

Disseminated *Trichosporon spp* infection in preterm newborns: a case report

Infecção disseminada por Trichosporon spp em recém-nascido prematuro: relato de um caso

Denise N. Pereira¹, Silvana S. Nader², Paulo Nader³,
Patrícia G. Martins³, Silvana P. Furlan³, Cláudia R. Hentges⁴

Resumo

Objetivo: Apresentar o primeiro caso de infecção disseminada por *Trichosporon spp* em um recém-nascido no Brasil, discutindo alguns aspectos de manejo e tratamento. Um novo espectro de agentes infecciosos associado a infecções graves em UTI neonatais tem surgido. Ele atinge particularmente recém-nascidos com peso de nascimento abaixo de 1.000 g. A infecção por *Trichosporon asahii* é rara e quase sempre fatal nesse grupo.

Descrição: É apresentado o caso de um recém-nascido de 815 g com infecção fatal por *Trichosporon spp*. Na literatura pesquisada nos principais bancos de dados, apenas nove artigos foram encontrados, com descrição de 14 casos de infecção por esse fungo em recém-nascidos prematuros.

Conclusões: A taxa de infecção fúngica invasiva é de cerca de 6% no grupo de risco referido acima, sendo a causada por *Trichosporon* uma possibilidade. A taxa de mortalidade desses casos é muito alta, mas o tratamento precoce com triazólicos melhora muito o seu prognóstico.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):459-461: Recém-nascido, prematuro, baixo peso ao nascer, sepse.

Introdução

A prematuridade é um dos problemas mais relevantes da perinatologia moderna, sendo responsável por altas taxas de mortalidade e morbidade entre recém-nascidos sem anomalias congênitas. Nascimentos prematuros ocorrem em, aproximadamente, 11% das gestações e são responsáveis por 70% das mortes neonatais e 50% das sequelas neurológicas de origem neonatal, incluindo a paralisia cerebral¹.

A maior causa de mortalidade entre esses pequenos pacientes é a sepse e suas complicações. A suscetibilidade a infecções se deve a problemas relacionados com vários

Abstract

Objective: To report the first case of disseminated *Trichosporon spp* infection in a newborn infant in Brazil, discussing a few aspects concerning management and treatment. A new spectrum of pathogens associated with severe infections in neonatal ICU has arisen, afflicting mainly newborn infants weighing less than 1,000 g at birth. Infection with *Trichosporon asahii* is rare and often fatal in this group of patients.

Description: A case of *Trichosporon spp* fatal infection in a newborn weighing 815 g at birth is reported. Literature search in the main databases returned only nine articles, reporting 14 cases of infection with this fungus in preterm newborns.

Conclusions: The rate of invasive fungal infection is around 6% in this group of patients, *Trichosporon* infection being a likely occurrence. Mortality rate in these cases is extremely high, but early treatment with triazole antifungals improves prognosis significantly.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(5):459-461: Newborn infant, premature infant, low birth weight, sepsis.

componentes da defesa orgânica e com o desequilíbrio da aquisição da microbiota endógena¹.

A infecção por fungos tem alta taxa de mortalidade, variando entre 10 e 28%, nos recém-nascidos que pesam menos de 1.000 g. Os agentes mais costumeiramente encontrados são a *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* e *C. glabrata*¹.

O *Trichosporon asahii* (antigamente conhecido como *Trichosporon beigeli* ou *cutaneum*) é uma causa incomum de sepse fúngica em recém-nascidos de muito baixo peso²⁻¹⁰.

1. Doutora, Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

2. Mestre, Saúde Coletiva, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS.

3. Mestre, Pediatria, UFRGS, Porto Alegre, RS.

4. Médica neonatologista. Mestranda, Pediatria, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Este trabalho foi realizado na UTI neonatal do Hospital Universitário da Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Pereira DN, Nader SS, Nader P, Martins PG, Furlan SP, Hentges CR. Disseminated *Trichosporon spp* infection in preterm newborns: a case report. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):459-461.

Artigo submetido em 27.10.08, aceito em 16.04.09.

doi:10.2223/JPED.1923

Geralmente, causa infecções dermatológicas superficiais em imunocompetentes (pedra branca e onicomicose), sendo também uma causa rara de doença disseminada entre pacientes imunocomprometidos¹¹. Casos neonatais são excepcionalmente raros e têm sido quase que exclusivamente fatais. É relatado aqui um caso de infecção invasiva por *Trichosporon spp* num recém-nascido prematuro para alertar os neonatologistas da possibilidade de ocorrência dessa infecção em prematuros de muito baixo peso com quadro grave de sepse, discutindo-se considerações sobre o manejo do quadro infeccioso.

