

Casos Clínicos

Fusariosis en paciente con leucemia linfoblástica aguda en neutropenia febril. A propósito de un caso.

* Dra. Rosa Elena Salazar, ** Dra. Tania Soria

* Médica Tratante Medicina Interna. Servicio de Oncología Clínica SOLCA – Quito

** Médica Tratante. Servicio de Oncología Clínica SOLCA – Quito

ABSTRACTO

Las micosis sistémicas se presentan en un 20% en huéspedes inmunocomprometidos y desarrollan de forma frecuente lesiones en piel, acompañadas de fiebre. El *Fusarium* sp., es el responsable de fungemia en 3% de los pacientes con neoplasias hematológicas que cursan episodios de neutropenia febril (NF). Presentamos el primer caso de fusariosis registrada en Ecuador en paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en neutropenia febril prolongada posterior a quimioterapia (protocolo BMF 86). Manejada con anfotericina B convencional por 31 días, se encuentra al momento en remisión completa en terapia de mantenimiento a base de metotrexate y mercaptopurina.

Palabras claves: *Fusarium*, fungemia, fusariosis.

ABSTRACT

The systemic mycosis is presented in 20% of immunocompromised guests and they develop frequent skin lesions, accompanied by fever. The *Fusarium* sp. is the responsible for fungemia in 3% of the patients with hematological neoplasms that experience of feverish neutropenia (FN). We present the first case of fusariosis registered in Ecuador in a patient with Acute Leukemia Linfoblástica (ALL) and later lingering feverish neutropenia following chemotherapy (BMF protocol 86). It was managed with amphotericin B for 31 days, current he is in complete remission in maintenance therapy with the help of methotrexate and mercaptopurine.

Key words: *Fusarium*, fungemia, fusariosis

Introducción

Las infecciones fúngicas toman un curso invasivo al cursar con severa inmunosupresión; tal es el caso de pacientes con neoplasias hematológicas que son sometidos a esquemas de quimioterapia intensa; en la actualidad se ha observado el repunte de microorganismos antes inocuos para la población general como es el caso de *Fusarium*; que se reconoce como una de las causas más frecuentes de infección oportunista en paciente con tumor hematológico.

Fusarium es un organismo saprófito, y es causa frecuente de infecciones en plantas, hortalizas y granos a nivel mundial. En humanos, el cuadro clínico se caracteriza por, fiebre persistente, refractaria a los antibióticos acompañado de lesiones en piel (ectima gangrenoso like) y su forma invasiva dada por infección diseminada, que se caracteriza

por involucrar más de dos órganos en asociación con cultivos positivos de tejidos afectados.

La infección por *Fusarium* se reconoce actualmente como una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos, en un 50-80%. El *Fusarium* se caracteriza por una marcada resistencia a las moléculas antifúngicas convencionales lo que dificulta su manejo. El pronóstico más importante para un tratamiento adecuado es el restablecimiento de la función inmunológica.

Caso Clínico

Varón de 20 años nacido en Manabí- Ecuador con, diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) pro B. Ingresó en neutropenia febril (NF) grado IV post primer ciclo de QT fuera de la institución. Recibe antibióticoterapia empírica ceftazidima-amikacina-fluconazol por 10 días. Por persistencia de fiebre se rota antibiótico a imipenem-vancomicina por cinco días. Por mantenerse en NF prolongada se realizó medulograma que reportó 80 % de

Correspondencias y Separatas:

Dra. Tania Soria
Servicio de Oncología
Hospital Oncológico Solón Espinoza
Avda. Eloy Alfaro y Los Pinos
Quito - Ecuador

© Los Derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer.



blastos; se asume aplasia blástica y se decidió continuar segunda semana de protocolo BMF 86, respuesta adecuada, la fiebre desaparece, al quinto día nuevo episodio febril. Se reevalúa al paciente al examen físico. TA 80 / 50, FC 130x', FR 32x', T 40 grados, icterico, hepatomegalia, esplenomegalia 17 cm, lesiones eritematosas con centro necrótico 0.5 cm diseminadas especialmente en miembros inferiores, que evolucionan en 24 horas a costras. En dedo mayor de pie derecho lesión eritematosa, dolorosa.

