

Reporte de caso

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.1.324>

Curso clínico de micosis producidas por *Exophiala xenobiotica* en paciente trasplantado renal en el Hospital Universitario de Burgos

Clinical course of micosis produced by exophiala xenobiotica in renal transplanted patient at the University Hospital of Burgos

© Antonio José Marín Franco¹, María Isabel Sáez Calero¹, Johanna Beatriz Palacios Ball², José Luis López Martínez³, Magdalena Terán Redondo¹, Gabriel Yépez León¹, Pedro Abáigar Luquín¹

¹Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Burgos, España

³Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

Resumen

Las micosis por *Exophiala xenobiotica* comprenden un amplio espectro clínico en pacientes inmunosuprimidos, desde infecciones localizadas, hasta diseminadas. Son incluidas como etiología de las feohifomicosis, actualmente consideradas como infecciones fúngicas emergentes en pacientes trasplantados de órgano sólido. Presentamos 2 casos de micosis por *Exophiala xenobiotica* en paciente trasplantado renal, una micosis cutánea localizada y una infección sistémica con afectación del sistema nervioso central.

Palabras clave: anfotericina B, dermatomicosis, exophiala, feohifomicosis, itraconazol, trasplante de riñón.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.1.324>

Abstract

Mycosis by *exophiala xenobiotica* comprise a broad clinical spectrum in immunosuppressed patients, from localized to disseminated infections. They are a recognized etiology of phaeohyphomycosis, currently considered as emerging fungal infections in transplanted solid organ recipients. We present 2 cases of mycosis by *exophiala xenobiotica* in kidney transplant recipients, a localized cutaneous mycosis and a systemic infection with central nervous system involvement.

Key words: amphotericin B, dermatomycoses, exophiala, itraconazole, kidney transplantation, phaeohyphomycosis.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.1.324>

Citación: Marín Franco JA, Sáez Calero MI, Palacios Ball JB, López Martínez JL, Terán Redondo M, Yépez León G, Abáigar Luquín P. Curso clínico de micosis producidas por *Exophiala xenobiotica* en paciente trasplantado renal en el Hospital Universitario de Burgos. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2019;6(1):63-68.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.1.324>

Correspondencia: Antonio José Marín Franco, amarinf@saludcastillayleon.es

Recibido: 08.10.18 • **Aceptado:** 26.11.18

Introducción

Numerosos miembros del género *Exophiala* pueden dar lugar a micosis humanas y animales. La mayoría de estas infecciones son cutáneas y superficiales, pero también pueden provocar infecciones sistémicas potencialmente mortales. Entre las especies conocidas que producen micosis humanas encontramos: *Exophiala dermatitidis*, *Exophiala xenobiotica* y *Exophiala oligosperma* como las más frecuentemente, aisladas en pacientes inmunosuprimidos¹⁻³.

Presentamos 2 casos de micosis por *Exophiala xenobiotica* en paciente trasplantado renal, una micosis cutánea localizada y una infección micótica diseminada con afectación del sistema nervioso central (cerebelosa).

Presentación caso clínico 1

Paciente de 60 años de edad, con antecedente de artritis idiopática juvenil (artropatía psoriásica), trasplantado renal en noviembre de 2011 por amiloidosis renal secundaria; en tratamiento con prednisona 5 mg cada 12 horas, tacrolimus 2 mg cada 24 horas y micofenolato 250 mg cada 12 horas. A los 6 años de tratamiento inmunosupresor refirió aparición de nódulos en mano derecha. Niega contactos con plantas, abonos, labores de jardinería, niega lesiones previas como puerta de entrada. A la exploración física presentó tumoración fluctuante, no dolorosa, en dorso de mano derecha, a nivel de articulación de metacarpofalángica de tercer dedo, de 2 cm de diámetro sin aparente afectación tendinosa.

Dada la persistencia de las lesiones, un mes después de la primera valoración, se realizó punción de la lesión con aspiración de 1,5 ml de líquido, aparentemente inflamatorio/purulento, con resultado negativo para tinción de Gram, cultivo bacteriano, cultivo de hongos, cultivo de micobacterias y cristales.

La evolución de las lesiones es tórpida, se observó un aumento de tamaño progresivo con aparición de ulceración sobre tumoración que llega a cubrir 2°, 3° y 4° espacio metacarpofalángico, con drenaje

de material aparentemente inflamatorio. Se llevó a cabo cultivo de la herida con resultados negativos para bacterias y hongos.

