematológica. El 70% de los infectados presentaron fungemia y dos tercios tuvieron compromiso parenquimatoso o focalización de algún órgano. En una proporción reducida (3,2%) fue secundaria a infección del tracto sanguíneo asociada a dispositivo venoso central. Otro hallazgo relevante encontrado fue que alrededor de 50% de los casos presentaron tricosporonosis diseminada (TD), definida como afectación de dos o más órganos, con o sin fungemia⁸. En una revisión sistemática de los autores de Almeida y Hennequin⁷ que incluyó 203 casos de TI, 162 (79%) correspondieron a TD, 151 (93%) se presentaron con fungemia, 43 (21%) con compromiso pulmonar y 38 (18%) cutáneo. En el análisis de los subgrupos, el total de 79 casos con patología hematológica tuvieron TD⁷.

Se encontró solo una revisión de 19 casos publicados de TI en pediatría⁶, específicamente por *T. asahii* en menores de 18 años con neoplasias hematológicas. El trastorno hematológico subyacente más frecuente fue LLA (47%) y 96% de los pacientes tenían neutropenia al momento del inicio del cuadro clínico, igual que nuestro paciente. En relación con la presentación clínica, 16 casos se presentaron como fungemia, cinco como infección cutánea, dos pacientes desarrollaron linfocitosis hemofagocítica secundaria y un paciente tuvo una infección crónica diseminada⁶. Nuestro caso clínico tuvo como presentación una fungemia con enfermedad diseminada. Se planteó un síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, este fue descartado por la falta de respuesta a los corticosteroides.

El diagnóstico e identificación microbiológica de *Trichosporon* spp mediante técnicas convencionales es complejo. El examen directo de muestras clínicas rara vez contribuyó al diagnóstico más aún, en la mayoría de los casos, la primera descripción hace referencia al hallazgo de levaduras^{4,5}. Actualmente, los métodos de referencia para una identificación confiable se realizan mediante el análisis de la secuenciación de la región del espaciador transcrito interno (ITS), la región IGS1 y el dominio D1 / D2⁹. Otra alternativa disponible y validada es la utilización de la espectrometría de masas (MALDI-TOF) que ha demostrado ser confiable, tanto en el sistema VITEK[®] MS como en el sistema Bruker Autoflex[®] Speed TOF/TOF MS^{4,9}.

La elección del tratamiento antifúngico no es fácil, ya que actualmente no se dispone de puntos de cortes clínicos para este microorganismo; sin embargo, mediante estudios epidemiológicos se ha establecido que las diferentes especies de *Trichosporon* presentan resistencia intrínseca a flucitosina (CIM 4–128 µg/ml) y equinocandinas (CIM

> 16 µg/ml)⁷. Además, se han encontrado en forma consistente CIM elevadas para anfotericina (CIM ≥ 1 - 2 µg/ml), siendo más alta en *T. asahii*, en comparación con otras especies de *Trichosporon*^{7,9}. Basados en la evidencia actual, los triazoles se presentan como superiores a otras clases de fármacos^{4,5,7,9}. La mayor parte de la experiencias clínicas publicadas se refiere al uso de fluconazol. Sin embargo, las variaciones en la susceptibilidad pueden sugerir que no todas las especies y aislados son igualmente sensibles a este agente^{4,11}. Al igual que lo observado con otros antifúngicos, fluconazol muestra una menor efectividad (CIM > 8-16 µg/ml) contra *T. asahii*¹¹. La mejor alternativa terapéutica actual parecen ser los triazoles de nueva generación, con mayor eficacia *in vitro*⁷, siendo voriconazol y posaconazol los con mayor actividad¹¹.

Se ha demostrado que los pacientes con TI no presentan buenos resultados clínicos, con una mortalidad entre 44 y 80%^{5-7,19}. Esta variabilidad se podría explicar en parte, por la heterogeneidad en los regímenes de tratamiento. En la revisión de Foster y cols.⁶, de los 17 casos donde se especificó el esquema antifúngico, ocho utilizaron voriconazol como monoterapia, seis pacientes utilizaron anfotericina B asociado a un triazol y en los tres casos restantes se utilizó anfotericina, itraconazol o miconazol en monoterapia.

En la revisión de De Almeida y cols.⁷, del total de 203 casos se utilizaron 25 regímenes antifúngicos diferentes. Todos los pacientes tratados con equinocandinas como monoterapia fallecieron, encontrándose una menor mortalidad en el grupo tratado con triazoles, la que disminuyó aún más en el grupo tratado con voriconazol. Además, se encontraron tasas de mortalidad más altas en el grupo tratado con anfotericina B como monoterapia versus los regímenes que incluyeron triazoles. No se encontró superioridad en la asociación de antifúngicos versus triazoles solos⁷. Estos resultados son concordantes con los encontrados en otras revisiones^{4,8}. Basado en estos resultados, voriconazol se plantea como la terapia de primera línea ante la sospecha o confirmación de tricosporonosis^{4,6}. A pesar de lo anterior, no se disponen de ensayos clínicos diseñados para comparar la efectividad de los diferentes esquemas antifúngicos⁷. En caso clínico presentado, tras la identificación de *T. asahii*, se inició tratamiento con voriconazol. Sin embargo, dada la mala evolución se decidió asociar anfotericina planteando las posibilidades de resistencia o niveles subterapéuticos de voriconazol (no disponemos de monitorización de niveles plasmáticos). En el último episodio febril se pesquió un único galactomanano sérico positivo, sin evidencia de otra infección fúngica concomitante, por lo que se decidió tratamiento biasociado con anfotericina B deoxicolato y caspofungina. Analizado el caso en retrospectiva y dada la evidencia disponible, pudo haberse mantenido voriconazol.