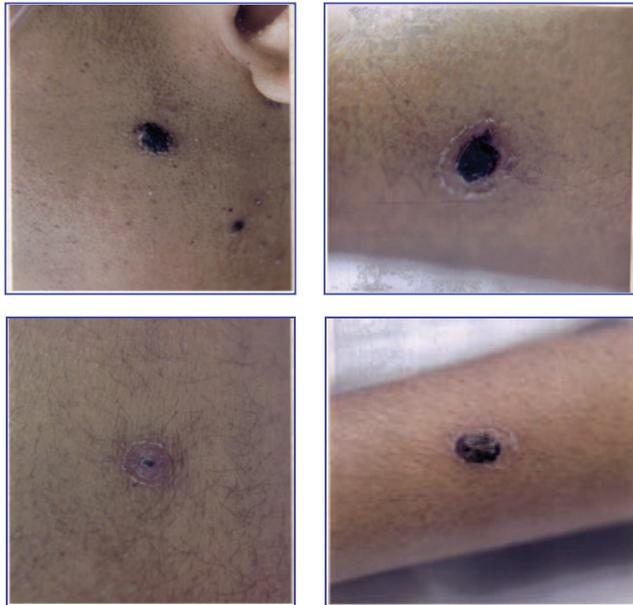


Figura 1 Lesiones cutáneas en distintas fase de evolución (ectima gangrenoso like.)

Se complementa estudio con hemocultivo, que fue positivo a las 24 horas para hongos. Se identificó *Fusarium* sp a los siete días. Mielocultivo y HIV: negativo Biopsia de lesión, micosis superficial. Fue diagnosticado de fungemia. Sepsis grave por hongos. TAC corporal S/C en que se reportó múltiples e innumerables imágenes nodulares de 1 cm, en pulmones, hígado, riñones, bazo sospechosas de micosis vs émbolos sépticos.

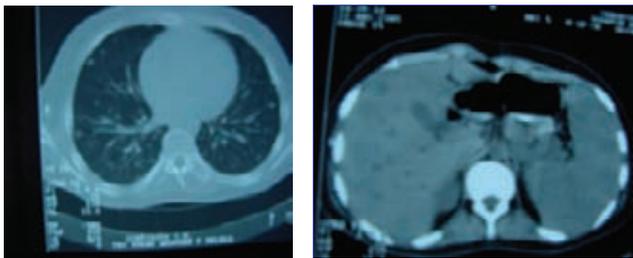
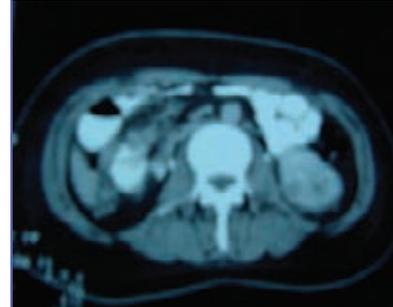


Figura 2. Múltiples e innumerables imágenes nodulares de 1 cm, en pulmones, hígado, riñones, bazo. Micosis vs émbolos sépticos

Por su crítica condición es transferido a la UTI. Permanece en la unidad por siete días. Recibió anfotericina B 0.5mg /kg /día por 31 días. Mejoría clínica al séptimo día, caracterizada por resolución de lesiones, supera sepsis. Sale de neutropenia.



A los 44 días de hospitalización y como complicación a uso de anfotericina B, presentó fiebre vespertina de 38 grados, que cedió al discontinuar drogas. Permaneció hospitalizado por 68 días. Al momento se encuentra en remisión completa de su enfermedad de base; en tratamiento de mantenimiento con mercaptopurina y metotrexate. Período libre de enfermedad por *Fusarium* 4 meses.

Discusión

Las infecciones fúngicas invasivas constituyen una de las complicaciones más importantes en pacientes con neoplasias hematológicas, con una importante morbimortalidad en neutropénicos a pesar de los tratamientos antifúngicos específicos.¹⁻¹⁷⁻²²⁻³⁰ Hay dos tipos de infecciones fúngicas en pacientes oncológicos, la infección fúngica cutánea primaria y las manifestaciones cutáneas de fungemia, el factor de mayor riesgo para desarrollarlas, es la neutropenia prolongada y severa mayor a siete días, esto permite que la infección se disemine, se observa en pacientes con leucemia, linfoma y aquellos expuestos a altas dosis de quimioterapia.¹⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻¹⁰⁻¹⁷⁻¹⁹⁻³⁰ La infección primaria cutánea esta dada por *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizopus*, de las nuevas especies el *Fusarium*, es responsable de hasta un 80% de mortalidad en pacientes neutropénicos.¹⁻²⁻⁴⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻³¹⁻³³ En la actualidad lo frecuente a sospechar en infecciones fúngicas en neutropénicos son las producidas por *Aspergillus* *Cándida* y *Fusarium* spp.²³⁻³³⁻²⁸