Se realizó ecografía de la lesión en la que se observa bultoma sobre metacarpos del 2° al 5° dedo muy vascularizado, con múltiples lesión hipoeoicas en el espesor de la grasa subcutánea con colección mayor de 22x10 mm, en probable relación con celulitis-abscesos sin afectación tendinosa ni articular. Dada la mala evolución se realizó desbridamiento quirúrgico y se envió la muestra a anatomía patológica (figura 1).

La anatomía patológica describe proceso inflamatorio granulomatoso supurativo en relación con micosis cutánea profunda (presencia de esporas e hifas septadas con ramificaciones en ángulo agudo) que contactan con los márgenes quirúrgicos, se clasificó mediante determinación morfológica como *Exophiala xenobiotica* y se inició tratamiento con posaconazol 300 mg cada 24 horas, con una duración de 19 semanas. Dada la interacción de dicho fármaco con el tacrolimus, requirió ajuste de dosis de dicho anticalcineurínico para mantener niveles adecuados, con disminución de dosis en un 75 %.

Actualmente se encuentra en revisiones por la consulta externa con evolución favorable. [Tabla 1](#).

Presentación caso clínico 2

Varón de 50 años, portador de trasplante renal funcionante desde diciembre de 1995, con antecedente de cirrosis hepática VHC; en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina 75 mg cada 12 horas, azatioprina 25 mg cada 24 horas y metilprednisolona 8 mg cada 24 horas. Presentó en el segundo año pos trasplante, lesiones nodulares de color grisáceo en cara anterior del muslo izquierdo con expansión progresiva por el miembro inferior. Se llevó a cabo la extirpación de nódulos cutáneos. Y es solicitado al servicio de anatomía patológica su caracterización.

La anatomía patológica describe dermatitis granulomatosa supurativa de etiología micótica (figura 1). Mediante determinación morfológica se

