

# Rol de la cirugía en el manejo de la infección invasora por *Saprochaete capitata*

JASNA RADICH R.<sup>1,a</sup>, CARLOS ÁLVAREZ Z.<sup>1,2</sup>, ANA VALENZUELA R.<sup>1,a</sup>, FELIPE CASTILLO H.<sup>3</sup>, FRANCISCO MORAGA V.<sup>1,a</sup>, JORGE CASTILLO A.<sup>4</sup>

## Role of surgery in *Saprochaete capitata* (*S. capitata*) sepsis in a patient with acute myeloid leukemia

*Saprochaete capitata* (*S. capitata*) fungal sepsis is a severe condition with a clinical presentation that is similar to other yeast originated fungal sepsis. It is observed in patients with hematological malignancies such as acute myeloid leukemia and neutropenia. We report a 23 year old male presenting with cough, fever and malaise. A bone marrow biopsy led to the diagnosis of acute myeloid leukemia. During the first cycle of chemotherapy the patient presented fever: blood cultures were positive for *Klebsiella pneumoniae*. Despite antimicrobial treatment, fever persisted; a computed tomography showed a focal splenic lesion; a left exudative pleural effusion appeared. A Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight mass spectrometry identified the presence of *S. capitata*. After multiple antifungal treatments and pleural cavity cleansing by means of videothoracoscopy and laparoscopic splenectomy, the infection resolved and the patient completed his chemotherapy.

(Rev Med Chile 2017; 145: 1067-1071)

**Key words:** Leukemia; Mycoses; Surgical Procedures, Operative.

*Saprochaete capitata* es una levadura cuya capacidad para producir infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos ha sido reportada de forma anecdótica desde la década del 60<sup>1</sup>. Se observa con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas, principalmente leucemia mieloide aguda (LMA), y se asocia en particular presencia de neutropenia<sup>2-4</sup>. La infección diseminada por *S. capitata* constituye un cuadro de elevada morbimortalidad, cuyo espectro clínico es muy similar al provocado por otras levaduras, lo que añade dificultad a su diagnóstico precoz<sup>3,5,6</sup>.

La poca evidencia existente y lo contradictorio de los estudios *in vivo* e *in vitro* de la susceptibilidad a antifúngicos no han permitido determinar el tratamiento ideal ni su duración<sup>2</sup>.

Presentamos el caso clínico de un paciente atendido en el Hospital Barros Luco Trudeau, con LMA e infección diseminada por *S. capitata*, quien presentó compromiso pleural y esplénico cuyo manejo incluyó una videotoracoscopía (VTC) de aseo pleural y una esplenectomía para limpieza del foco, con resultado exitoso.

### Caso clínico

Hombre de 23 años, sin antecedentes mórbidos conocidos, consulta a la Unidad de Emergencia por un cuadro de 15 días de evolución caracterizado por astenia progresiva, palidez, mialgias, tos y escalofríos. Al examen físico destacan en paladar numerosas lesiones herpetiformes, hemograma

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Cirugía Campus Sur. USACH. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Servicio de Cirugía Hospital Barros Luco Trudeau (HBLT). Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Unidad de Anatomía Patológica HBLT. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Residente de Cirugía Universidad de Chile.

Recibido el 30 de noviembre de 2016, aceptado el 29 de agosto de 2017.

Correspondencia a:

Dr. Carlos Álvarez Zepeda.

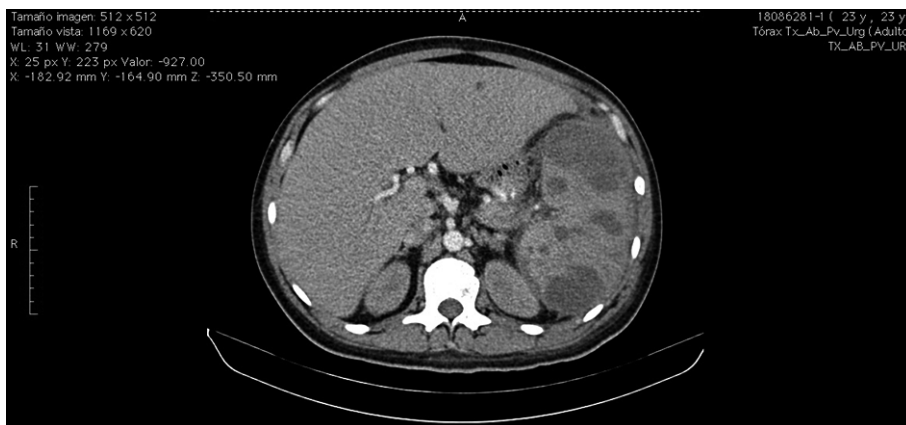
Salmos Sur 107 Maipú.