Relato de caso

É apresentado o caso de um recém-nascido do sexo masculino, nascido no Centro Obstétrico do Hospital Universitário da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas (RS), com 29 semanas de gestação. O parto foi cirúrgico devido a sangramento vaginal materno e havia história de perda de líquido amniótico 1 semana antes do parto. O recém-nascido nasceu deprimido (Apgar 6/7), pesando 815 g. Foi intubado e ventilado em sala de parto, com recuperação. Na UTI neonatal, apresentou disfunção respiratória crescente, sendo colocado em ventilação mecânica e lhe sendo instilado surfactante pulmonar na dose de 100 mg/kg, com ótima resposta. Após a coleta de culturas, foram prescritos ampicilina e gentamicina. Foram inseridos cateter arterial umbilical e cateter venoso de inserção periférica, sendo prescrita nutrição parenteral total. A evolução foi favorável até o quinto dia de vida, quando o paciente apresentou, subitamente, um quadro de significativa distensão abdominal e insuficiência ventilatória devido a enterocolite necrosante que evoluiu para perfuração. O cateter arterial foi retirado e foram trocados os antibióticos para vancomicina, amicacina e metronidazol. Pela instabilidade clínica, foi realizada uma drenagem peritonial de alívio até que, 48 horas depois, o recém-nascido pôde ser levado à laparotomia exploradora, sendo realizadas uma enterectomia (sendo ressecados 20 cm de intestino) e uma ileostomia. O paciente evoluiu bem na semana seguinte, progredindo para desmame. Entretanto, com 16 dias de vida, apresentou nova piora clínica e laboratorial (anemia, leucocitose com desvio à esquerda, acidose metabólica), sendo coletadas novas culturas e iniciado novo esquema de antibiótico (vancomicina e meropenem). Nessa ocasião, houve crescimento de leveduras em duas hemoculturas após 2 dias de incubação, o que levou à prescrição de anfotericina B e à retirada dos cateteres de inserção profunda. Houve nítida piora clínica e laboratorial nas 24 horas subsequentes, tornando-se necessário o aumento dos parâmetros ventilatórios. Além disso, o paciente passou a apresentar hiperglicemia, anemia e plaquetopenia, requerendo várias transfusões de plaquetas e concentrado de hemácias. Nova hemocultura revelou crescimento de leveduras (não identificadas) após 48 horas, sendo associado fluconazol ao esquema. Apesar disso, o recém-nascido evoluiu apresentando distensão abdominal importante e quadro de choque refratário, requerendo altíssimos parâmetros de ventilação mecânica, drogas vasoativas, expansões

volumétricas e transfusão de hemoderivados. Progrediu para parada cardíaca, não respondendo às manobras de reanimação, sendo constatado óbito aos 38 dias de vida. Foi realizada necropsia, e a hemocultura *post-mortem* identificou *Trichosporon spp*.

A identificação da levedura foi realizada no setor de microbiologia do Laboratório Microanálise do Hospital Universitário. A amostra de hemocultura foi inoculada em garrafa de cultura do equipamento BaC/ALERT® e incubada até a detecção de positividade. Após a positividade, foi confeccionada uma lâmina de Gram, e a amostra foi semeada em ágar-sangue. No exame bacterioscópico, observaram-se estruturas leveduriformes, e, a partir disso, a amostra foi semeada em meios específicos para fungos (Sabouraud e Micosel). Após 48 horas de incubação dos meios, realizou-se exame macro e microscópico das colônias obtidas. A identificação foi realizada através da presença de hifas septadas que se transformam em artroconídeos, com capacidade de gemulação ao exame microscópico, e de colônias de aspecto céreo, cerebriformes ao exame macroscópico, características do gênero *Trichosporon spp*.

Houve consentimento por escrito por parte dos pais do paciente e aprovação do Comitê de Ética da instituição para a publicação do caso.