Conclusiones

Actualmente, la tricosporonosis se considera una patología emergente con características propias. Destaca su forma agresiva de presentación, su elevada tasa de mortalidad, mayor dificultad para su detección y resistencia intrínseca a múltiples familias de antifúngicos. Dada esta última particularidad, se debe mantener un alto nivel de sospecha, ya que la elección inadecuada de antifúngicos es un factor independiente de mal pronóstico y mayor mortalidad. Si bien se puede plantear que

la mejor alternativa terapéutica actual son los triazoles, la ausencia de puntos de corte clínicos, sumado a la dificultad de contar rutinariamente con antifungograma, reafirma la importancia de una adecuada identificación microbiológica de la especie.

Agradecimientos por identificación de la especie y descripción de hallazgos microbiológicos: a T.M. Néstor Herrera Chávez. Laboratorio Microbiología Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción.

Referencias bibliográficas

- 1.- De Pauw B, Walsh T J, Donnelly J P, Edwards J E, Calandra T, Pappas P G, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21. <http://doi.org/10.1086/588660>.
- 2.- Groll A H, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J H, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014; 15: e327. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70017-8](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70017-8).
- 3.- Pana Z D, Roilides E, Warris A, Groll A H, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6: S3-S11. <http://doi.org/10.1093/jpids/pix046>.
- 4.- Arendrup M C, Boekhout T, Akova M, Meis J F, Cornely O A, Lortholary O, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (S3): 76-98. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12360>.
- 5.- Colombo A L, Padovan A C B, Chaves G M. Current knowledge of *Trichosporon* spp. and trichosporonosis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 682-700. <http://doi.org/10.1128/CMR.00003-11>.
- 6.- Foster C E, Edwards M S, Brackett J, Schady D A, Healy C M, Baker C J. Trichosporonosis in pediatric patients with a hematologic disorder. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: 199-204. <http://doi.org/10.1093/jpids/pix031>.
- 7.- de Almeida Junior N, Hennequin C. Invasive *Trichosporon* infection: a systematic review on a re-emerging fungal pathogen. *Front Microbiol* 2016; 7: 1629. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01629>.
- 8.- Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: A retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1818-28. <http://doi.org/10.1128/JCM.43.4.1818-1828.2005>.
- 9.- Guo L N, Yu S Y, Hsueh P R, Al-Hatmi A M S, Meis J F, Hagen F, et al. Invasive infections due to *Trichosporon*: species distribution, genotyping, and antifungal susceptibilities from a multicenter study in China. *J Clin Microbiol* 2019; 57(2): e01505-18. <http://doi.org/10.1128/JCM.01505-18>.
- 10.- Tapia C. Género *Trichosporon*. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26: 263-4. <http://doi.org/10.4067/S0716-10182009000400010>.
- 11.- Francisco E C, de Almeida Junior J N, de Queiroz Telles F, Aquino V R, Mendes A V A, de Andrade Barberino M G M, et al. Species distribution and antifungal susceptibility of 358 *Trichosporon* clinical isolates collected in 24 medical centres. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 909.e1-909.e5. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.026>.
- 12.- Montoya A M, Sánchez González A, Palma-Nicolás J P, Gómez-Treviño A, González J G, González G M. Genotyping, extracellular compounds, and antifungal susceptibility testing of *Trichosporon asahii* isolated from Mexican patients. *Med Mycol* 2015; 53: 505-11. <http://doi.org/10.1093/mmy/myv009>.
- 13.- Ruan S Y, Chien J Y, Hsueh P R. Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e11-7. <http://doi.org/10.1086/599614>.
- 14.- Taj-Aldeen S J, Al-Ansari N, El Shafei S, Meis J F, Curfs-Breuker I, Theelen B, et al. Molecular identification and susceptibility of *Trichosporon* species isolated from clinical specimens in Qatar: isolation of *Trichosporon dohaense* Taj-Aldeen, Meis & Boekhout sp. nov. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1791-9. <http://doi.org/10.1128/JCM.02222-08>.
- 15.- Dabas Y, Xess I, Kale P. Molecular and antifungal susceptibility study on trichosporonemia and emergence of *Trichosporon mycotoxinivorans* as a bloodstream pathogen. *Med Mycol* 2017; 55: 518-27. <http://doi.org/10.1093/mmy/myw100>.
- 16.- Arabatzis M, Abel P, Kanellopoulou M, Adamou D, Alexandrou-Athanasoulis H, Stathi A, et al. Sequence-based identification, genotyping and EUCAST antifungal susceptibilities of *Trichosporon* clinical isolates from Greece. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 777-83. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12501>.
- 17.- Alby-Laurent F, Dollfus C, Ait-Oufella H, Rambaud J, Legrand O, Tabone MD, et al. *Trichosporon*: another yeast-like organism responsible for immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with hematological malignancy. *Hematol Oncol* 2017; 35: 900-4. <http://doi.org/10.1002/hon.2309>.
- 18.- Meyer M H, Letscher-Bru V, Waller J, Lutz P, Marcellin L, Herbrecht R. Chronic disseminated *Trichosporon asahii* infection in a leukemic child. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e22-5. <http://doi.org/10.1086/340983>.
- 19.- Wolf D G, Falk R, Hacham M, Theelen B, Boekhout T, Scorzetti G, et al. Multidrug-resistant *Trichosporon asahii* infection of nongranulocytopenic patients in three intensive care units. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4420-5. <http://doi.org/10.1128/JCM.39.12.4420-4425.2001>.