

HONGOS FILAMENTOSOS EMERGENTES: *Scedosporium*

Rafael San Juan¹, Juan Berenguer² y José María Aguado¹

Unidad de Enfermedades Infecciosas¹, Hospital Doce de Octubre y Servicio de Microbiología², Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Durante la pasada década, se han ido comunicando infecciones debidas a hongos anteriormente raros en patología humana pero que han adquirido creciente protagonismo como causantes de infección invasora en pacientes inmunodeprimidos. Así, se considera que los hongos filamentosos distintos de *Aspergillus* o mucorales, fundamentalmente las especies de los géneros *Fusarium*, *Scedosporium* y otros dematiáceos, suponen alrededor del 10% de las micosis por hongos filamentosos en los trasplantes de células hematopoyéticas y hasta un 19% en los trasplantes de órgano sólido. El hecho de que, en general, estos hongos presenten mayor resistencia a los antifúngicos disponibles condiciona que se haya suscitado un especial interés en los llamados *hongos filamentosos emergentes* a pesar de su carácter todavía excepcional en comparación con la infección por *Aspergillus* o por mucorales.

El término **faehifomicosis** se introdujo a principios de los años setenta para designar genéricamente a los nuevos episodios infecciosos diseminados provocados por hongos filamentosos que contienen melanina en sus paredes, también denominados dematiáceos. Con esta nueva denominación se intentaban diferenciar estos nuevos cuadros clínicos de los que, clásicamente, se habían descrito en áreas tropicales en relación con este tipo de hongos: la cromoblastomicosis y el micetoma. Se han descrito más de 100 especies y 60 géneros de hongos implicados en una amplia variedad de síndromes clínicos cuyo espectro comprende desde cuadros de queratitis o nódulos subcutáneos hasta cuadros de sinusitis, absceso cerebral o de enfermedad diseminada mortal. En una serie reciente que recopila 72 casos de faehifomicosis, 30 casos (42%) fueron debidos a *Scedosporium prolificans*, la especie con mucho más frecuentemente implicada. *Bipolaris spicifera*, *Wangiella dermatitidis* y *Curvularia* constituyeron el 22% de los casos.

En un sentido similar se ha acuñado el término **hialohifomicosis** para denominar las infecciones por hongos raros filamentosos con hifas hialinas no pigmentadas. En la actualidad, dentro de la hialohifomicosis el máximo representante es *Fusarium*, que ya fue motivo de una revisión previa en esta publicación [Bol Control Calidad SEIMC 2000; 12(2):27-32] aunque se han incluido en este grupo varios géneros más como *Acremonium*, *Beauveria*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Neurospora*, *Chrysosporium*, *Anixiopsis*, *Arthrographis*, y *Chaetoconidium*. Asimismo, las infecciones por *Scedosporium apiospermum* son incluidas por algunos autores en este grupo. En la Tabla 1 se resumen los hongos más frecuentemente implicados en faehifomicosis y hialohifomicosis.

En la presente revisión nos centraremos en las características epidemiológicas, clínicas, del diagnóstico microbiológico y tratamiento de las infecciones por *S. apiospermum* y *S. prolificans*, que son los hongos filamentosos emergentes más importantes en número de casos publicados. Como hemos apuntado, algunos autores prefieren distinguir *S. apiospermum* de *S. prolificans* basándose en diferencias morfológicas y fisiológicas pero, dado que desde el punto de vista de su espectro clínico son similares, los consideraremos conjuntamente.

Tabla 1. Principales géneros y especies fúngicos causantes de hialohifomicosis o de faehifomicosis.

Hialohifomicosis	Faehifomicosis
<i>Acremonium</i>	<i>Acrophialophora fusispora</i>
<i>Aphanoascus fulvescens</i>	<i>Alternaria</i>
<i>Beauveria bassiana</i>	<i>Arthrinium phaeospermum</i>
<i>Cephalophora irregularis</i>	<i>Aureobasidium pullulans</i>
<i>Chrysonilia sitophila</i>	<i>Bipolaris</i>
<i>Cylindrocarpon</i>	<i>Cephalophora irregularis</i>
<i>Engyodontium album</i>	<i>Chaetomium</i>
<i>Fusarium</i>	<i>Cladophialophora</i>
<i>Lecythophora</i>	<i>Cladosporium</i>
<i>Paecilomyces</i>	<i>Colletotrichum</i>
<i>Penicillium</i>	<i>Curvularia</i>
<i>Phialemonium</i>	<i>Drechslera biseptata</i>
<i>Schizophyllum commune</i>	<i>Exophiala</i>
<i>Scopulariopsis</i>	<i>Exserohilum</i>
<i>Scytalidium hyalinum</i>	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>
<i>Scedosporium apiospermum</i>	<i>Lecytophora</i>
<i>Trichoderma</i>	<i>Microascus</i>
<i>Verticillium serraе</i>	<i>Nattrassia mangiferae</i>
	<i>Phialemonium</i>
	<i>Phoma</i>
	<i>Rhinocladiella</i>
	<i>Scedosporium prolificans</i>
	<i>Wangiella dermatitidis</i>