Santiago, Chile.

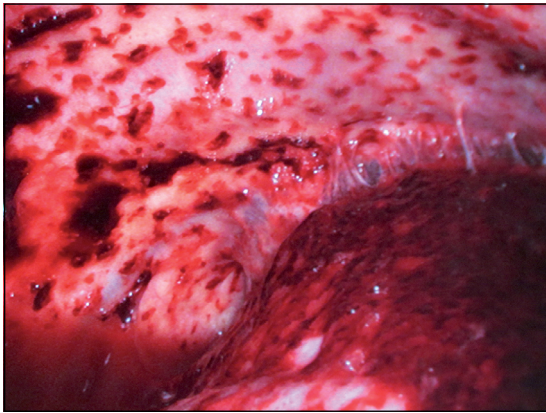
doctorcmaz@gmail.com

evidencia pancitopenia, por lo que se decide hospitalizar. Se efectúa estudio con mielograma, inmunofenotipo y cariograma, diagnosticándose LMA indiferenciada con expresión aberrante CD7. Se inicia quimioterapia de inducción con esquema 3+7 (daunorrubicina + citarabina) presentando al cuarto día del primer ciclo diarrea y fiebre, por lo que se toman hemocultivos y se inicia terapia antibiótica empírica de amplio espectro. Los hemocultivos resultaron positivos para *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación, manteniéndose el tratamiento antibiótico inicial. El paciente persiste febril sin clínica que sugiera el foco infeccioso; cursa con neutropenia grave que se prolonga por 20 días, con parámetros inflamatorios en ascenso y alteración de las pruebas hepáticas con patrón colestásico. Se decide agregar tratamiento antifúngico empírico con anidulafungina y se solicita tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis en que destaca hepatoesplenomegalia con lesiones focales esplénicas sugerentes de compromiso inflamatorio-infeccioso (Figura 1). Además presenta coriorretinitis izquierda con fondo de ojo sugerente de micosis. Se realiza hemocultivo de hongos (medio Sabourand) que resulta negativo, se realizó MALDI TOF MS (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time of flight mass spectrometry*) el cual resulta positivo para *S. capitata*, agregándose tratamiento con voriconazol (200 mg/12 h). Por falta de respuesta a la terapia se reemplaza la anidulafungina por anfotericina B liposomal (50 mg/día), se practica ecocardiografía que descarta endocarditis. Nuevo TC muestra

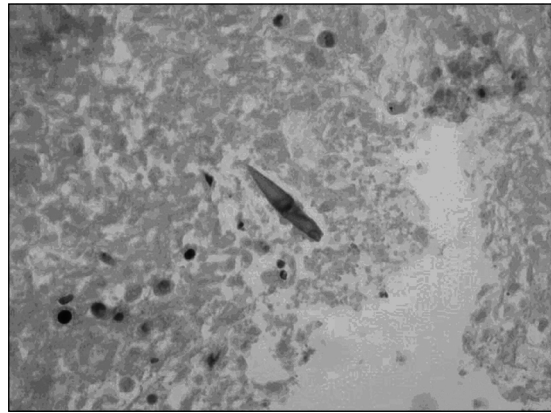
múltiples áreas en vidrio esmerilado en ambos lóbulos pulmonares superiores y lóbulo medio, atelectasias bibasales y derrame pleural moderado izquierdo, adenopatías mediastínicas e hiliares bilaterales, hepatoesplenomegalia y múltiples lesiones focales hipovasculares, en hígado, bazo y riñón. Los cultivos realizados de catéteres resultados todos negativos. Se realiza toracocentesis evacuadora con estudio de líquido pleural que muestra exudado de predominio mononuclear. El paciente evoluciona con dolor invalidante en hipocondrio y flanco izquierdos, por lo que se realiza control radiológico que evidencia regresión de lesiones hepáticas y renales, pero aumento del derrame pleural izquierdo y de las lesiones esplénicas que ahora son de aspecto hemorrágico. Analizado el caso en forma multidisciplinaria se decide esplenectomía de desfocamiento y VTC, para evacuación y aseo pleural y, definir diagnóstico diferencial (neoplásico, tuberculoso y micosis invasora). Se efectúa VTC con evacuación de 2.000 ml de derrame pleural, aseo con solución salina, biopsia pleural y drenaje, observándose en la exploración múltiples lesiones de aproximadamente 4 mm distribuidas difusamente en pleura parietal, visceral y diafragmática (Figura 2). Se efectúa laparotomía observándose esplenomegalia hemorrágica más abscesos esplénicos, se practica esplenectomía para limpieza del foco. En el estudio histológico de las muestras tomadas durante la VTC y la laparotomía se observaron hifas septadas (Figura 3). Los cultivos intraoperatorios resultaron positivos para *S. capitata* a las 72 h. Posterior a la cirugía el paciente evoluciona favo-