El primer caso de infección diseminada por *Fusarium* en humanos fue reportado en 1973 en una niña con leucemia; *Fusarium* es un hongo ubicuo, filamentoso, saprófito del suelo y plantas, Las especies más frecuentemente implicadas en infección humana son *Fusarium* (F) *solani*, *F. oxysporum* y *F. moniliforme*. La gran mayoría de los pacientes afectados presentan cánceres hematológicos (leucemia, linfoma) En pacientes no inmunosuprimidos, *Fusarium* spp. causa infecciones localizadas en piel, uñas, quemaduras, úlceras y heridas quirúrgicas.²³⁻²⁵⁻³⁰⁻³⁻⁶⁻¹¹ En pacientes



inmunosuprimidos, puede causar infecciones invasivas, especialmente en aquellos con factores de riesgo como los que cursan con neutropenia, el tratamiento sistémico con corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresivo o citotóxico.¹²⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁸⁻²⁰⁻²¹⁻²⁷

La puerta de entrada de la infección se produce tras inoculación del microorganismo a través de la superficie cutánea, a más de infecciones en piel, tracto respiratorio, uñas, colonización del tracto gastrointestinal y catéteres venosos centrales. se reporta, queratitis, endoftalmitis y artritis. Se han identificado algunos reservorios de *Fusarium* en los sistemas de agua de instalaciones hospitalarias.²³⁻²⁶⁻²⁷⁻³⁰

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, mialgias severas, afectación pulmonar, sinusitis y lesiones cutáneas²⁴⁻²⁵⁻³⁰. Se ha aislado *Fusarium* en pulmones (37%), sangre (54%), riñón (30%), nasofaringe, laringe y senos paranasales (25%), bazo (13%), tracto gastrointestinal e hígado (12%), corazón (12%), cerebro (12%), ojos (6%) y huesos (6%).¹²⁻¹⁴⁻¹⁷⁻²²⁻³⁰⁻³³, de forma ocasional peritonitis.

Esta infección presenta propensión a la invasión vascular y diseminación que produce trombosis y necrosis tisular.¹²⁻¹³⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻²²⁻²⁹⁻¹⁸. El cuadro cutáneo suele aparecer en los primeros días de la fiebre en forma de lesiones múltiples que van desde maculopápulas y vesículas hasta úlceras con centro necrótico rodeadas de zona indurada eritematosa. (ectimangrenoso like).¹⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²²⁻²⁶

El diagnóstico se realiza mediante cultivo de sangre y tejidos afectados y examen histológico de los mismos. El diagnóstico diferencial se debe establecer principalmente con *Aspergillus*; a diferencia de éste, *Fusarium* crece con más frecuencia en hemocultivos en un 40 %, presenta mayor incidencia de lesiones cutáneas y de resistencia a antifúngicos.²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁻³⁰

Nuestro diagnóstico se esclareció, al relacionar su cuadro clínico con lesiones cutáneas que sugerían infección por *Fusarium*, el manejo se instauró al tener evidencia de hemocultivo positivo para hongos, luego de siete días se identificó *Fusarium* spp. Estudio realizado en el Hospital Vozandes de Quito- Ecuador.

Los factores pronósticos más importantes son: la duración y recuperación de la neutropenia, extensión de la infección, diagnóstico y tratamiento precoz. Aún no se ha establecido el tratamiento de elección; la Anfotericina B liposomal a altas dosis es más efectiva que la Anfotericina convencional, es considerada la base de la terapia antifúngica en pacientes con fusariosis invasiva. Sin embargo se ha observado hasta un 70 % de fracasos y su utilidad se limita por toxicidad,

en algunos estudios luego del manejo con Anfotericina B se continúa con itraconazol, terbinafina, voriconazol con buenos resultados. No encontramos dosis de inicio ni de mantenimiento, nosotros empleamos Anfotericina B a dosis de 0.5 mg / kg de peso por 31 días guiados por las pautas utilizadas para pacientes en neutropenia febril, como efecto adverso se observó fiebre. La asociación de factores estimulantes de colonias de granulocitos, G-CSF e infusión de granulocitos, en casos seleccionados, tienen un papel relevante. El debridamiento quirúrgico de la lesión puede también en algunos casos ser parte del tratamiento. Los azoles, como el Itraconazol, Voriconazol y Pozaconazol así como la Caspogungina pueden ser una alternativa terapéutica.