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Como otros hongos dematiáceos, estos hongos se caracterizan por la presencia de un color marrón o negro en las paredes de las hifas, las conidias o ambas, lo cual se refleja en colonias cuyo color oscila entre verde oliva y gris o negro en las placas de crecimiento. Las características microscópicas comunes de *Scedosporium* son (figura 1): a) conidióforos hialinos, largos o cortos, b) pie de la conidia con anillos hialinos abultados, y c) conidias procedentes de un solo pie con final subhialino ovalado que puede ser único o arracimado.



Figura 1. A. Acentuación de los anillos hialinos en *S. apiospermum*. B. Anillos con base ensanchada en *S. prolificans*.

Las diferencias microscópicas entre ambas especies son la acentuación de los anillos hialinos en *S. apiospermum* y la base ensanchada de los anillos en *S. prolificans*. *Pseudoallescheria boydii* es la forma sexual *S. apiospermum* que, característicamente, produce ascosporas de forma elipsoidal (en forma de balón de fútbol americano).

Scedosporium prolificans no presenta, sin embargo, forma sexual. Otra diferencia de interés en el laboratorio es la incapacidad de *S. prolificans* de crecer en medios con clorhexidina, a diferencia de *S. apiospermum*.

EPIDEMIOLOGÍA

Scedosporium apiospermum es un hongo de distribución mundial que puede cultivarse a partir de muestras procedentes del suelo, tierra de macetas, alcantarillas, aguas estancadas, arroyos y estiércol. *Scedosporium prolificans* ha sido cultivado en muestras de suelo y tierra de macetas. Hasta la fecha, los casos de colonización o infección humana por *S. prolificans* han sido descritos en Australia, España (especialmente en las provincias del norte), EEUU (sobre todo en California) y en el Reino Unido. No se sabe a ciencia cierta si esto representa una característica ecológica peculiar del hongo o se debe a diferencias en el reconocimiento del mismo en las distintas zonas. *Scedosporium prolificans* ha sido implicado en brotes nosocomiales de infección en pacientes inmunodeprimidos. En uno de ellos, que afectó a seis pacientes leucémicos, el hongo pudo cultivarse del aire de las habitaciones de aislamiento y los estudios de tipificación molecular demostraron que la epidemia estuvo producida por una única cepa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tanto *S. apiospermum* como *S. prolificans* son patógenos fúngicos oportunistas causantes de infecciones graves y de difícil tratamiento, muy parecidas en su patogenia y en sus manifestaciones clínicas. Ambos pueden colonizar superficies, conductos o cavidades corporales y producir infecciones focales o diseminadas en donde muestran una marcada tendencia a invadir el sistema nervioso central (tabla 2).

Los factores predisponentes para la infección por cualquiera de estos hongos son bastante parecidos. Las infecciones por *S. apiospermum* suelen adquirirse a raíz de un traumatismo o herida penetrante, frecuentemente tras la contaminación con suelo o estiércol. También puede ocurrir en contextos de cirugía y procedimientos instrumentales como raquianestesia, inmersión accidental en aguas contaminadas, neutropenia, enfermedad granulomatosa crónica de la infancia, e inmunodepresión celular (trasplante, SIDA, corticoides, etc.). Las infecciones focales por *S. prolificans* también suelen ocurrir tras traumatismo o heridas penetrantes, especialmente con clavos oxidados. Las infecciones sistémicas por este hongo suelen verse en pacientes neutropénicos o trasplantados y rara vez en drogadictos. En la revisión antes citada de 30 episodios de feohifomicosis diseminada por *S. prolificans* en su mayoría la desarrollaron pacientes hematológicos con neutropenia, en 24 de los 30 pacientes (80%) se objetivó funguemia y en su mayoría presentaron afectación multiorgánica, siendo el pulmón y el cerebro los órganos en los que se objetivó de forma más constante la invasión fúngica. Se han descrito asimismo casos esporádicos de endocarditis sobre válvulas protésicas en pacientes inmunocompetentes.

