

# Casos de Microbiología Clínica

## Caso nº 472

### Feohifomicosis cerebral.

#### Descripción

Se trata de un varón de 45 años con historia previa de etilismo severo y pancreatitis enólica crónica de 9 años de evolución. Ha sufrido numerosas intervenciones quirúrgicas abdominales en los últimos dos años: doble esfinterectomía por colestasis obstructiva, colecistectomía y gastroyeyunostomía laterolateral por estómago de retención con estenosis bulbar y hepatoyeyunostomía por ictericia obstructiva. Quince días antes del episodio actual el paciente es sometido a una neulolisis del plexo celíaco para el control del intenso dolor crónico abdominal.

Acude a Urgencias de nuestro Hospital por un cuadro de cefalea holocraneal leve y desviación de la comisura bucal a la derecha sin pérdida de fuerza ni ninguna otra sintomatología neurológica. No refiere antecedentes traumáticos craneofaciales ni fiebre. Presenta delgadez extrema, con pérdida de 20 kg en cinco meses. Tiene un hemograma con 8.500 leucocitos/ $\mu\text{L}$  (86% neutrófilos, 10% linfocitos),  $3,69 \times 10^6$  hematíes/ $\mu\text{L}$ , 10,3 g/dL de hemoglobina, 83,7 de volumen corpuscular medio, 145.000 plaquetas/ $\mu\text{L}$  y 30% de hematocrito. Serología a VIH, *Leishmania*, *Bruceella*, *Toxoplasma* y sífilis negativas, IgG positivas e IgM negativas para citomegalovirus y virus de Epstein Barr. Antígeno de criptococo

en sangre negativo. El líquido cefalorraquídeo que se obtiene tras punción lumbar tiene valores bioquímicos normales, no tiene células y los cultivos bacterianos y fúngicos son negativos. En una TAC craneal (figura 1) se observan lesiones ocupantes de espacio corticosubcorticales bilaterales informadas como posibles abscesos cerebrales. El paciente es tratado inicialmente con meropenem, ampicilina y fluconazol. Ante el deterioro

progresivo del enfermo se decide tratar empíricamente con rifampicina, isoniacida, piracina-mida y etambutol, así como con sulfadiazina y pirimetamina. A pesar del tratamiento el enfermo sufre crisis epilépticas con afectación del hemisferio

derecho, disminución de la conciencia y cuadro de insuficiencia respiratoria progresiva por lo que se le traslada a la UCI. Se decide intervenir y mediante craniotomía frontal derecha y punción a través de trépano temporoparietal derecho se drenan y extraen muestras de pus de los abscesos y tejido cerebral que se envían para cultivo. En el examen directo del material purulento con dimetilsulfóxido y KOH al 20% se observan estructuras fúngicas redondeadas pigmentadas y micelios cortos de intenso color marrón. En las placas de agar Sabouraud incubadas a 30°C crece un hongo filamento-

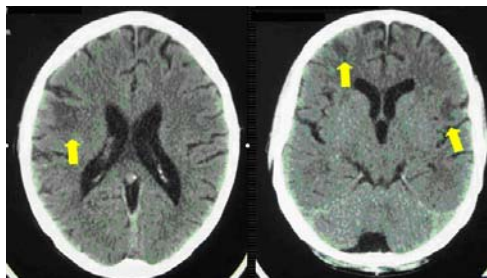


Figura 1. TAC craneal.

#### Caso descrito y discutido por:

Almudena Alhambra Mosquera y Amalia del Palacio Hernanz  
Servicio de Microbiología  
Hospital Universitario  
Doce de Octubre  
Madrid

Correo electrónico:  
[a\\_alhambra@hotmail.com](mailto:a_alhambra@hotmail.com)

#### Agradecimientos

al Profesor **Josep Guarro** del Institut d'Estudis Avançats de la Universitat Rovira i Virgili de Reus (Tarragona), por su contribución en la identificación de la especie fúngica.

#### CON LA COLABORACIÓN EDITORIAL DE:

Dr. JUAN IGNACIO ALÓS  
Servicio de Microbiología.  
Hospital Universitario de Getafe  
Getafe - Madrid.