**Figura 1.** TC de abdomen con contraste iv, que muestra los abscesos esplénicos causados por *S. capitata*.



**Figura 2.** Cavitad pleural. Visión bajo videotoroscopia que muestra la pleuritis intensa causada por *S. capitata*.



**Figura 3.** Corte histológico de bazo PAS 40 X. Se observa hifa septada de *S. capitata*.

rablemente y se completan 58 días de tratamiento con anfotericina B liposomal (alcanzando una dosis acumulada de 2,9 g sin manifestar efectos adversos) y 80 días con voriconazol (dosis acumulada de 32 g sin efectos adversos). Se da de alta en buenas condiciones, finalizando el tratamiento oncológico manteniéndose durante los ciclos de quimioterapia con profilaxis con voriconazol. A más de 2 años de seguimiento el paciente no presenta evidencia de enfermedad.

## Discusión

Las infecciones por hongos oportunistas han aumentado su frecuencia en pacientes con patología hemato-oncológica<sup>2,7</sup>. *Candida* y *Aspergillus* spp siguen siendo los patógenos más frecuentemente aislados, sin embargo, es de importancia conocer la emergencia de nuevos patógenos. *Saprochaete capitata* en pacientes inmunocompetentes puede causar infecciones leves como oncomicosis, no obstante, en pacientes con neutropenias severas puede causar infecciones sistémicas graves, caracterizadas por su alta tasa de mortalidad, que alcanza cifras de hasta 60%<sup>7-10</sup>.

*Saprochaete capitata* (Teleomorfo: *Magnusiomyces capitatus*, previamente *Geotrichum capitatum*, *Trichosporon capitatum*, *Dipodascus capitatus* o *Blastoschizomyces capitatus*) es una levadura ascomicética, no fermentadora, no capsulada, ureasa negativa, que habita el suelo, agua, aire y plantas<sup>11</sup>. Se ha hallado también en fuentes

animales incluyendo fecas de aves domésticas y en productos lácteos<sup>2,3,12</sup>. En humanos coloniza la piel, el árbol bronquial y el tubo digestivo de individuos sanos<sup>8</sup>. Recientemente se ha reportado su presencia en lavavajillas<sup>13</sup>. El primer caso de micosis invasora por *S. capitata* publicado data de 1960 y revisiones de la literatura han identificado 104 casos reportados entre 1977 y 2013<sup>1,10</sup>. De acuerdo a la información obtenida, la patología más frecuentemente asociada (52%) es la LMA, seguida de la leucemia linfoide aguda (22%) y otras patologías hematológicas malignas (13%)<sup>10</sup>. Además, en 82% de los casos el paciente se encuentra neutropénico<sup>10</sup>. Fuera del contexto de pacientes neutropénicos, se han reportado tres casos de infección diseminada asociados a abuso de drogas endovenosas<sup>1</sup>. El espectro clínico de la infección diseminada por *S. capitata* es muy similar al provocado por otras levaduras, como *Candida* o *Trichosporon*; es frecuente observar fiebre refractaria a tratamiento antibiótico durante el periodo de neutropenia profunda. Adicionalmente pueden aparecer erupciones máculo papulares generalizadas en la piel. En estudios de imágenes pueden observarse lesiones nodulares en hígado y/o bazo, tras la recuperación de la neutropenia<sup>3,5,6,8,14,15</sup>. Sin embargo, en contraste con la candidiasis diseminada, es común observar compromiso pulmonar en la infección diseminada de *S. capitata*<sup>5</sup>. Tos, expectoración, dolor torácico, neumotórax espontáneo e infiltrados pulmonares son hallazgos reportados<sup>14</sup>. Otras manifestaciones incluyen infecciones pancreáticas; compromiso del SNC que

puede presentarse en forma de una lesión localizada (absceso), meningitis o encefalitis; funguria y falla renal aguda; osteomielitis y espondilodiscitis; y endocarditis<sup>7,5,16-21</sup>. La infección diseminada y multifocal es la forma de presentación más observada. Se ha reportado invasión orgánica hasta en 60-80% de los casos<sup>5,14</sup>. S. Mazzocato y cols. observaron que en 75% de los casos la levadura fue aislada en un cultivo de sangre<sup>5</sup>. En un medio sólido se identifican colonias blanco cremoso y en muestras aisladas produce hifas, psudohifas, blastoconidias y annelloconidias. Estudios *in vitro* e *in vivo* revelan que los antígenos de *S. capitata* pueden presentar reacciones cruzadas con el test de galactomannana de *Aspergillus* y también puede ser identificado mediante MALDI TOF MS<sup>2,22,23</sup>.

