

Micosis en trasplante de órganos sólidos (TOS)

Dra. Elena Maiolo

Médica Infectóloga de Trasplante del Hospital Argerich y de la
Unidad Micología del Hospital Muñiz

Dra. Alicia Arechavala

Coordinadora de la Unidad Micología del Hospital Muñiz

Factores de riesgo para las infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos

- Causas hematológicas:
Leucemia/Linfoma
- **Trasplante MO, TOS**
- SIDA
- Neutropenia
- Internación en cuidados intensivos
- Cirugía gastrointestinal, perforación
- Catéteres, Nutrición parenteral
- Antibioticoterapia previa
- Quemados
- Sepsis grave/fallo multiorgánico
- DBT/cetoacidosis
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Terapia inmunosupresora (Ciclosporina , Tacrolimus etc.)
- Corticoterapia
- Quimioterapia del cáncer

Factores que determinan infección en trasplante

- La exposición epidemiológica del paciente trasplantado
- El estado neto de inmunosupresión dependiente de:
 - Inmunosupresión administrada (tipo y dosis de inmunosupresores, presencia de rechazo agudo y crónico y el tratamiento del mismo).
 - Enfermedad de base
 - Alteraciones de la barrera mucocutánea
 - Neutropenia
 - Alteraciones metabólicas: uremia, hiperglucemia, desnutrición calórico-proteica

La infección por virus inmunomoduladores tales como Herpesvirus (CMV, HSV, EBV) HCV, HBV, predispone a la aparición de infecciones oportunistas en general.

Infecciones fúngicas en trasplante

- La mayor incidencia de infecciones fúngicas invasoras se observa en trasplantados de médula ósea; las micosis son la mayor causa de morbi-mortalidad en este grupo de pacientes.
- La prevalencia de infecciones fúngicas en pacientes con **trasplante de órganos sólidos (TOS)** varía de 5 a 50 % , es similar en trasplantados renales y cardíacos y es mucho mayor en trasplante hepático.
- En ambos grupos, el 80 % de las infecciones fúngicas invasoras son producidas por *Candida* y *Aspergillus*

Tiempo de aparición de infecciones en TOS

Adaptado de la Tabla de tiempo de aparición de infecciones en TOS de Dr. R. Rubin (cita)

Infecciones durante el primer mes post trasplante

- Bacterianas: Infección de herida quirúrgica
Neumonía
Infección asociada a catéteres/ ITU
- **Fúngicas:** *Candida* sp. *Aspergillus* sp.
- Virales: HSV
Hepatitis B y C

Tiempo de aparición de infecciones en TOS (2da parte)

Infecciones del 1º al 6º mes

■ Virales:

- Herpetoviridae: EBV VZV
HSV CMV
- Adenovirus
- Reactivación de Hepatitis B y C

■ Bacterianas:

- Tuberculosis
- Recidiva de ITU

■ Micóticas

- Neumocistosis
- Criptococosis
- Aspergilosis

Tiempo de aparición de infecciones en TOS (3ra. parte)

Infecciones después del 6º mes

80 % ⇒ Riesgo similar a la población general (Buena evolución postrasplante).
Influenza, VSR, *Streptococcus pneumoniae*, ITU

- 10 % ⇒ Infección con virus inmunomoduladores
 - EBV CMV HSV **HEP B/C** HIV
(Favorecen la aparición de Infecciones oportunistas)
- 10 % ⇒ Infecciones virales crónicas
 - Presencia de rechazo agudo y crónico. Baja sobrevida actuarial (sobrevida del injerto)
 - Infecciones oportunistas.

