

Infeción pulmonar por *Arthrographis kalrae* en un paciente con enfermedad granulomatosa crónica

Pulmonary infection by Arthrographis kalrae in patient with chronic granulomatous disease

Dr. Christian J. Campoverde Espinoza^a, Dra. Carolina M. Carballo^a, Bioq. M. Nancy Orlando^b, Bioq. Alejandra I. Hevia^c, Dra. Andrea C. Gómez Raccio^d, Dra. Daniela Di Giovanni^d, Dra. Liliana Bezrodnik^d, Bioq. Miryam S. Vázquez^b, Dra. Claudia I. Cazes^a y Dr. Eduardo L. López^a

RESUMEN

Antecedentes: *Arthrographis kalrae* es un hongo hialino de crecimiento lento que, en su desarrollo, forma arthroconidios. Es un patógeno oportunista que causa infecciones en personas inmunocomprometidas e inmunocompetentes, y ha sido aislado muy raramente en muestras clínicas de seres humanos.

Caso clínico: Se describe el caso de un paciente con inmunodeficiencia primaria y afectación pulmonar con evolución tórpida. Presentó compromiso de ambos pulmones a pesar del tratamiento antibiótico y antifúngico instaurado. Durante su seguimiento, se realizaron múltiples biopsias pulmonares y se aisló *A. kalrae* en el cultivo de tejido pulmonar. Recibió tratamiento con posaconazol, con buena respuesta y remisión de las lesiones.

Conclusión: Este es el primer caso reportado de infección pulmonar por *A. kalrae* en un paciente pediátrico con enfermedad granulomatosa crónica en Argentina.

Palabras clave: *Arthrographis kalrae*, enfermedad granulomatosa crónica, pediatría.

ABSTRACT

Background: *Arthrographis kalrae* is a hyaline fungus that grows forming arthroconidia. It is an opportunistic pathogen that causes infections in immunocompromised as in immunocompetent people and has been rarely isolated from human clinical samples.

Case report: We describe the case of a male child with primary immunodeficiency who initially presented unilateral pneumonia and progressed to bilateral involvement despite antibiotic, antifungal treatment. *A. kalrae* was diagnosed by

pulmonary biopsy. He received posaconazole with resolution of disease.

Conclusions: This is the first case of *A. kalrae* pulmonary infection in a pediatric patient with chronic granulomatous disease in Argentina.

Key words: *Arthrographis kalrae*, chronic granulomatous disease, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e458>

Cómo citar: Campoverde Espinoza CJ, Carballo CM, Orlando MN, et al. Infección pulmonar por *Arthrographis kalrae* en un paciente con enfermedad granulomatosa crónica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):e458-e461.

INTRODUCCIÓN

A. kalrae es un hongo saprobio, colonizante del suelo, de la madera y del agua. Produce infecciones oportunistas en humanos. En huéspedes inmunocomprometidos, puede causar enfermedad invasora.¹ Se han descrito 16 casos de infección por *A. kalrae* en el mundo, sin reportes de casos pediátricos hasta la fecha.

REPORTE DE CASO

Se presenta a un niño de 5 años de edad con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica (EGC) a los 17 meses de vida. En dicha oportunidad, tuvo un síndrome febril prolongado asociado a nódulos subcutáneos, esplenomegalia y neumonía basal. Se realizó una biopsia pulmonar para determinar la etiología de la infección y se obtuvo el cultivo de la pieza quirúrgica positivo para *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. El paciente recibió 30 días de tratamiento con cefalosporinas de primera generación, con buena evolución clínica. Se indicó, posteriormente, profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol e itraconazol.

A los tres años de edad, la tomografía pulmonar evidenció un empeoramiento de las imágenes en la base izquierda. Por tal motivo, se realizó una lobectomía. El examen directo

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Programa de Infectología Pediátrica, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Ciudad de Buenos Aires.
- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Servicio de Microbiología.
- Departamento de Micología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán".
- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Servicio de Inmunología.

Correspondencia:

Dra. Carolina Carballo: carolinacarballo1981@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-7-2017

Aceptado: 28-8-2017

del tejido reveló la presencia de hifas. Los cultivos para bacterias comunes, micobacterias y hongos fueron negativos. Con sospecha de aspergilosis pulmonar, se indicó un tratamiento con voriconazol intravenoso de 9 mg/k c/12 h el primer día y de 8 mg/k c/12 h los 14 días subsiguientes. Posteriormente, recibió tratamiento por vía oral con 9 mg/k c/12 h. A los tres meses, interrumpió su tratamiento y seguimiento hospitalario. Luego de un año y medio, retomó los controles clínicos. Se solicitó una tomografía axial computada (TAC) de tórax, que mostró lesiones nodulares pulmonares bilaterales (Figura 1).