Respecto de su tratamiento, los patrones de susceptibilidad a antifúngicos comunes son variables y no hay evidencia convincente para determinar el manejo óptimo de las infecciones sistémicas causadas por esta levadura<sup>2</sup>. Se han reportado diversos esquemas terapéuticos en un número relativamente pequeño de casos publicados, lo que no ha permitido obtener conclusiones sobre un régimen antifúngico estándar. En general, los ensayos *in vitro* parecen indicar una buena actividad de la anfotericina B (CIM 0,5 y 2 mg/L) y la 5-flucitosina (CIM: 0,25-0,5 mg/L)<sup>2,5,8,14</sup>. Respecto de los triazoles, itraconazol, voriconazol y posaconazol (CIM: 0,12-0,5, 0,25-0,5 y 0,03-0,25 mg/L, respectivamente) muestran resultados promisorios, mientras que fluconazol suele tener altas CIMs (16 y 32 mg/L)<sup>2</sup>. Similarmente, las equinocandinas muestran CIMs más altas que las observadas en otras levaduras y, en algunos casos, incluso resistencia<sup>10</sup>. Aún cuando falta mejor correlación entre los resultados *in vivo* e *in vitro*, anfotericina B (en monoterapia o combinada con 5-fluorocitosina o voriconazol) y voriconazol se han sugerido como terapias de primera línea para esta infección<sup>2,5,7,8,14,24</sup>. Existe un caso publicado de manejo exitoso de la infección hepatoesplénica con terapia combinada de anfotericina e interferón- $\gamma$ <sup>24</sup>. También se ha publicado un caso previo de control del compromiso del bazo con esplenectomía complementaria<sup>26</sup>. No encontramos reportes de pacientes con derrame pleural ni tampoco el empleo de VTC en estos casos, que podría ser de utilidad, como en este caso, tanto para el diagnóstico del líquido como para el control del foco pleural.

## Conclusión

La resolución quirúrgica de focos no drenados mediante VTC y esplenectomía podrían considerarse como una herramienta terapéutica posible en casos micosis invasoras por *S. capitata*. Este reporte no permite concluir con certeza su indicación específica ni la superioridad de un procedimiento quirúrgico en particular, de ahí que se sugiere que los factores clínicos son vitales para la elección de la terapia específica para cada paciente.

## Referencias

1. Chang WW, Buerger L. Disseminated geotrichosis: case report. Arch Intern Med 1964; 113: 356-60.
2. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely Oa, Lortholary O, et al. ESCMID/ECMM joint clinical guideline for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3): 76-98. Doi:10.1111/1469-0691.12360 [Consultado el 6 de agosto de 2015].
3. García-Ruiz JC, López-Soria L, Olazábal I, Amutio E, Arrieta-Aguirre I, Velasco-Benito V, et al. Invasive infections caused by *Saprochaete capitata* in patients with haematological malignancies: report of five cases and review of the antifungal therapy. Rev Iberoam Micol. 2013; 30 (4): 248-55. Doi: 10.1016/j.riam.2013.02.004. Epub 2013 Apr 11. [Consultado el 6 de agosto de 2015].
4. Moreno S, Buzon L, Sánchez-Sousa A. *Trichosporon capitatum* fungemia and intravenous drug abuse. Rev Infect Dis 1987; 9: 1202-3.
5. Martino R, Salavert M, Parody R, Tomás JF, De La Cámara R, Vázquez L, et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. Clin Infect Dis 2004; 38: 335-41.
6. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. Clin Microbiol Infect 2004; 10 Suppl. 1: 48-66.
7. Villa López I, Doblas Claros A, Saavedra JM, Herrera-Carranza M. Fallo multiorgánico en paciente con fungemia por *Saprochaete capitata*. Revista Iberoamericana de Micología 2013; 30 (4): 261-3.
8. Gadea I, Cuenca-Estrella M, Prieto E, Díaz-Guerra TM, García JI, Mellado E, et al. Genotyping and Antifungal Susceptibility Profile of *Dipodascus capitatus* Isolates Causing Disseminated Infection in Seven Hematological Patients of a Tertiary Hospital. J Clin Microbiol 2004; 42: 1832-6.