Los dos últimos grupos son de alto riesgo y deben ser vigilados estrechamente para la implementación de modalidades terapéuticas como, profilaxis o terapia anticipada (Preemptive Therapy)

Infecciones fúngicas en TOS

Se producen debido a

- Infección primaria
- Reactivación de infección latente

Principales problemas en el diagnóstico

- Ausencia de signos y síntomas como en otros huéspedes inmunocomprometidos
- Presencia de enfermedad invasora sin fungemia detectable.
-

Diagnóstico

- **Examen micológico**
 - Directo al estado fresco y coloraciones
 - Utilización de calcofluor
 - Cultivos
 - Identificación del agente causal
- **Estudios inmunológicos**
 - Detección de anticuerpos, antígenos o metabolitos fúngicos en suero u otros fluidos orgánicos
- **Técnicas de biología molecular**
- **Detección de β 1-3 glucano.**
- **Evidencia histopatológica de la infección**
 - Técnicas inmunohistoquímicas

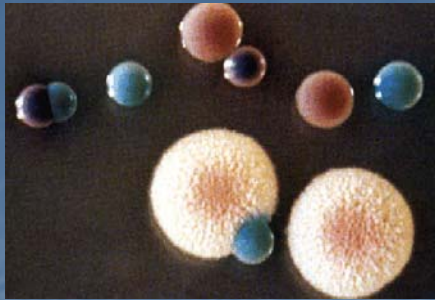
Sospecha de **Candidiasis** en TOS

- Antibioticoterapia previa
- Neutropenia
- Más frecuente en el período del 1 al 2 mes postrasplante.
- Presencia de rechazo agudo o crónico
- Reactivación de CMV
- Altas dosis de corticoides (Tratamiento del rechazo)
- Complicaciones urológicas (Linfocele, presencia de catéter doble J, presencia de fístula urinaria), reintervención quirúrgica, permanencia de sonda vesical
- Diabetes
- Presencia de *Candida* en el líquido de preservación del órgano

En pacientes neutropénicos y trasplantados usualmente se manifiesta como enfermedad diseminada

Manifestaciones clínicas

- Fiebre, shock séptico en presencia de antibioticoterapia
- Lesiones cutáneas (múltiples, no dolorosas, pústulas, o de base eritematosa).
- Neutropenia
- No hay signos y síntomas específicos
- 50% de formas invasoras sin candidemia



Hemocultivo



- **Métodos automatizados** son de gran utilidad para recuperación de levaduras.

⇒ **Lisis-centrifugación**, no requiere subcultivos. Permite aislamiento de otros hongos.

- **Catéteres**

Se procesan por método de Maki

Mayor riesgo en trasplante de **hígado** y menor en riñón. Pueden originarse por el órgano del donante

Especies de *Candida* más frecuentes

C. albicans 50-55%

C. tropicalis y *C. glabrata*
10-20%

C. parapsilosis 10-15%

C. krusei 2-4%

* Los datos varían según las series estudiadas.

Diagnóstico inmunológico

- Valor relativo de las pruebas serológicas en candidiasis diseminada.
 - Escasa producción de anticuerpos.
 - Técnicas que no poseen suficiente sensibilidad
- Pruebas para detección de antígenos y metabolitos
 - Detección de antígenos tiene baja sensibilidad
 - No hay disponibilidad de equipos estandarizados
 - Antígenos circulantes tienen vida media corta
- Emergencia de *C.tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*

Otras muestras clínicas

Materiales

- Mucosa oral
- Orina
- Lesiones cutáneas
- Fluidos orgánicos
- Biopsias según la localización de las lesiones*

Determinaciones

- Examen directo al estado fresco o coloración de Gram
- Siembra en medios cromogénicos
- Identificación de levaduras a nivel de especie
- Conservación de la cepa para determinar sensibilidad antifúngica.

*Para estudio micológico e histopatológico

Aspergilosis

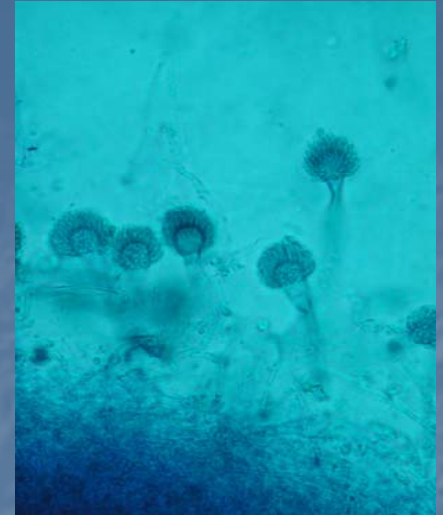
- Infección fúngica nosocomial más frecuente
- Inhalación de esporos $\Rightarrow$ colonización.
- Defectos en la función granulocito-macrófago
- Diseminación de la enfermedad
- Virulencia: proteinasas y elastasas
- Infección cutánea primaria (vendajes oclusivos)
- *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* son aislamientos frecuentes en formas invasoras