Durante su estadía en el hospital, se realizaron análisis de laboratorio: 12 900 leucocitos/mm³ (polimorfonucleares: 85% / linfocitos: 13%); hemoglobina: 11,5 g/dl; plaquetas: 365 000/mm³; proteína C reactiva (PCR): 67 mg/L. Inició tratamiento intravenoso con anfotericina B liposomal, trimetoprima-sulfametoxazol y ceftriaxona. Por persistencia de la imagen tomográfica, luego de 14 días de tratamiento, se realizó segmentectomía en el lóbulo superior derecho.

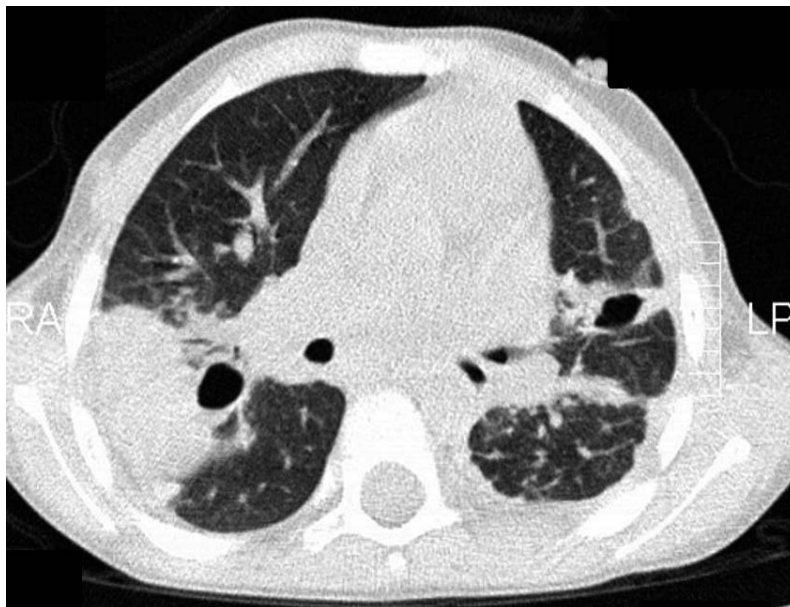
El cultivo de la pieza quirúrgica reveló la presencia de colonias fúngicas, que fueron remitidas al Centro Nacional de Referencia, Departamento de Micología del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)-

Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. C. G. Malbrán" para su identificación y estudios de sensibilidad. Con estos resultados, se suspendió el tratamiento antibiótico y se agregó voriconazol al esquema previo con anfotericina B.

El hongo creció en agar papa dextrosa con colonias glabras de color crema a tostado, ausencia o escasez de micelio aéreo, que alcanzaron 35 mm de diámetro en 21 días a 25 °C (Figura 2. A). En los disgregados y cultivos en lámina realizados para el estudio microscópico, se observó un conidióforo bien desarrollado, ramificado, dendrítico, abundantes artroconidios secos, cilíndricos, con extremos truncados, hialinos, unicelulares de pared lisa, originados a partir de la fragmentación de las hifas del conidióforo (Figura 2. B). Se observó otro tipo de conidiación asexual (sinanamorfo) con conidios blásticos, solitarios, de globosos a subglobosos, originados en forma terminal o lateralmente desde las hifas vegetativas (Figura 2. C).

El Departamento de Micología informó *A. kalrae* con sensibilidad a itraconazol (CIM 0,25), posaconazol (CIM 0,13), voriconazol (CIM 1) y anfotericina B (CIM 2). Se indicó el tratamiento con 320 mg/día de posaconazol por vía oral. A los nueve meses de seguimiento, se realizó una TAC de control, que evidenció la resolución de las lesiones.

FIGURA 1. Tomografía axial computada de tórax. Se evidencia en el pulmón derecho una imagen nodular periférica y cavitación. En el pulmón izquierdo, engrosamiento pleural, imagen cavitada en la llingula