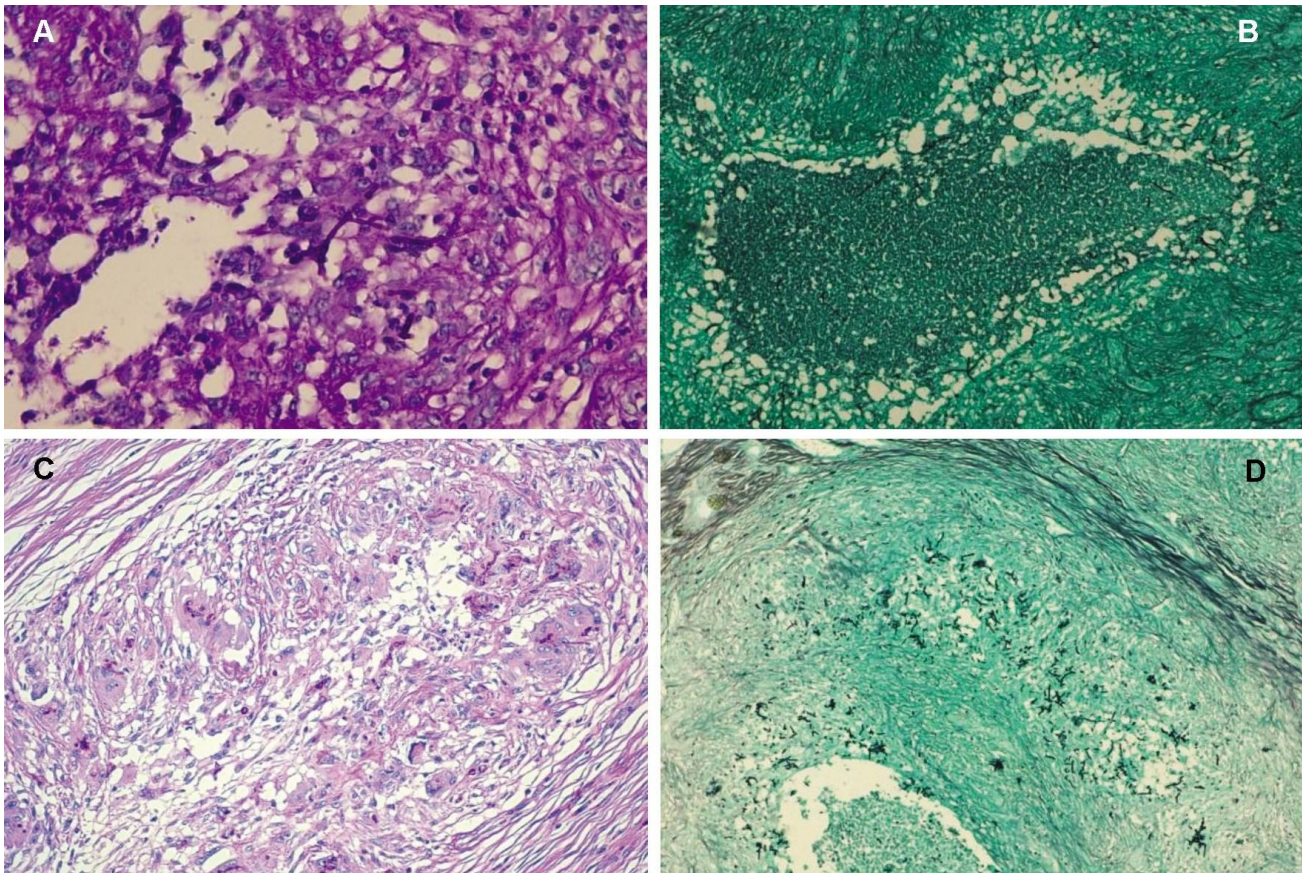


Figura 1. Tinciones histoquímicas de biopsia de piel: **A).** PAS 40x. Se evidencian mucopolisacáridos de hifas tabicadas en forma de “Y”. **B).** Plata metanamina de Gomori o Grocott 10x. Granuloma con centro necrotizante se evidencian hifas tabicadas (en negro) en la periferia del centro necrótico. **Caso 2: C).** PAS 40x. Granuloma con células gigantes, hifas tabicadas y esporas. **D).** Plata metanamina de Gomori o Grocott 10x. Granuloma con hifas tabicadas (en negro).

Tabla 1. Tabla comparativa entre diferentes cursos clínicos.

Características	Infección micótica localizada	Infección micótica diseminada
Edad del paciente al diagnóstico de micosis	60	50
Género del paciente	Masculino	Masculino
Tiempo desde trasplante hasta aparición de micosis	6 años	3 años
Año de diagnóstico	2017	1997
Infección inicial	Dorso de mano izquierda	Miembro inferior izquierdo (Muslo)
Identificación	Exophiala xenobiotica	Exophiala xenobiotica
Tratamiento inicial	Posaconazol	Itraconazol (4 semanas)
Segunda línea de tratamiento	No fue necesario	- Anfotericina B liposomal intravenosa. - Anfotericina B liposomal intravenosa e intratecal
Mayor duración de tratamiento	Posaconazol 19 semanas	(Anfotericina B) 3 semanas y 4 días
Resolución del caso	Evolución favorable.	Persisten lesiones cutáneas y el paciente fallece por otras causas.