Aspergilosis pulmonar invasiva (AI)

- Mortalidad 20 al 100 %
- Poco frecuente en trasplantados renales, la mayor incidencia es en **trasplante pulmonar y cardiopulmonar**.
- 70 % de los casos se presentan con fiebre, tos, dolor tipo pleurítico, hemoptisis o hipoxemia.
- Patrón de neumonitis necrotizante
- Invasión vascular, micro o macroinfartos
- Extensión a SNC frecuente (50 %) confusión, obnubilación, signos de foco y convulsiones.
- Presencia de sinusitis, descarga nasal, dolor facial, celulitis
- Lesiones cutáneas.

Diagnóstico

Materiales



- Muestras respiratorias (esputo, LBA, broncoaspirado)
- Líquidos de sitios estériles
- Biopsias
- Muestras para estudio histopatológico y/o inmunohistoquímico
- El hemocultivo es habitualmente **negativo**

Examen micológico

Técnicas

- Examen microscópico directo de gran valor

Sensibilidad 50%

- Fresco,
- con KOH
- Calcofluor



Hifas tabicadas, no muy anchas ramificadas en ángulo agudo (45°).

Otros hongos muestran morfología similar

Valor del Cultivo

- *Aspergillus* es un hongo ambiental. **El resultado del cultivo debe interpretarse en el contexto del cuadro clínico**
- El cultivo permite la identificación de género y especie
- El aislamiento de 2 ó más colonias o la presencia de más de un sitio de infección ⇒ hasta 70% de posibilidad de asociación con AI.
- Especies más frecuentes: *A. fumigatus* y *A. flavus*.
- Valor predictivo +: cultivo de tracto respiratorio varía de 17-72%

Galactomananos

- Pocos estudios en TOS
- Mayor utilidad en trasplantados de médula ósea
- En TOS sensibilidad (S) 22% y especificidad (E) 84%
- Útil en **LBA** ⇒ S: 60% y E: 98%. **Punto de corte ≥ 1 ng/ml**
- Falsos resultados en colonizados con *Penicillium* y uso de piperacilina/tazobactam

β 1-3 glucano

- No ha sido comprobada su utilidad en este grupo.
- No es una **prueba** específica de *Aspergillus* (*Candida*, *Trichosporon*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Penicillium*, *Pneumocystis jiroveci*, *Saccharomyces*) también dan positivo.

PCR

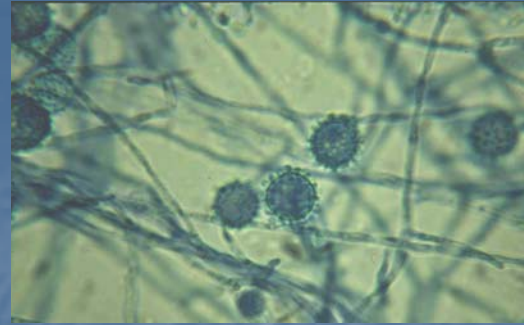
- Técnica en evolución, no hay equipos comerciales.
- Metodología promisoría

Diagnóstico definitivo se basa en demostrar la invasión de tejidos por las hifas del hongo y el desarrollo de *Aspergillus* en el cultivo del mismo tejido

Histoplasmosis

- Es frecuente la reactivación de la infección previa de pacientes trasplantados que residen en área endémica.
- Extensión de la exposición ambiental y la inmunosupresión del paciente determinan la gravedad de la infección.
- Defectos en la inmunidad mediada por células
- Formas diseminadas (100%)
- En nuestra población **la incidencia de manifestaciones cutáneas extensas** es más frecuente que la encontrada en la literatura (90 %)