Como resumen, deberemos sospechar la posibilidad de infección invasora por alguna de las especies de *Scedosporium* en pacientes con infecciones asociadas a traumatismos (especialmente los penetrantes y contaminados) o inmunosupresión. Además, *S. apiospermum* debe ser tenido en cuenta en pacientes con neumonías y abscesos pulmonares o cerebrales tras la inmersión accidental en aguas contaminadas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones por *S. apiospermum* y *S. prolificans* se basa en métodos tradicionales de cultivo y observación microscópica, cuyas características diferenciales han sido resumidas previamente. Tanto *S. apiospermum* como *S. prolificans* crecen bien en los medios de cultivo bacteriológicos y micológicos. Por dicho motivo, su

detección no entraña dificultad si se procesan las muestras adecuadas y existe personal capacitado para su identificación en el laboratorio de microbiología. El diagnóstico de las infecciones diseminadas por *S. prolificans* puede facilitarse por la elevada frecuencia de hemocultivos positivos y puede acelerarse mediante el empleo del sistema de lisis-centrifugación que acorta el tiempo para la detección del hongo. En cortes histológicos de tejidos infectados por estos hongos se pueden observar hifas septadas lo cual no nos permite, sin embargo, elaborar un diagnóstico de género ni de especie.

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* presentan, como en otros hongos filamentosos, importantes dificultades técnicas y de estandarización de los métodos utilizados, por lo que se recomienda que sean realizadas en centros de referencia. La fluorocitosina y el fluconazol son escasamente activos frente a las cepas de *S. apiospermum*. Presentan actividad variable la anfotericina B, itraconazol y ketoconazol; mientras que suelen ser activos el miconazol y el voriconazol. También son activos algunos de los nuevos azoles que se encuentran en fases iniciales de desarrollo clínico, como el posaconazol y el ravuconazol, las equinocandinas (caspofungina) y las sordarinas. *Scedosporium prolificans* es uniformemente resistente a todos los antifúngicos de uso más común, como anfotericina B, fluocitosina, miconazol, ketoconazol, fluconazol e itraconazol. Existen estudios *in vitro* que demuestran que existe sinergia entre la terbinafina y diferentes azoles (voriconazol, miconazol e itraconazol), pero se desconoce el significado clínico de dicho hallazgo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por *S. apiospermum* debe contemplar, en primer lugar, la resolución de los factores predisponentes, fundamentalmente la neutropenia. La cirugía puede mejorar las expectativas terapéuticas, especialmente en el tratamiento de algunos procesos como la sinusitis, queratitis, artritis, osteomielitis y abscesos cerebrales. Se desconoce cuál es el tratamiento antifúngico de elección para las infecciones por *S. apiospermum*, aunque se sabe que la anfotericina B no es eficaz. Existen anécdotas clínicas de pacientes con infecciones por este hongo que han sido tratados con éxito con ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol. En un estudio reciente que revisa el uso de voriconazol en tratamiento de rescate de la infección fúngica invasora, se objetivó una respuesta parcial o completa en tres de los diez pacientes con infección por *S. apiospermum*, tratados con este antifúngico. A la luz de los datos actuales, el voriconazol debe ser considerado el fármaco de elección de entre los antifúngicos disponibles; debe ser administrado a dosis máximas y durante un periodo prolongado de tiempo. Para el tratamiento de las queratomycosis pueden utilizarse un tratamiento tópico con miconazol o natamicina.