DISCUSIÓN

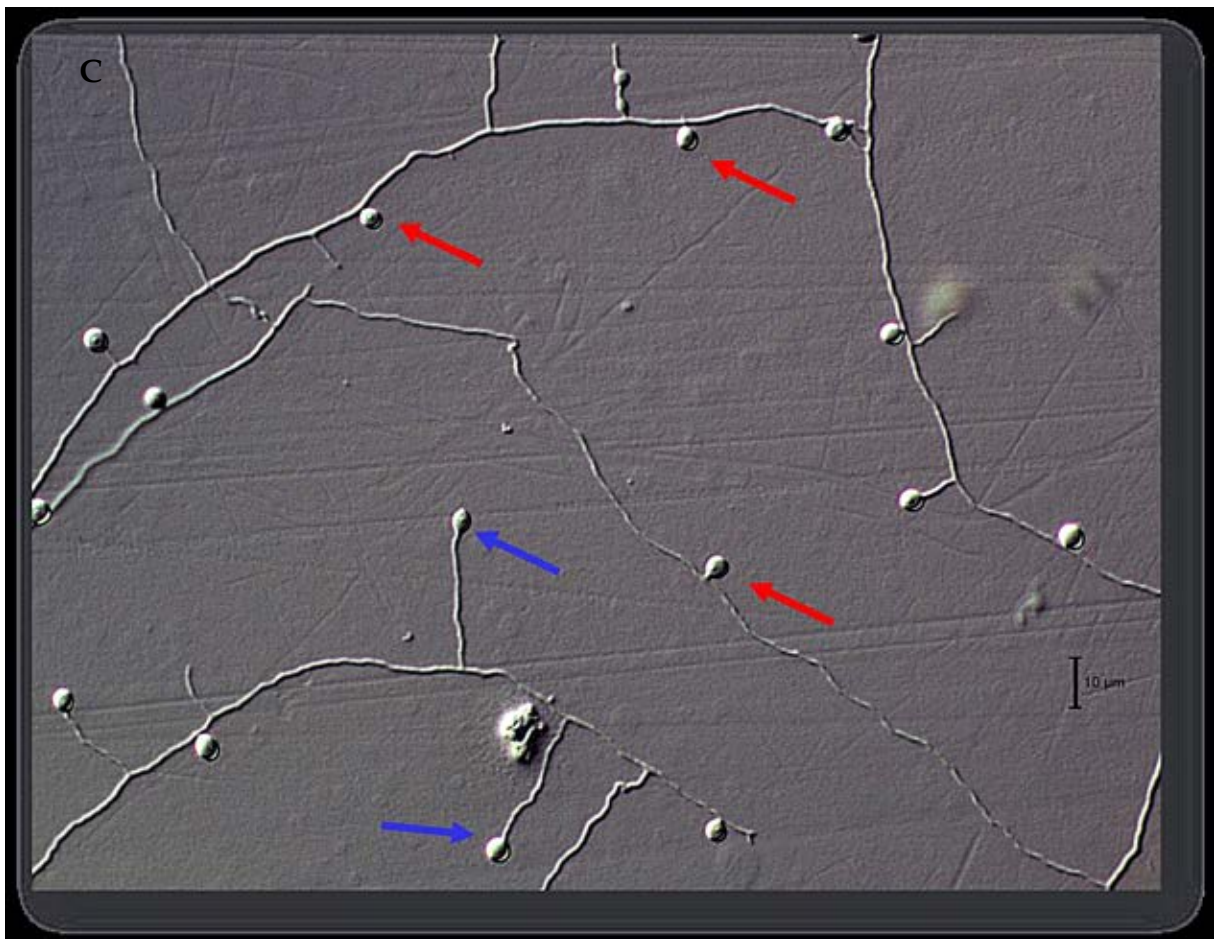
A. kalrae es un hongo hialino que crece formando artroconidios. Fue descrito

por primera vez en 1938 bajo el nombre de *Arthrographis langeroni*; en 1960, se reclasificó como *Oidiodendron kalrai* y tomó su denominación

FIGURA 2. Aislamiento de *Arthrographis kalrae*. 2. A: Colonia en APG (agar papa glucosado), 21 días a 25 °C.

2. B: Microcultivo en APG, 400x, DIC. Conidióforo hialino, altamente ramificado, que presenta artroconidios cilíndricos (flechas).

2. C: Microcultivo en APG, 400x, DIC. Conidios blásticos, solitarios, terminales (flecha azul) o a los laterales (flecha roja) de hifas vegetativas



actual en 1976.² Cinco especies conforman el género: *A. kalrae*, *A. chlamydospora*, *A. curvata*, *A. globosa* y *A. longispora*.^{3,4,5} Ha sido aislado, principalmente, del suelo, de la madera, del aire y del agua. Su patogenia aún es desconocida.⁶ En su fisiopatogenia, se describen dos vías de infección: la respiratoria, que afecta a individuos inmunocomprometidos, y la inoculación directa secundaria a compromiso local⁵ (onicomicosis,⁷ micetomas,⁸ queratitis⁹ o artritis).¹⁰

El único reporte bibliográfico de infección pulmonar por este microorganismo se refiere al de un paciente oncológico de 61 años que presentó una masa sólida en la tomografía de tórax sugestiva de aspergiloma con aislamiento del patógeno en el cultivo de esputo.¹ Hasta la fecha, se han publicado un total de 16 casos de infección por *A. kalrae* en adultos. Nuestro estudio constituye el primer reporte en edad pediátrica y el primer caso en Latinoamérica.