#### Editado por:

**FRANCISCO SORIA MELGUIZO, S.A.**

Caramuel 38, 28011 Madrid  
Tel. 91 464 94 50  
Fax. 91 464 62 58  
<http://www.f-soria.es>

so de aspecto aterciopelado de color verde oliva oscuro y con el reverso de color negro. En el examen microscópico del hongo con azul de lactofenol se observan conidias alargadas formando largas cadenas. Las conidias son de color marrón claro con los extremos puntiagudos o truncados. Se determina la presencia de (1-3)- $\beta$ -D

glucano en la sangre del paciente durante tres semanas consecutivas obteniéndose los valores de: 90,25 pg/mL, 189,30 pg/mL y 90,80 pg/mL. Se instauro tratamiento dirigido y se traslada al paciente a planta donde evoluciona favorablemente. ■

## 1. ¿Cuál es la epidemiología y la etiología infecciosa de los abscesos cerebrales? En este caso, tras el resultado del examen microscópico y del cultivo, ¿cuál es el microorganismo más probable que está causando la infección?

Debido a la mejora en el tratamiento de las infecciones orofaríngeas, óticas y de senos, la incidencia de los abscesos cerebrales extrahospitalarios ha ido disminuyendo; en cambio, la frecuencia de los abscesos cerebrales de origen nosocomial ha aumentado probablemente por el incremento de la neurocirugía. La incidencia anual se estima en 3-5 casos por millón de habitantes, siendo mayor en los países en desarrollo. Constituyen el 8% de las lesiones intracraneales ocupantes de espacio.

Del 30 al 60% de los abscesos cerebrales son de etiología mixta. Los de naturaleza bacteriana normalmente están relacionados con un foco de infección orofaríngea, de oído medio o de senos paranasales. Los estreptococos (aerobios, anaerobios y microaerófilos) se aíslan en el 70% de los casos, siendo los más frecuentes los del grupo *milleri*. Las bacterias anaerobias, principalmente especies de *Bacteroides* y *Prevotella* son los agentes causales del 20-40% de los abscesos cerebrales. Las enterobacterias (*Proteus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*) suelen aislarse en relación con un foco genitourinario o abdominal. Se aísla *Pseudomonas* en un 30% de los casos, a menudo en relación con focos de infección ótica, septicemia o tras neurocirugías. *Staphylococcus aureus* se relaciona con pacientes con traumatismo craneal o endocarditis infecciosa y supone entre el 10 al 15% de los aislados.

Especies de *Mycobacterium* pueden causar abscesos cerebrales únicos o múltiples, indistinguibles de los piogénos y se han relacionado fundamentalmente con pacientes infectados por el VIH.

Patógenos oportunistas como *Nocardia* y *Listeria monocytogenes* pueden causar abscesos cerebrales sobre todo en población inmunodeprimida.

Las infecciones fúngicas afectan habitualmente a pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia. Las especies de *Candida* son los hongos más frecuentemente implicados en los abscesos cerebrales. La aspergilosis cerebral suele desarrollarse en el 10-20% de los casos de aspergilosis invasora diseminada y suele ser el pulmón el origen de la infección. En la cigomicosis la invasión de la rinofaringe y del oído suelen ser las vías de entrada. Otros hongos que se han relacionado con la formación de abscesos cerebrales son *Scedosporium apiospermum*, *Cryptococcus neoformans*, hongos dimórficos (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*) y hongos dematiáceos, de estos últimos la especie más frecuentemente implicada es *Cladophialophora bantiana*.

Los parásitos también están relacionados con la formación de abscesos cerebrales. Destaca la neurocisticercosis, que es una causa importante de lesiones cerebrales en países en vías de desarrollo y la toxoplasmosis cerebral que es una causa conocida de infección cerebral en pacientes infectados por el VIH.

Por los hallazgos microscópicos y la descripción macroscópica y microscópica del hongo aislado en el cultivo, nos encontramos ante un hongo dematiáceo (hongo pigmentado), cuyas características morfológicas corresponden con la especie *C. bantiana*. ■

## 2. ¿Cuáles son las características microbiológicas y como se realiza el diagnóstico micológico de las feohifomicosis?

Feohifomicosis es un término que se utiliza para nombrar las infecciones causadas por los hongos dematiáceos. Estos hongos se caracterizan porque microscópicamente presentan una coloración marrón o negra en sus micelios, en sus conidias o en ambos, y esto se traduce macroscópicamente en colonias de color oscuro (de verde oliva a negro). Las células contienen melanina que es un factor de virulencia conocido ya que está implicado en la disminución de la inmunidad celular del huésped y también se ha relacionado con una mayor resistencia a antifúngicos. Pueden producir diferentes síndromes clínicos, desde nódulos subcutáneos asociados a traumatismos locales hasta abscesos cerebrales e infecciones diseminadas.

