

Fusariosis diseminada en síndrome linfoproliferativo. Presentación de dos casos

Disseminated fusariosis in a lymphoproliferative syndrome. A report of two cases

Isabel Hidalgo Parra¹, Gerardo Garaguso², Gastón Galimberti¹, Ricardo Galimberti³, Alicia Kowalczuk¹

Resumen

La fusariosis diseminada es una infección micótica cada vez más frecuente en los pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con neutropenia grave y prolongada, que han recibido quimioterapia por padecer una enfermedad oncohematológica o han sido sometidos a un trasplante de médula ósea. Las manifestaciones cutáneas son más frecuentes que en otras micosis oportunistas. La mala respuesta a los tratamientos antifúngicos de amplio espectro es la regla; como opción terapéutica se sugiere la utilización de anfotericina B liposomal a altas dosis y voriconazol.

Se presentan dos pacientes con fusariosis invasora en quienes la aparición de las lesiones dermatológicas fueron una de las claves para arribar al diagnóstico (Dermatol Argent 2008;14(3):191-195).

Palabras clave: *Fusarium*, fusariosis diseminada, neutropenia febril, voriconazol.

Abstract

Disseminated fusariosis is a frequent fungal infection among immunologic deficient patients, most particularly with severe and prolonged neutropenia with onco-hematologic diseases under chemotherapy, or recipients of bone-marrow transplants. The skin manifestations are more common than in other opportunistic mycoses. A bad response to systemic wide-spectrum antifungal drugs is the rule, and high dose liposomal amphotericin B or voriconazole are suggested as alternative systemic treatments.

We report 2 patients with invasive fusariosis in whom the dermatologic lesions were one of the keys leading to the diagnosis of systemic fusariosis with no response to the systemic treatment (Dermatol Argent 2008;14(3):191-195).

Key words: disseminated fusariosis, voriconazole, neutropenia.

Fecha de recepción: 19/12/07 | Fecha de aprobación: 17/3/08

1. Médico de planta del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano.
2. Médico asociado del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano.
3. Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Italiano. Profesor Adjunto de Dermatología, Universidad de Buenos Aires.

Correspondencia

Dr. Gerardo Garaguso: Arenales 2708 5° B - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.

E-mail: gerardogaraguso@hospitalitaliano.org.ar

Introducción

Los hongos del género *Fusarium spp.* son filamentosos, hialinos, septados y producen infecciones que pertenecen al grupo de las hialohifomicosis. Este género de hongos, de distribución universal, es saprófito de la tierra y parásito y patógeno habitual de los vegetales.¹

Ocasionalmente puede causar infecciones locales en huéspedes inmunocompetentes (localizadas en uñas, heridas quirúrgicas, quemaduras, senos paranasales, oculares y óseas).^{2,3}

En pacientes inmunocomprometidos, la micosis se comporta como oportunista, formando parte de un grupo de entidades conocidas como enfermedades emergentes. La infección diseminada ocurre casi exclusivamente en estos pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad hematológica que han cursado períodos prolongados de neutropenia grave como resultado del tratamiento con drogas inmunosupresoras.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de sexo femenino, de 57 años, con antecedentes de cáncer de mama, cáncer de parótida, úlcera gástrica e hipertensión arterial. Se realizó el diagnóstico de leucemia mieloide aguda por lo que se le efectuó quimioterapia con citosina arabinósido, daunorrubicina y etopósido. Al quinto mes de iniciado el tratamiento presentó un episodio de neutropenia febril y melena, motivo por el cual se internó en el servicio de clínica médica. Se efectuaron hemocultivos en los que se aisló *Escherichia coli* y se inició antibioticoterapia con imipenem 2 g/día durante siete días. Persistió febril, por lo que se hizo una tomografía computarizada de tórax que evidenció un infiltrado difuso en la base del pulmón izquierdo. Desarrolló una dermatosis representada por pápulas y nódulos eritemato-purpúricos con centro vesículo-costroso, de uno a tres cm de diámetro, que posteriormente evolucionaron a la necrosis; las lesiones se localizaban en la cabeza, el tronco y los miembros, y se acompañaban de mialgias intensas (**Foto 1**). Varios días después la paciente presentó edema bpalpebral izquierdo (**Foto 2**), inyección conjuntival y pérdida de la visión. Se realizaron biopsias de la piel para estudio histopatológico y cultivos (micológico y bacteriológico). El examen histopatológico informó: epidermis conservada, dermis con hialinosis difusa y con la técnica de PAS se observó en pared de los vasos sanguíneos y próximo a los anexos, hifas septadas de gran tamaño y clamidiosporas en su extremo. Los cultivos de piel y humor vítreo evidenciaron el desarrollo de *Fusarium solani*, observándose hifas septadas, de 3 a 8 µm de ancho, ramificadas, frecuentemente en ángulo de 45° y con una zona de constricción donde emerge la ramificación. Se inició esquema antimicótico con anfotericina B liposomal intravenosa 250 mg/día y voriconazol intravenoso 400 mg/día, a pesar del cual la paciente falleció con diagnóstico de fusariosis diseminada con endoftalmitis.