El diagnóstico micológico requiere de un análisis de laboratorio especializado. En este caso, la identificación se realizó en el Centro Nacional de Referencia en Micología, mediante macro- y micromorfología, análisis por desorción/ionización láser asistida por matriz (*matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight*; MALDI-TOF, por sus siglas en inglés) y secuenciación parcial del fragmento ITS1-5.8SITS2 del ácido desoxirribonucleico ribosómico (ADNr), con posterior comparación con bases públicas de datos. El aislado se encuentra depositado en la Colección de Cultivos del Departamento de Micología, DMic 165269, y el número de acceso al GenBank de la secuencia generada es KY510577.

En la actualidad, no existen puntos de corte establecidos de sensibilidad por concentración inhibitoria mínima (CIM) según informes de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI).

En este caso, la sensibilidad a posaconazol e itraconazol se interpretó por el hallazgo de bajos valores de CIM. Por el contrario, los valores elevados de esta determinaron una posible resistencia a voriconazol y anfotericina B. Sería de gran utilidad contar con puntos de corte de sensibilidad para seleccionar el antifúngico más adecuado en cada caso. La duración del tratamiento es controvertida. En nuestro paciente,

se decidió la continuación del tratamiento supresivo con posaconazol hasta el momento del trasplante de células hematopoyéticas progenitoras para disminuir el riesgo de exposición a nuevas infecciones fúngicas.

El manejo de los pacientes con EGC e infecciones pulmonares representa un desafío. La aspergilosis continúa siendo la infección fúngica más frecuente. Otras infecciones oportunistas deberían sospecharse en aquellos con mala evolución. La búsqueda del agente etiológico y la anatomía patológica de las lesiones resultan imprescindibles para abordar la terapéutica.

En hospederos inmunocomprometidos, adquiere importancia evaluar los hongos de la biota ambiental como agentes etiológicos de enfermedades micóticas.

El desarrollo e implementación de nuevas técnicas diagnósticas, como el MALDI-TOF y la secuenciación de ADNr fúngico en laboratorios especializados, permiten un diagnóstico preciso y es la razón por la que este microorganismo se ha reportado recientemente en forma creciente. ■

REFERENCIAS

1. Vos CG, Murk JL, Hartemink KJ, et al. A rare pulmonary infection caused by *Arthrographis kalrae*. *J Med Microbiol* 2012;61(Pt 4):593-5.
2. DeDiego Candela J, Forteza A, García D, et al. Endocarditis caused by *Arthrographis kalrae*. *Ann. Thorac Surg* 2010;90(1):e4-5.
3. Chin-Hong PV, Sutton DA, Roemer M, et al. Invasive Fungal Sinusitis and Meningitis due to *Arthrographis kalrae* in a patient with AIDS. *J Clin Microbiol* 2001;39(2):804-7.
4. Giraldo A, Gené J, Sutton DA, et al. Phylogenetic circumscription of *Arthrographis* (Eremomycetaceae, Dothideomycetes). *Personia* 2014;32:102-14.
5. Sainaghi PP, Rossati A, Buccheri C, et al. *Arthrographis kalrae* arthritis: a new case report. *Infez Med* 2015;23(2):192-4.
6. Sandoval-Denis M, Giraldo A, Sutton DA, et al. In vitro antifungal susceptibility of clinical isolates of *Arthrographis kalrae*, a poorly known opportunistic fungus. *Mycoses* 2014;57(4):247-8.
7. Sugiura Y, Hironaga H. *Arthrographis kalrae*, a rare causal agent of onychomycosis, and its occurrence in natural and commercially available soils. *Med Mycol* 2010;48(2):384-9.
8. Degavre B, Joujoux JM, Dandurand M, et al. First report of mycetoma caused by *Arthrographis kalrae*: successful treatment with itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(2 Pt 2):318-20.
9. Perlman EM, Binns L. Intense photophobia caused by *Arthrographis kalrae* in a contact lens-wearing patient. *Am J Ophthalmol* 1997;123(4):547-9.
10. Boan P, Arthur I, Golledge C, et al. Refractory *Arthrographis kalrae* native knee joint infection. *Med Mycol Case Rep* 2012;1(1):112-4.