Diagnóstico

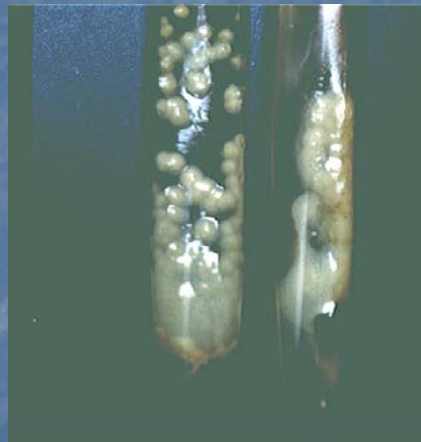
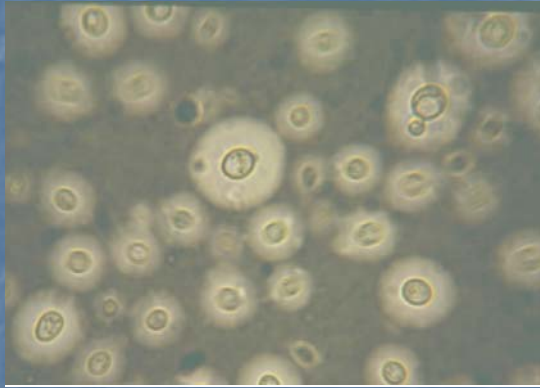


- Escarificaciones cutáneo-mucosas
- Hemocultivos por lisis - centrifugación
- Biopsias o punciones de lesiones nodulares
- PCR aún no hay técnicas bien estandarizadas.
- Coloración de Giemsa
- PAS y Grocott en histopatología
- Cultivos a 28°C y 37°C
- Detección de antígenos (orina, suero, LCR, LBA). Globulina antitimocitos puede dar falsos +.
- Puede haber reacciones cruzadas
- Anticuerpos: Serología + con títulos bajos

Criptococosis

- Hongo ambiental (suelo, excretas de palomas y materia orgánica)
- Factores de virulencia: cápsula de mucopolisacáridos que inhibe la fagocitosis
- Alteraciones en la inmunidad mediada por células
- Infección pulmonar inicial (habitualmente no diagnosticada)
- Meningitis como principal manifestación clínica
- Frecuente compromiso cutáneo en trasplante.

Diagnóstico



- Examen directo con tinta china
- Cultivos de muestras de LCR, biopsias cutáneas, esputo, hemocultivos.
- Detección de antígeno polisacárido capsular en LCR y suero.
 - Puede dar resultados negativos en pacientes con lesiones únicas en pulmón.

Infecciones fúngicas poco frecuentes en pacientes trasplantados

Micosis localmente invasoras (MLI)

Hialohifomicosis (Hongos filamentosos hialinos)

- Especies de *Acremonium*, *Beauveria*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Penicilium*, *Scopulariopsis*
- Saprofitos, pueden provocar infecciones cutáneas (MLI), o formas diseminadas

Hialohifomicosis

Scedosporium sp

- 1:1000 pacientes con TOS, en especial en trasplante de pulmón.
- *S. prolificans* más frecuente en España y Australia
- Argentina y otros países más frecuente *S. apiospermum*
- Produce diseminación en 50%, puede comprometer SNC.
- Lesiones pulmonares, cutáneas, endoftalmitis, peritonitis

Fusarium spp

- Puede ocasionar queratitis, endoftalmitis, osteomielitis, artritis
- Se producen tardíamente, en piel y tejidos blandos. Produce nódulos eritematosos o subcutáneos, puede haber onicomycosis con celulitis periungueal
- La neutropenia y las alteraciones funcionales de macrófagos son los factores de riesgo más importantes.

Hialohifomicosis

- *Acremonium sp*: artritis, osteomielitis, peritonitis, endocarditis, neumonía, infecciones subcutáneas, SNC
- *Paecilomyces sp*: queratitis, peritonitis, endoftalmitis, endocarditis, pielonefritis, sinusitis y lesiones cutáneas.