Caso 2

Paciente de sexo masculino, de 18 años, con antecedentes de linfoma linfoblástico localizado en mediastino con respuesta tórpida a quimioterapia y radioterapia y al que se le realizó trasplante de médula ósea. Ingresó un año después al Servicio de Clínica Médica del hospital por cefalea intensa, vómitos y deterioro del estado general debido a progresión de su enfermedad de base. Durante su internación se constató gran compromiso de



Foto 1. Pápulas y nódulos eritemato-purpúricos en miembros inferiores.

Foto 2. Edema palpebral.

la médula ósea y crisis blástica con neutropenia febril, por lo que se le inició, en forma conjunta, quimioterapia (mitoxantrona, cisplatino y citosina arabinósido) y tratamiento antibiótico con vancomicina 2 g/día, amikacina 1 g/día e imipenem 2 g/día diez días. En los hemocultivos se aislaron *Escherichia coli* y estreptococo B-hemolítico. El paciente evolucionó favorablemente. A los 20 días de internación presentó nuevamente fiebre en el contexto de su neutropenia, acompañada de mialgias intensas y lesiones cutáneas representadas por pápulas, placas y nódulos eritematosos y dolorosos en miembros superiores e inferiores (**Foto 3**). Las lesiones evolucionaron hasta producir una costra necrótica central con tendencia a la ulceración. Se realizaron nuevos cultivos y biopsias de la piel, los cuales desarrollaron hongos filamentosos que correspondieron al género *Fusarium spp.* La anatomía patológica de la piel informó epidermis conservada, dermis con anexos foliculares con invasión de elementos tabicados y clamidiosporas en su extremo distal, compatible con hialohifomicosis. Se efectuaron coloraciones por las técnicas de PAS y Grocott que confirmaron estos hallazgos (**Fotos 4 y 5**). Se incorporó al esquema antibiótico anfotericina B 60 mg/día durante tres días. El paciente no mejoró, se decidió rotar a anfotericina B liposomal 300 mg/día, la cual tampoco logró la respuesta esperada. Se agregó itraconazol 400 mg/día vía oral y se efectuó tratamiento con factor estimulador de colonias granulocíticas. El paciente evolucionó desfavorablemente con progresión de su enfermedad oncohematológica, persistencia de la micosis diseminada y falleció.

Discusión

Las infecciones causadas por el género *Fusarium* se agrupan dentro de las hialohifomicosis, término adoptado por Ajello y Mc. Ginnis para denominar a aquellas micosis en donde el agente etiológico está representado por hifas hialinas septadas sin pigmento en la pared micelial.⁴

Fusarium spp. es reconocido desde hace tiempo por provocar infecciones micóticas localizadas y de baja virulencia, principalmente en los ojos, la piel y las uñas en pacientes inmunocompetentes.²⁻⁶ En inmunosuprimidos se comporta como patógeno oportunista, provocando infección diseminada grave. Si bien el primer caso descrito fue en el



Foto 3. Pápulas, placas y nódulos eritematosos en miembro inferior.