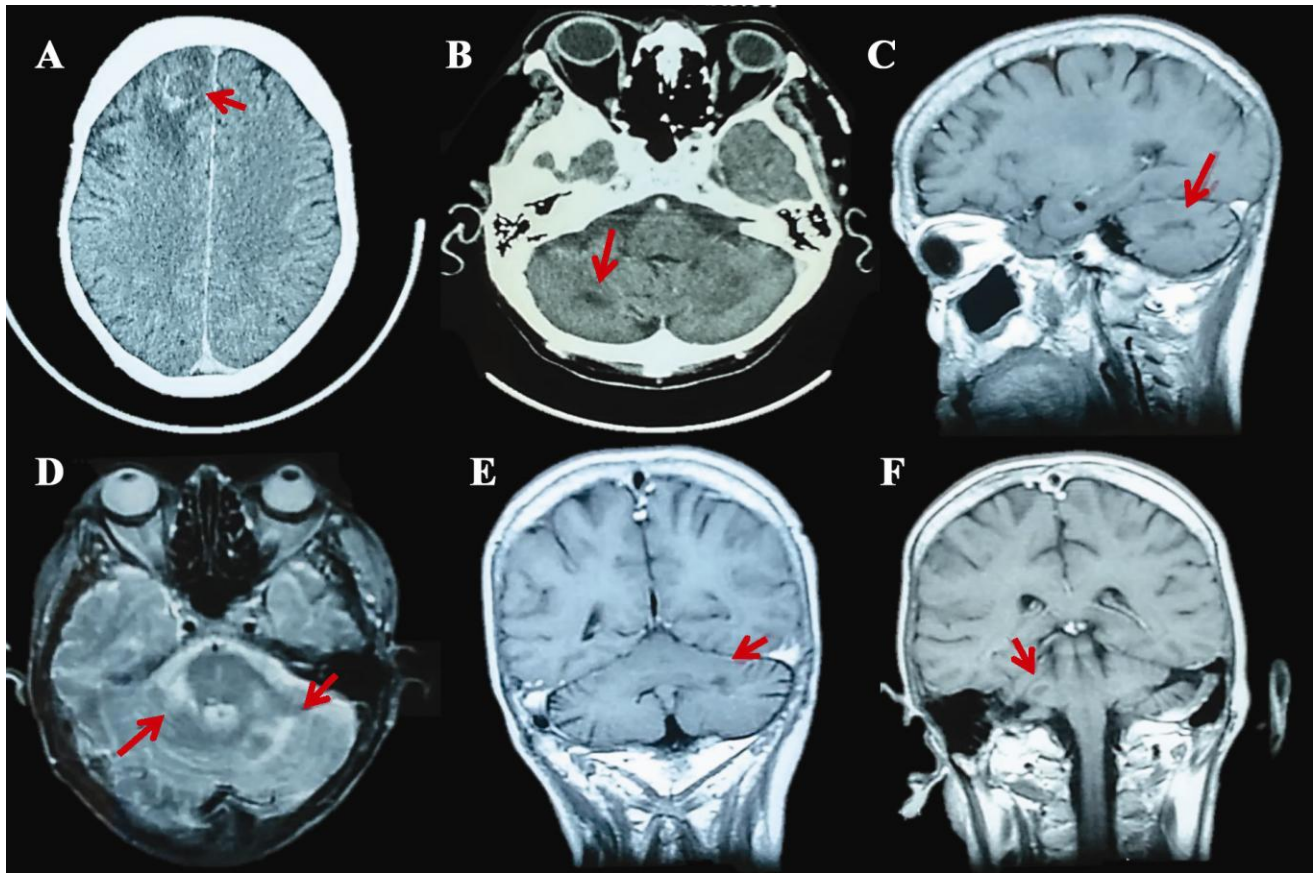


Figura 2. TC de cráneo (A y B) y RMN (C, D, E y F): (A y B): A) Lesión hipodensa con captación periférica y edema perilesional en lóbulo frontal derecho compatible con absceso. B) Lesión hipodensa localizada en hemisferio cerebeloso derecho, de aspecto nodular, sin claro realce tras la administración de contraste que sugiere lesión infecciosa. (C, D, E y F): Lesiones localizadas en ambos hemisferios cerebelosos, hipointensas en secuencias T1 (C y E) e hiperintensas en secuencias T2 (D), con captación periférica tras la administración de gadolinio (G), en relación con abscesos.

clasificó como Phaeohifomicosis por *Exophiala xenobiotica* y se inició tratamiento con itraconazol presentando hepatotoxicidad a las 4 semanas de iniciado el tratamiento, motivo por el cual es sustituido por anfotericina B sistémica que se mantuvo por 18 días, con escasa mejoría de lesiones cutáneas.

A los 2 meses presentó cuadro de disartria y torpeza en mano izquierda, motivo por el cual se realizó tomografía computarizada de cráneo en donde se evidenció lesiones de ambos hemisferios cerebelosos sugestivas de abscesos en probable relación con lesiones fúngicas. Figura 2.

Se disminuyó el tratamiento inmunosupresor y se inició tratamiento antifúngico con anfotericina B

sistémica y anfotericina intratecal. A las 48 horas de inicio de tratamiento el paciente sufrió una hemorragia ventricular, permaneciendo en coma varios días, con posterior mejoría progresiva. Fue dado de alta al centro de cuidados mínimos continuando sin tratamiento antifúngico, con persistencia de escasas lesiones cutáneas descritas. Posteriormente falleció al año por probable descompensación de cirrosis hepática. Tabla 1.