Discussão

O *Trichosporon asahii* é uma levedura oportunista descrita como um patógeno emergente em infecções disseminadas e nosocomiais em UTI neonatais, mas muito raro²⁻¹⁰. O quadro clínico da infecção por esse microorganismo é inespecífico e de muito mau prognóstico².

Uma expressão diferente de infecção cutânea fúngica em recém-nascidos de extremo baixo peso (≤ 1.000 g) foi reconhecida em 1991, caracterizando-se por ulcerações, erosões e extensas áreas crostosas. À diferença da candidíase congênita, essas lesões apareciam quando os recém-nascidos já tinham vários dias de vida e eram, muitas vezes, associadas ao envolvimento sistêmico. Nessa ocasião, foi proposto que essa entidade (dermatite fúngica invasiva) poderia representar uma porta de entrada alternativa para o desenvolvimento de sepse fúngica entre os recém-nascidos¹². Os primeiros relatos de dermatite fúngica invasiva por *Trichosporon spp* foram provenientes dos EUA, datando de 1992⁸.

Uma consulta nas principais bases de dados (MEDLINE, LILACS e SciELO) revelou apenas nove artigos relatando infecção neonatal em 14 recém-nascidos prematuros. Desses, 10 tinham peso de nascimento inferior a 1.000 g, e apenas um pesava mais de 1.500 g ao nascer. Os óbitos (seis) ocorreram, na sua totalidade, no grupo de extremo baixo peso²⁻¹⁰. Até o presente momento, não há registros desse tipo de infecção em recém-nascidos na literatura brasileira.

O *Trichosporon spp* habita o solo, a água, vegetais, mamíferos e pássaros, fazendo parte da flora normal da pele (principalmente na região inguinocrural), unhas e mucosa oral. A levedura tem sido isolada na área genital de quase 14% das mulheres, sendo o parto natural a via de colonização dos recém-nascidos³⁻¹³.

Além da sua correlação com o baixo peso ao nascimento, a doença invasora por *Trichosporon asahii* está relacionada ao uso de antibióticos de amplo espectro, uso de corticosteroides, parto vaginal, nutrição parenteral e cateterização prolongada^{2-4,12}.

Em neutropênicos, a cura está fortemente associada à recuperação da neutropenia³ e, em pacientes com cateter de demora, está fortemente associada à remoção do cateter⁷. A mortalidade é de 65-75% em adultos³ e de quase 100% em pacientes sem recuperação do número de neutrófilos.

O patógeno pode ser identificado com cultura e reação em cadeia da polimerase (*polimerase chain reaction*, PCR). A maioria das cepas de *Trichosporon asahii* podem ser confundidas com *Candida spp* numa cultura inicial, causando atraso no tratamento^{4,6}. Curiosamente, o teste de aglutinação do látex para o antígeno do *Cryptococcus neoformans* pode ser positivo em pacientes infectados com *Trichosporon spp*¹⁴.

Os diversos estudos demonstram uma baixa sensibilidade *in vitro* do *Trichosporon asahii* aos antifúngicos comumente utilizados, como anfotericina B e os triazólicos²⁻³. Além disso, há cepas resistentes a 5-flucitosina¹³.

A administração precoce de anfotericina B pode resultar em boa evolução clínica⁴⁻⁵ nesse tipo de infecção. Entretanto, quando os pacientes são recém-nascidos, pode haver resistência *in vivo* a essa droga, o que explica as altas taxas de mortalidade nessa população⁷. Num estudo realizado por Di Bonaventura et al.¹⁵, foi demonstrado que a formação de biofilme pelo *Trichosporon spp* explicaria a persistência da infecção apesar da sensibilidade *in vitro* aos antifúngicos.

As medicações antifúngicas mais novas, embora promissoras em relação ao tratamento de infecções fúngicas agressivas e resistentes em adultos e crianças, não têm sido estudadas em recém-nascidos². Exemplo disso é o caso do caspofungin. Esta droga é ativa contra *Candida spp*, mas não contra o *Trichosporon*. A combinação de caspofungin e anfotericina B ou um antifúngico triazólico pode aumentar a eficácia clínica¹⁴.

Estudos em modelos animais e alguns dados clínicos têm mostrado que os triazólicos, tal como a fluconazol, são os medicamentos preferidos nos casos de infecções invasivas pelo *Trichosporon asahii*³. Dados limitados sugerem, ainda, que o itraconazole é o agente de escolha ou, ao menos, o agente de primeira linha para esse microorganismo¹⁵. O voriconazole, um recente componente triazólico, teve melhor desempenho que o fluconazol, anfotericina B ou caspofungin contra as células planctônicas do *Trichosporon asahii*, confirmando os achados de estudos prévios, *in vitro*¹⁵.