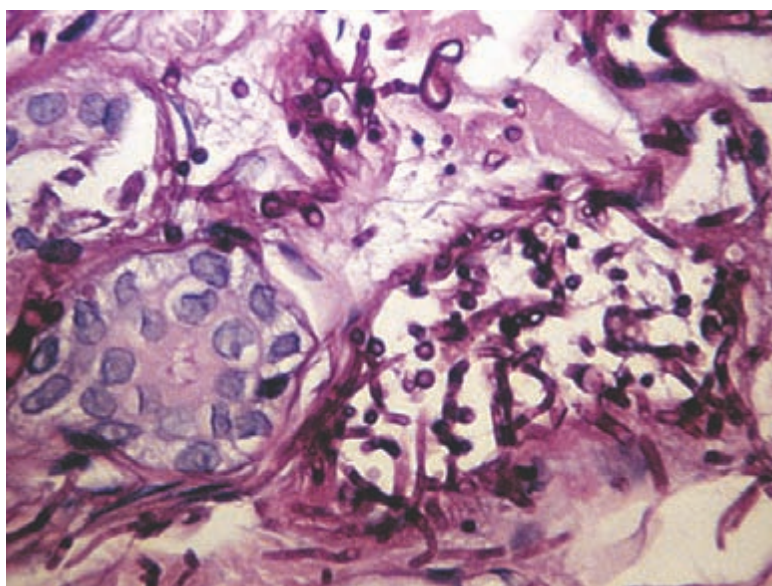


Foto 4. Histopatología con tinción PAS.

año 1973 en una niña con leucemia aguda,⁷ es en las últimas dos décadas, con el advenimiento de las nuevas terapéuticas con drogas inmunosupresoras, que aumentó notoriamente su incidencia por lo que actualmente forma parte de un grupo de entidades conocidas como enfermedades emergentes.

Existen alrededor de 50 especies de *Fusarium*, de las cuales las que más comúnmente afectan a los seres humanos son: *F. solani*, *F. oxysporum* y *F. moniliforme*. En la gran mayoría de los casos descritos, el agente in-

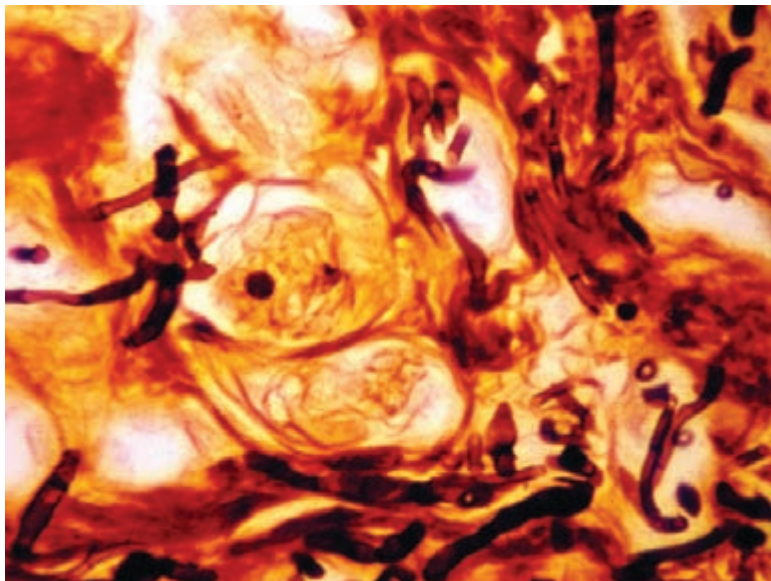
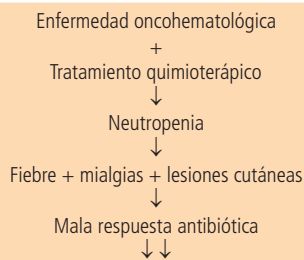


Foto 5. Histopatología por técnica de Grocott.

Cuadro 1. Cuándo debemos pensar en fusariosis diseminada.



Pensar en fusariosis

Cuadro 2. Diferencias entre fusariosis y aspergilosis diseminada.

	Aspergilosis	Fusariosis
Lesiones cutáneas	+	++++
Mialgias	++	++++
Histopatología	=	=
Hemocultivos	-	+++
Resistencia antifúngica	++	++++
Mortalidad	+++	++++

volucrado en la infección diseminada es el *F. solani*.⁸ En la onicomicosis, la especie más observada es el *F. oxysporum*.⁶

Las puertas de entrada pueden ser el tracto respiratorio y gastrointestinal, los senos paranasales, la piel (úlceras, quemaduras, cuerpos extraños, catéteres intravenosos) y las uñas.⁹⁻¹²

Otra fuente de infección es a través del contacto con aguas contaminadas dentro del hospital, por lo que se recomienda evitar el uso de agua de ducha para la higiene personal de los pacientes neutropénicos.¹³

Los principales factores de riesgo para la infección localizada son el

trauma y la presencia de un cuerpo extraño que estuviera colonizado con este hongo filamentoso (por ejemplo, las queratitis secundarias al uso de lentes de contacto).