9. Perfect JR, Schell WA. The new fungal opportunists are coming. *Clin Infect Dis* 1996; 22 Suppl 2: S112-8.
10. Mazzocato S, Marchionni E, Fothergill AW, Sutton DA, Staffolani S, Gesuita R, et al. Epidemiology and outcome of systemic infections due to *saprochaete capitata*: case report and review of the literatura. *Infection* 2015; 43: 211-215. DOI 10.1007/s15010-014-0668-3. [Consultado el 7 de agosto de 2015].
11. De Hoog GS, Smith MT. Ribosomal gene phylogeny and species delimitation in *Geotrichum* and its teleomorphs. *Stud Mycol* 2004; 50: 489-515.
12. Pemán J, Salavert M. Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2013; 31 (5): 328-41.
13. Döğen A, Kaplan E, Oksüz Z, Serin Ms, Ilkit M, De Hoog GS. Dishwashers are a major source of human opportunistic yeast-like fungi in indoor environments in Mersin, Turkey. *Med Mycol* 2013; 51 (5): 493-8. Doi: 10.3109/13693786.2012.738313. Epub 2012 Nov 21. [Consultado el 6 de agosto de 2015].
14. Bouza E, Muñoz P. Invasive infections caused by *Blastoschizomyces capitatus* and *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl. 1: 76-85.
15. Schuermans C, Van Bergen M, Coorevits L, Verhaegen J, Lagrou K, Surmont I, et al. Break through *Saprochaete capitata* infections in patients receiving echinocandins: case report and review of the literature. *Med Mycol* 2011; 49: 414-8.
16. Cofrancesco E, Viviani MA, Boschetti C, Tortorano AM, Balzani A, Castagnone D. Treatment of chronic disseminated *Geotrichum capitatum* infection with high cumulative dose of colloidal amphotericin B and itraconazole in a leukaemia patient. *Mycoses* 1995; 38: 377-84.
17. Sanz MA, López F, Martínez ML, Sanz GF, Martínez JA, Martín G, et al. Disseminated *Blastoschizomyces capitatus* infection in acute myeloblastic leukaemia. Report of three cases. *Support Care Cancer* 1996; 4: 291-3.
18. Schiemann R, Glasmacher A, Bailly E, Horre R, Molitor E, Leutner C, et al. *Geotrichum capitatum* septicaemia in neutropenic patients: case report and review of the literature. *Mycoses* 1998; 41: 113-6.
19. Lapusan S, Dimicoli S, Marjanovic Z, Lefebvre A, Bordonne C, Lanternier F, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome following gallo-SCT in a patient with *Dipodascus capitatus* spondylodiscitis. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 1265-7.
20. Celik A, Ozaras R, Kantarcioglu S, Mert A, Tabak F, Ozturk R. Spondylo discitis due to an emergent fungal pathogen: *Blastoschizomyces capitatus*, a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1237-41.
21. Arnold AG, Gribbin B, De Leval M, Macartney F, Slack M. *Trichosporon capitatum* causing recurrent fungal endocarditis. *Thorax* 1981; 36: 478-80.
22. Bonini A, Capatti C, Parmeggiani M, Gugliotta L, Micozzi A, Gentile G, et al. Galactomannan detection in *Geotrichum capitatum* invasive infections: report of 2 new cases and review of diagnostic options. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 450-2.
23. Cavanna C, Lallitto F, Mangione F, Tamarozzi F, Marone P, Ceriana P. Fungemia due to *Saprochaete capitata* in a non-neutropenic patient hospitalized in an intensive care unit after cardiac surgery. *J Mycol Med* 2017 Mar 14. pii: S1156-5233(16)30184-6.
24. Rabelo De Carvalho Parahym AM, Rolim Neto PJ, Da Silva CM, De Farias Domingos I, Santos Gonçalves S, Pereira Leite E, et al. Invasive infection due to *Saprochaete capitata* in a young patient with hematological malignancies. *Brazilian Journal of Microbiology* 2015; 46 (2): 527-30. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-838246220120447> [Consultado el 9 de agosto de 2015].
25. De Maio J, Colman L. The use of adjuvant interferon gamma therapy for hepatosplenic *Blastoschizomyces capitatus* infection in a patient with leukemia. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 822-4.
26. Oelz O, Schaffner A, Frick P, Schaer G. *Trichosporon capitatum*: thrush-like oral infection, local invasion, fungaemia and metastatic abscess formation in a leukaemic patient. *J Infect* 1983; 6: 183-5.