Se conocen más de 100 especies de hongos dematiáceos posibles patógenos para el hombre. Son ubicuos y cosmopolitas, pueden encontrarse formando parte de la flora saprofita de plantas, suelo, agua y materia en descomposición, y también pueden ser colonizantes en el pulmón, piel y tracto gastrointestinal del hombre y los animales, aunque ocasionalmente se pueden comportar como patógenos y se caracterizan por tener un marcado neutrotropismo.

El diagnóstico de la feohifomicosis es difícil ya que los hongos dematiáceos se encuentran en el ambiente y pueden ser considerados con-

taminantes cuando se aíslan en un cultivo y además para su identificación requiere una interpretación experta de la morfología microscópica. El diagnóstico patrón es la visión directa y el cultivo de muestras profundas habitualmente estériles.

El examen directo de la muestra con KOH nos permite poder dar una información rápida al clínico acerca de la posible etiología de la infec-

ción. El hecho de observar estructuras fúngicas pigmentadas de color oscuro nos alerta ante la posibilidad de la presencia de un hongo dematiáceo. Una vez aislado el hongo en el cultivo, las características macro y microscópicas nos ayudan a su identificación a nivel de especie. Esta identificación morfológica es complicada y en ocasiones se requiere la ayuda de un centro de referencia. ■

### 3. ¿Cuál es la población de riesgo de las infecciones cerebrales por hongos y cuál pudo ser la vía de entrada en este caso?

La etiología fúngica de los abscesos cerebrales en muchos casos no se sospecha en vida del paciente y se suele diagnosticar en la necropsia. Su incidencia ha aumentado debido al empleo de fármacos inmunosupresores, antibióticos de amplio espectro y corticosteroides.

En los estudios de autopsias, especies de *Candida* son los hongos más prevalentes en los abscesos cerebrales y suelen afectar a pacientes que han recibido corticosteroides, antibióticos de amplio espectro, también en pacientes con cáncer, enfermedad granulomatosa crónica, neutropénicos, diabéticos y niños prematuros.

La mayoría de los casos de aspergilosis cerebral ocurren en pacientes adultos con enfermedad hematológica. En menor medida la aspergilosis puede afectar a enfermos con síndrome de Cushing, diabetes mellitus, enfermedad hepática, enfermedad granulomatosa crónica, receptores de trasplante de órganos sólidos e infectados por el VIH.

La cigomicosis cerebral ocurre más en pacientes diabéticos mal controlados (70% de los casos), pero también se asocia con pacientes con acidosis debido a una sepsis, deshidratación severa o fallo renal crónico, en pacientes con cáncer hematológico, trasplante renal y uso de deferoxamina.

Una característica a destacar es que aunque la mayoría de las infecciones fúngicas ocurre en pacientes con algún tipo de inmunodeficien-

cia, las infecciones por hongos dematiáceos son una excepción a esta regla y ocurren por igual en pacientes inmunocompetentes y sin enfermedad de base conocida. Esto ocurre particularmente en los casos de abscesos cerebrales.

Los microorganismos pueden acceder al cerebro por tres mecanismos conocidos. La forma más habitual es por contigüidad de una infección localizada en el oído medio, mastoides o senos paranasales. El segundo mecanismo de formación de abscesos cerebrales es por diseminación hematogena desde un foco alejado de infección. Lo más frecuente es que la infección primaria esté localizada en el pulmón (abscesos pulmonares, bronquiectasias, empiema y fibrosis quística), infecciones cutáneas, osteomielitis e infecciones intraabdominales. El tercer mecanismo es secundario a traumatismos craneoencefálicos, neurocirugías o lesiones por cuerpos extraños. En un alto porcentaje de pacientes no se conocen factores de riesgo y/u origen de la infección.