Concluindo, a infecção por esse agente deve ser uma possibilidade a ser cogitada entre os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, especialmente naqueles com evolução desfavorável e com quadro sugestivo de sepse por germe resistente.

A identificação precoce do fungo de espécimes clínicos deveria estabelecer a comunicação urgente entre o microbiologista, o infectologista e o neonatologista a fim de serem providenciadas culturas adicionais, teste de sensibilidade e início precoce de tratamento. O sucesso do tratamento depende, também, da retirada dos cateteres de inserção

profunda e do manejo adequado da neutropenia, quando ela for encontrada. A frequência cada vez mais acentuada dessa população nas nossas UTI e a probabilidade de colonização e infecção por esses agentes requerem atenção redobrada por parte dos médicos assistentes no diagnóstico e tratamento das síndromes sépticas.

Referências

- Alves Filho N, Correa M D, Alves Jr JM, Correa Jr MD. Perinatologia Básica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
- Téllez-Castillo CJ, Gil-Fortuño M, Centelles-Sales I, Sabater-Vidal S, Pardo Serrano F. Infección fatal por *Trichosporon asahii* en una recién nacida de pretérmino. Rev Chil Infect. 2008;25:213-5.
- Panagopoulou P, Evdoridou J, Bibashi E, Filioti J, Sofianou D, Kremenopoulos G, et al. *Trichosporon asahii*: an unusual cause of invasive infection in neonates. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:169-70.
- Yildiran A, Kucükoduk S, Sanic A, Belet N, Guvenli A. Disseminated *Trichosporon asahii* infection in a preterm. Am J Perinatol. 2003;20:269-71.
- Gökahmetoğlu S, Nedret Koç A, Güneş T, Cetin N. Case reports. *Trichosporon mucoides* infection in three premature newborns. Mycoses. 2002;45:123-5.
- Yoss BS, Sautter RL, Brenker HJ. *Trichosporon beigelii*, a new neonatal pathogen. Am J Perinatol. 1997;14:113-7.
- Fisher DJ, Christy C, Spafford P, Maniscalco WM, Hardy DJ, Graman PS. Neonatal *Trichosporon beigelii* infection: report of a cluster of cases in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J. 1993;12:149-55.
- Giacoia GP. *Trichosporon beigelii*: a potential cause of sepsis in premature infants. South Med J. 1992;85:1247-8.
- Sweet D, Reid M. Disseminated neonatal *Trichosporon beigelii* infection: successful treatment with liposomal amphotericin B. J Infect. 1998;36:120-1.
- Maheshwari A, Stromquist CI, Pereda L, Emmanuel PJ. Mixed infection with unusual fungi and staphylococcal species in two extremely premature neonates. J Perinatol. 2004;24:324-6.
- Ahmad S, Al-Mahmeed M, Khan ZU. Characterization of *Trichosporon* species isolated from clinical specimens in Kuwait. J Med Microbiol. 2005;54:639-46.
- Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, Baer SC, Baker CJ. Invasive fungal dermatitis in the < or 1000-gram neonate. Pediatrics. 1995;95:682-7.
- Diniz LM, Souza Filho, JB. Estudo de 15 casos de piedra branca observados na Grande Vitória (Espírito Santo - Brasil) durante cinco anos. An Bras Dermatol. 2005;80:49-52.
- Douchet C, Thérizol-Ferly M, Kombila M, Duong TH, Gomez de Diaz M, Barrabes A, et al. White piedra and trichosporon species in equatorial Africa III Identification of trichosporon species by slide agglutination test. Mycoses. 37:261-4.
- Di Bonaventura G, Pompilio A, Picciani C, Iezzi M, D'Antonio D, Piccolomini R. Biofilm formation by the emerging fungal pathogen *Trichosporon asahii*: development, architecture, and antifungal resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:3269-76.

Correspondência:

Denise Neves Pereira
Rua Itaboraí 111/402
CEP 90670-030 - Porto Alegre, RS
Tel.: (51) 3330.2400, (51) 9137.6790
E-mail: dnp@via-rs.net