Discusión y conclusiones

Las especies de *Exophiala* se pueden encontrar como germen saprofito principalmente en el aparato respiratorio, en sujetos inmunocompetentes. La infección en pacientes trasplantados /inmunosu-

primidos puede asociarse a lesiones previas (semanas/meses) en extremidades (manos y pies), con fibras vegetales y espinas durante labores de jardinería. La mayoría de los casos descritos se refiere a infecciones monofocales cutáneas leves-moderadas. Siendo rara las infecciones sistémicas¹⁻⁵.

El diagnóstico es complejo, requiriendo de técnicas especiales de microbiología y anatomía patológica para confirmarla^{1,2}.

El tratamiento antifúngico óptimo aún no está precisado, entre las opciones terapéuticas algunos expertos recomiendan itraconazol o posaconazol en combinación con desbridamiento quirúrgico en lesiones cutáneas localizadas y voriconazol en infecciones del sistema nervioso central. La duración media de tratamiento antifúngico reportado en la literatura es de al menos de 12 semanas^{1,4,5}.

Sin embargo, la selección de antifúngico es complicada en este tipo de pacientes, dado que, los azoles inhiben con distinta potencia el CYP3A4, siendo el ketoconazol el más potente seguido de itraconazol, posaconazol, voriconazol y fluconazol en orden decreciente^{1,6}. Con ello disminuye el metabolismo de anticalcineurínicos como el tacrolimus, aumentando de forma irregular los niveles de dicho fármaco. Por otro lado, la anfotericina-B se utiliza en las micosis invasoras y es nefrotóxica. Esta toxicidad se ve aumentada en trasplantados por la disfunción renal pre-existente y el uso concomitante de los anticalcineurínicos^{1,6,7}.

La experiencia que existe con este tipo de infecciones es muy limitada, el diagnóstico es complejo, requiriendo de técnicas especiales de microbiología y anatomía patológica para confirmarla y el tratamiento a utilizar debe de ser individualizado a la situación del paciente (tipo de trasplante, tipo de inmunosupresión, tipo de infección, antecedentes personales y alergias)¹.

Conflictos de Interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Contribución de los autores

Antonio José Marín Franco: investigador principal.

María Isabel Sáez Calero: edición del artículo, médico tratante de uno de los pacientes presentados.

Pedro Abáigar Luquín: edición del artículo, médico tratante de uno de los pacientes presentados.

Johanna Beatriz Palacios Ball: diagnóstico anatómopatológico y edición de fotografías de tejidos.

José Luis López Martínez: Diagnóstico radiológico.

Magdalena Terán Redondo: colaborador.

Gabriel Yépez León: colaborador.

Referencias

1. Zeng J, Sutton D, Fothergill A, Rinaldi M, Harrak M, de Hoog G. Spectrum of clinically relevant *Exophiala* species in the United States. *J Clin Microbiol.* 2007;45(11):3713-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02012-06>
2. Palmisano A, Morio F, Le Pape P, Degli A, Ricci R, Zucchi A, et al. Multifocal phaeohyphomycosis caused by *exophiala xenobiotica* in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(2):297-302. <https://doi.org/10.1111/tid.12350>
3. Revankar S, Patterson J, Sutton D, Pullen R, Rinaldi M. Disseminated phaeohyphomycosis: review of an emerging mycosis. *Clin Infect Dis.* 2002; 15(34):467-76. <https://doi.org/10.1086/338636>
4. Chowdhary A, Meis J, Guarro J, De Hoog G, Kathuria S, Arendrup M., et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 3):47-75. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12515>
5. Schieffelin J, Garcia-Diaz J, Loss G Jr, Beckman E, Keller R, Staffeld-Coit Ce, et al. Phaeohyphomycosis fungal infections in solid organ transplant recipients: clinical presentation, pathology, and treatment. *Transpl Infect Dis.* 2014;16 (2): 270-78. <https://doi.org/10.1111/tid.12197>
6. Ogawa M, Galante N, Godoy P, Fischman-Gompertz O, Martelli F, Colombo A, et al. Treatment of subcutaneous phaeohyphomycosis and prospective follow-up of 17 kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(6):977-985. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.037>
7. Orozco R. Interacciones farmacológicas en trasplante. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2010;21(2):248-253. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(10\)70531-9](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70531-9)