Micosis menos frecuentes en pacientes trasplantados

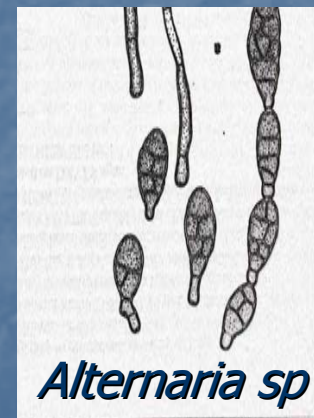
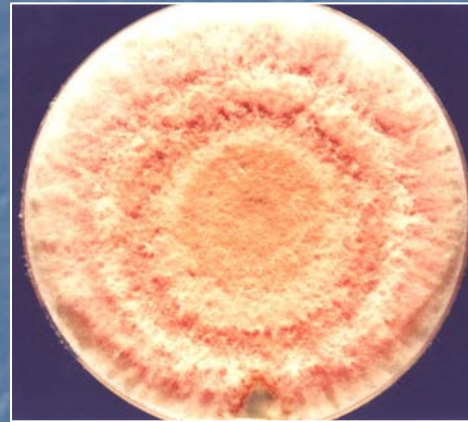
Feohifomicosis

Agentes causales ⇒ Hongos dematiáceos de los géneros *Phialophora*, *Exophiala*, *Cladophialophora*, *Dactylaria*, *Alternaria*

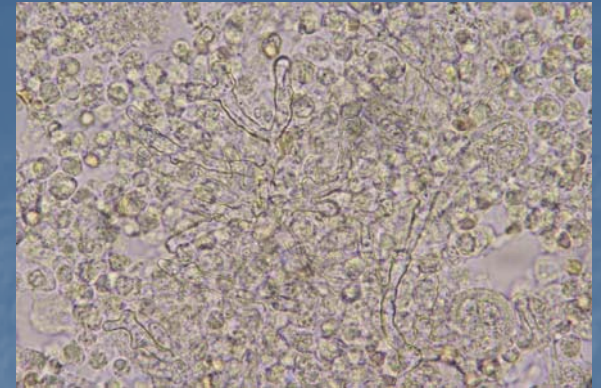
- Inoculación traumática.
- Saprofitos ambientales, en trasplantados desarrollan infecciones nodulares indolentes
⇒ Feohifomicosis subcutánea o quística
- Nódulos subcutáneos ubicados en TCS o dermis profunda, delimitados, no dolorosos, que avenan espontáneamente pus con levaduras e hifas color pardo.

Diagnóstico de hialo y feohifomicosis

- Exámenes directos y cultivos en biopsias o por punción aspiración de nódulos subcutáneos.
- Identificación del agente causal
- No hay reacciones serológicas útiles
- Hemocultivo por lisis-centrifugación útil en fusariosis



Cigomicosis



- Presentación frecuente en TOS como enfermedad rinocerebral aguda, o infección de herida quirúrgica, pulmonar y digestiva
- Factores predisponentes: Diabetes, cetoacidosis, neutropenia, malnutrición
- La localización cutánea es habitualmente una consecuencia de la diseminación de la enfermedad
- Placa eritemato-violácea, flictenas hemorrágicas, pústulas que evolucionan a abscesos profundos con compromiso de tejido celular subcutáneo y plano muscular.
- Alta mortalidad

Diagnóstico micológico

- Toma biopsia del material de lesiones nasales, costras necróticas negras de paladar o nariz, celulitis orbitarias, lesiones cutáneas, etc
- Visualización de hifas no septadas, gruesas en las preparaciones al estado fresco.
- Detección del mismo tipo de hifas con invasión vascular en cortes histopatológicos.
- La muestra **no debe triturarse en mortero** para la siembra. Se corta con tijeras para evitar la muerte del agente causal.
- *Rhizopus arrhizus* es el agente más frecuente
- Las pruebas serológicas no son de utilidad.

Referencias bibliográficas

- Silveira F.P, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. Med Mycol, 2007, 45: 305-20
- Pontón J. (Editor) Aspergilosis invasora. Guía de Bolsillo. Rev Iberoam Micol. Bilbao 2003, España.
- Calderone RA: Candida and Candidiasis. Chapter 23, 24, 26, 27. ASM Press, 2002, Washington, USA.
- Rubin RH. Infections in transplantation. In: Moellering RC. Infectious Disease Clinics of North America, 1995, Vol. 9 pp: 811-22, WB Saunders Co, Philadelphia USA.