En la enfermedad diseminada, los factores predisponentes son la neutropenia prolongada y grave y la inmunodeficiencia de células T, así como la enfermedad injerto contra huésped y los tratamientos inmunosupresores en general.^{1,3,9,14}

Las manifestaciones clínicas de la fusariosis diseminada se suelen presentar en la piel (60-90%), las vías respiratorias y los senos paranasales (70-80%), aunque cualquier órgano puede estar involucrado.^{9,11,14,15} La alta frecuencia de compromiso cutáneo de la fusariosis contrasta con otras infecciones micóticas oportunistas como candidiasis y aspergilosis, en las cuales la afección de la piel es rara.^{16,17}

Las lesiones dermatológicas suelen estar representadas por pápulas y nódulos eritematovioláceos dolorosos que se necrosan (similares al ectima gangrenoso que se necrosan) o escaras necróticas con anillo eritematoso periférico, lesiones en diana; en forma menos habitual se pueden presentar ampollas, pústulas y púrpura.^{15,17-19} Las lesiones se pueden localizar en cualquier sitio, con predilección por las extremidades.¹¹ Se pueden encontrar en diferentes períodos evolutivos dando un aspecto polimorfo. El cuadro se completa con fiebre alta y mialgias intensas. En los dos pacientes que relatamos se presentaron las lesiones cutáneas necróticas, mialgias intensas y fiebre en el contexto de neutropenia.

Por esto sugerimos que ante la presencia de un paciente con enfermedad hematológica de base, con neutropenia grave, que evoluciona con fiebre persistente, mialgias intensas, compromiso respiratorio y cutáneo (especialmente nódulos que se necrosan rápidamente) debe sospecharse fusariosis diseminada (**Cuadro 1**).

Para arribar al diagnóstico, la biopsia de piel, los hemocultivos y los estudios por imágenes de tórax y senos paranasales son las herramientas más importantes.

La histopatología de las lesiones cutáneas revela la aparición de hifas hialinas septadas de 3 a 8 µm de ancho, de ángulo agudo, más o menos ramificadas, invadiendo las capas medias y profundas de la piel y extendiéndose a los vasos sanguíneos en los que generan trombosis y posterior necrosis. Estos hallazgos son indistinguibles de los observados en la aspergilosis, infección con la cual es necesario diferenciar debido a la muy buena respuesta que el *Aspergillus* tiene a los tratamientos antifúngicos¹⁶

(Cuadro 2). Los hemocultivos son útiles para arribar al diagnóstico definitivo, siendo el género *Fusarium* mucho más fácil de aislar en la enfermedad diseminada que los demás hongos oportunistas. La sensibilidad de los hemocultivos en esta entidad es, según los autores, del 40 al 70%.^{4,9,11} El diagnóstico de especies del género *Fusarium* es difícil de realizar por el rápido cambio morfológico de las colonias.²⁰

La mortalidad de la fusariosis diseminada es del 80 al 100%.^{9,14} Esto es debido al estado inmune deficiente del huésped y a la mala respuesta que presenta la fusariosis a los tratamientos antifúngicos. Dentro de las opciones terapéuticas se encuentra la anfotericina B a altas dosis, 1mg/kg/día o su forma liposomal 5 mg/kg/día,^{21,22} aunque lo que es crucial para la recuperación de pacientes es la resolución de la neutropenia persistente,^{9,23} por lo que es necesario el uso de factores estimuladores de colonias granulocitomacrófago para lograr el éxito terapéutico.^{11,24}

Por otro lado, los nuevos antifúngicos del grupo de los triazoles, especialmente el voriconazol (dosis de ataque el día uno de 6 mg/kg cada 12 horas y luego 4 mg/kg/día cada 12 horas) son la alternativa en el caso de fusariosis diseminadas resistentes.^{25,26}