Pocas recomendaciones con fundamento científico pueden hacerse en el tratamiento de las infecciones por *S. prolificans*, además de lo comentado anteriormente con respecto a la mejoría de los factores predisponentes y la cirugía en las infecciones localizadas. Lamentablemente no se conoce ningún antifúngico activo frente a *S. prolificans*. Se desconoce el alcance clínico que pueda tener la combinación de azoles con terbinafina para el tratamiento de las infecciones por este hongo. No obstante, en el momento actual, tendría sentido administrar tratamiento combinado con voriconazol y terbinafina en pacientes seleccionados. En el caso concreto del paciente neutropénico con infección diseminada por *S. prolificans* el tratamiento debe contemplar el tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos dado que, en los pocos pacientes neutropénicos que han sobrevivido a una infección por *S. prolificans*, lo determinante ha sido la recuperación de la neutropenia, en ocasiones asociada al uso de dichos factores. Ésta es una situación clínica donde puede tener cabida la transfusión de granulocitos mediante el empleo de las nuevas técnicas de leucoaféresis, tratando al donante con factores estimulantes de colonias y dexametasona, lo que permite la recolección de grandes cantidades de neutrófilos funcionales. Se han publicado estudios clínicos que demuestran cómo las transfusiones de

granulocitos obtenidos así elevan de forma significativa las cifras de neutrófilos circulantes en pacientes con neutropenia profunda e infecciones graves. Hay que mencionar, sin embargo, que la utilidad clínica de esta modalidad terapéutica todavía se desconoce y hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio clínico aleatorizado que haya investigado su eficacia y seguridad en el contexto que nos ocupa.

BIBLIOGRAFÍA

- BERENGUER J, DÍAZ-MEDIAVILLA J, URRÁ D, MUÑOZ P. Central nervous system infection caused by *Pseudallescheria boydii*: case report and review. *Rev Infect Dis* 1989; 11:890-896.
- BERENGUER J, RODRÍGUEZ-TUDELA JL, RICHARD C, *et al*. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scedosporium Prolificans Spanish Study Group. Medicine* 1997; 76:256-265.
- CUENCA-ESTRELLA M. Micosis profundas por otros hongos patógenos humanos. *Medicine*, serie 8, número 68. Barcelona: Doyma, 2002; pp 3625-3630.
- CUENCA-ESTRELLA M, RUIZ-DÍEZ B, MARTÍNEZ-SUÁREZ JV, MONZÓN A, RODRÍGUEZ-TUDELA JL. Comparative in-vitro activity of voriconazole (UK-109,496) and six other antifungal agents against clinical isolates of *Scedosporium prolificans* and *Scedosporium apiospermum*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:149-151.
- HOWARD DH. *Pathogenic fungi in humans and animals* (2^a ed). NewYork: Marcel Dekker, 2003.
- HUSAIN S, ALEXANDER BD, MUNOZ P, *et al*. Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi. *Clin Infect Dis* 2003; 37:221-229.
- IDÍGORAS P, PEREZ-TRALLERO E, PINEIRO L, *et al*. Disseminated infection and colonization by *Scedosporium prolificans*: a review of 18 cases, 1990-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32:E158-E165.
- MARR KA, CARTER RA, CRIPPA F, WALD A, COREY L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:909-917.
- PERFECT JR, MARR KA, WALSH TJ, *et al*. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1122-1131.
- REVANKAR SG, PATTERSON JE, SUTTON DA, PULLEN R, RINALDI MG. Disseminated phaeohyphomycosis: review of an emerging mycosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34:467-476.
- TADROS TS, WORKOWSKI KA, SIEGEL RJ, HUNTER S, SCHWARTZ DA. Pathology of hyalohyphomycosis caused by *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*): an emerging mycosis. *Hum Pathol* 1998; 29:1266-1272.
- WALSH TJ, GROLL AH. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transpl Infect Dis* 1999; 1:247-261.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de *S. apiospermum* y *S. prolificans*.

<i>Scedosporium apiospermum</i>	
Colonización	Oído externo. Traqueobronquial especialmente en pacientes con fibrosis quística. Bola fúngica pulmonar o paranasal.
Infección focal	Micetoma eumicótico. Lesiones de piel y partes blandas. Artritis u osteomielitis postraumáticas. Queratomicosis.
Infección profunda	Sinusitis. Neumonía y otras infecciones pleuropulmonares. Meningitis, paquimeningitis espinal y abscesos intracraneales. Endoftalmitis. Enfermedad diseminada con afectación multiorgánica.

<i>Scedosporium prolificans</i>	
Colonización	Oído externo. Traqueobronquial. Heridas. Bola fúngica pulmonar y paranasal.
Infección focal	Artritis y osteomielitis. Queratomicosis. Onicomicosis. Infecciones de herida quirúrgica.
Infección profunda	Endoftalmitis hematógena en adictos. Endocarditis sobre válvula natural o protésica. Neumonía. Enfermedad diseminada multiorgánica, especialmente del SNC.