El paciente del caso aquí descrito tenía malnutrición y linfopenia como única inmunodeficiencia conocida. Había sido sometido quince días antes a una neurolisis del plexo celíaco guiada por ecoendoscopia. Una posibilidad es que tras esta intervención sufriera una fungemia secundaria que facilitara el acceso del hongo al tejido cerebral. ■

### 4. ¿Qué es el (1-3)- $\beta$ -D glucano y que aporta en el diagnóstico de este caso?

El (1-3)- $\beta$ -D glucano es un polisacárido que forma parte de la pared celular de la mayoría de las especies fúngicas, aunque su contenido es menor en los cigomicetos y en *Cryptococcus*. Como marcador panfúngico puede detectarse en sangre y líquidos corporales estériles de pacientes con enfermedad fúngica invasora.

La técnica que se ha empleado en este caso para su cuantificación en sangre es una prueba cromogénica (Fungitell®). El punto de corte que recomienda la casa comercial es de 80 pg/mL.

Se han descrito causas de falsa positividad en pacientes que reciben tratamiento con amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, inmunoglobulinas, sulfamidas, albúmina y fármacos anticancerosos; también en pacientes sometidos a hemodiálisis con membrana de acetato de celulosa, en la utilización de gasas y esponjas quirúrgicas y tras el curso de bacteriemias por microorganismos grampositivos y gramnegativos. La cinética de este marcador es poco conocida y existe todavía poca experiencia clínico-micológica prospectiva.

El hongo aislado en cultivo, *C. bantiana*, puede formar parte de la flora saprofita del hombre y por tanto su papel en la patogenicidad del caso puede cuestionarse. En esta ocasión el cultivo positivo de una muestra procedente de una localización profunda estéril, el examen direc-

to positivo y la detección de (1-3)- $\beta$ -D glucano en tres sueros consecutivos refuerzan la etiología fúngica de la infección y apoya que *C. bantiana* se trata en este caso de un verdadero patógeno. ■

## 5.

### ¿Cuál es el tratamiento adecuado?

La mortalidad de la feohifomicosis sin tratar es del 100% y de la que recibe tratamiento quirúrgico y antifúngico adecuado está próxima al 65%. El desbridamiento quirúrgico es crucial en el manejo de la enfermedad y además permite la toma de muestras para su estudio microbiológico y de anatomía patológica.

El tratamiento debe guiarse por la clínica y por los datos micológicos e histopatológicos. A la hora de elegir el tratamiento antifúngico adecuado, teniendo en cuenta que se va tener que administrar durante un periodo de tiempo prolongado, debemos tener en cuenta características clínicas de la enfermedad como la extensión de la infección, la tolerancia del paciente al tratamiento, su situación inmunológica, los datos de sensibilidad "in vitro" (si están disponibles) y los factores económicos.

El tratamiento antifúngico no está estandarizado. En diferentes trabajos se sugieren tres tipos de combinaciones de antifúngicos: terbinafina y un azol; una equinocandina (caspofungina, micafungina o

anidulafungina) y anfotericina B o un azol; fluocitosina y anfotericina B y un azol o una equinocandina. En las revisiones bibliográficas, casi todos los casos tratados con éxito recibieron terapia combinada, la monoterapia resultaba eficaz en un principio pero solía acabar en fracaso terapéutico. Actualmente con los nuevos triazoles disponibles como el voriconazol y también el posaconazol (aunque de éste se dispone de menor experiencia clínica y su uso suele ser compasivo) la monoterapia puede resultar un éxito ya que son fármacos que tienen una buena actividad frente a estos hongos, adecuada biodisponibilidad y son mejor tolerados. Nuestro paciente fue dado de alta con tratamiento oral con voriconazol.

Los tratamientos son largos y la duración puede estar influida por el estado inmune del paciente y la necesidad de la intervención quirúrgica. Están descritos cursos de tratamiento de tan solo tres meses hasta algunos de un año de duración. De cualquier forma la terapia no debe ser interrumpida hasta la completa resolución radiológica. ■

## Bibliografía

- 1 Li DM, Hoog GS. Cerebral phaeohyphomycosis - a cure at what lengths? *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 376-83.
- 2 Revankar SG, Sutton DA, Rinaldi MG. Primary central nervous system phaeohyphomycosis: a review of 101 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 206-16.