El pronóstico de la fusariosis diseminada es muy pobre debido a las condiciones generales del huésped en el momento en que se diagnostica la micosis y por no haber terapia antifúngica específica contra *Fusarium spp.*

La clave del manejo en estos pacientes es la prevención. Evitar el contacto con aguas estancadas o uso de duchas en pacientes de alto riesgo. Pesquisar y tratar de evitar las áreas de piel lesionada, con catéteres, o telas adhesivas en estos enfermos. En pacientes que van a ser sometidos a neutropenia o trasplante de médula ósea, se debe previamente descartar la presencia de perionixis u onicomycosis por *Fusarium*; en caso de confirmarse, realizar el tratamiento correspondiente.

Referencias

- Dignani M, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 (suppl 1):66-75.
- Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:479-504.
- Guarro J, Gené J. Opportunistic fusarial infections in humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:741-754.
- Ajello L. Hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis: two global disease entities of public health importance. *Eur J Epidemiol* 1986;2:243-251.
- Merz WG, Karp JE, Hoagland M, Jett-Goheen M, et al. Diagnosis and successful treatment of fusariosis in the compromised host. *J Infect Dis* 1988;158:1046-1055.
- Weitzman I. Saprophytic molds as agents of cutaneous and subcutaneous infection in the immunocompromised host. *Arch Dermatol* 1986;122:1161-1168.
- Cho CT, Vats TS, Lowman JT, Brandsberg JW, et al. *Fusarium solani* infection during treatment for acute leukemia. *J Pediatr* 1973;83:1028-1031.
- Rippon JW, Larson RA, Rosenthal DM, Clayman J. Disseminated cutaneous and peritoneal hyalohyphomycosis caused by *Fusarium* species: three cases and review of the literature. *Mycopathologia* 1988;101:105-111.
- Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999-1008.
- Gupta AK, Baran R, Summerbell RC. *Fusarium* infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis* 2000;13:121-128.
- Bodey GP, Boktour M, Mays S, Duvic M, et al. Skin lesions associated with *Fusarium* infection. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:659-666.
- Kiehn TE, Nelson PE, Bernard EM, Edwards FF et al D. Catheter-associated fungemia caused by *Fusarium chlamydosporum* in a patient with lymphocytic lymphoma. *J Clin Microbiol* 1985;21:501-504.
- Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, Francesconi A et al. Fusariosis associated with pathogenic *Fusarium* species colonization of a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1871-1878.
- Martino P, Gastaldi R, Raccach R, Girmenia C. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1994; 28 (Suppl 1):7-15.
- Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2002; 35:909-920.
- Galimberti R, Kowalczyk A, Hidalgo Parra I, Gonzalez Ramos et al. Cutaneous Aspergilliosis : a report of six cases. *Br J Dermatol* 1998;139:522-526
- Galimberti R, Hidalgo Parra I, Malieni D, Galimberti G y cols. Infecciones cutáneas en pacientes trasplantados de órganos sólidos. *Arc Arg Dermatol* 2005;55(supl 1):1-16.
- Bushelman SJ, Callen JP, Roth DN, Cohen LM. Disseminated *Fusarium solani* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:346-351.
- Hansson C, Rosen K, Braide I. *Fusarium* infection with unusual skin lesions in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Dermatology* 1995; 191:333-335.
- Veglia KS, Marks VJ. *Fusarium* as a pathogen. A case report in *Fusarium* sepsis and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:260-263.
- Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26:1383-1396.
- Wolff MA, Ramphal R. Use of amphotericin B lipid complex for treatment of disseminated cutaneous *Fusarium* infection in a neutropenic patient. *Clin Infect Dis* 1995;20:1568-1569.
- Letscher-Bru V, Campos F, Waller J, Randriamahazaka R et al. Successful outcome of treatment of a disseminated infection due to *Fusarium dimerum* in a leukemia patient. *J Clin Microbiol* 2002;40:1100-1102.
- Walsh TJ, Groll H. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transplant Infect Dis* 1999;1:247-261.
- Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole-better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002;7:242-256.
- Consigny S, Dhedin N, Detry A, Choquet S, et al. Successful voriconazole treatment of disseminated *Fusarium* infection in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2003;37:311-313.