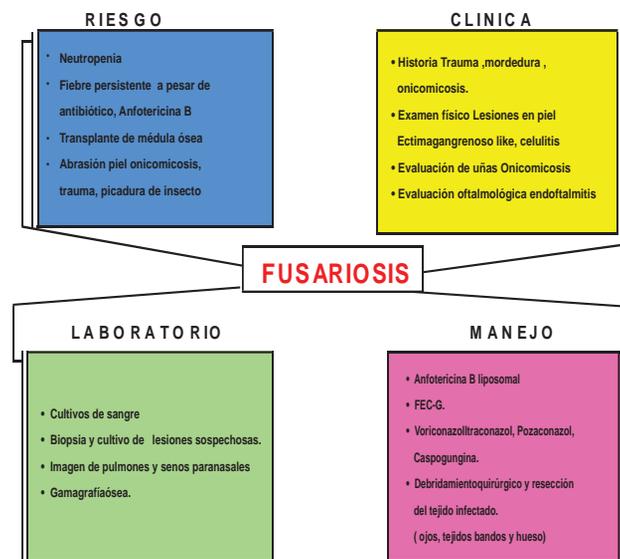


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de Fusariosis

La recidiva se encuentra latente ante un nuevo cuadro de pancitopenia tras una aparente resolución de la infección inicial.³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁷⁻¹⁹⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰

Conclusiones

La infección por *Fusarium* se reconoce en la actualidad como una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos La falta de terapias efectivas contra este organismo hace que su diagnóstico tenga un augurio sombrío, por lo que el pronóstico en este grupo de pacientes depende del restablecimiento de la función inmunológica. En neutropenia se debe considerar al *Fusarium* como agente de infección micótica sistémica grave, en especial de persistir fiebre acompañada de lesiones en piel (ectima- gran-grenoso like), a pesar de uso de antibioticoterapia adecuada y dirigida.

Bibliografía

1. Al-Abdely HM. Management of rare fungal infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Dec;17(6):527-32.
2. Jensen TG, Gahrn-Hansen B, Arendrup M, Brun B. *Fusarium* fungaemia in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jun;10(6):499-501.
3. Singh N. Treatment of opportunistic mycoses: how long is long enough? *Lancet Infect Dis.* 2003 Nov;3(11):703-8.
4. Rapp RP. Changing strategies for the management of invasive fungal infections. *Pharmacotherapy.* 2004 Feb;24(2 Pt 2):4S-28S; quiz 29S-32S.
5. Eleni I, Boutati and Elias J, Anaissie E. *Fusarium*, a Significant Emerging Pathogen in Patients With Hematologic Malignancy: Ten Years' Experience at a Cancer Center and Implications for Management. *Blood*, Vol. 90 No. 3 (August 1), 1997: pp. 999-1008
6. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 2002 Oct 15;35(8):909-20. Epub 2002 Sep 18.
7. Steinbach WJ, Perfect JR. Newer antifungal therapy for emerging fungal pathogens. *Int J Infect Dis.* 2003 Mar;7(1):5-20.
8. Barbara Cocuroccia, Jeanette Gaido, Emanuela Gu binelli, Giorgio Annessi, and Giampiero Girolomoni. Localized Cutaneous Hyalohyphomycosis Caused by a *Fusarium* Species Infection in a Renal Transplant Patient *Journal of Clinical Microbiology*, February 2003, p. 905-907, Vol. 41, No. 2
9. MMartino P, Girmenia C. Mycoses and their treatment in malignant hemopathies. *Recenti Prog Med.* 1999 Mar;90(3):160-8.
10. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Mar;10 Suppl 1:67-75.
11. Vincent AL, Cabrero JE, Greene JN, Sandin RL. Successful voriconazole therapy of disseminated *Fusarium solani* in the brain of a neutropenic cancer patient. *Cancer Control.* 2003 Sep-Oct;10(5):414-9.
12. Torres HA, Raad II, Kontoyiannis DP. Infections caused by *Fusarium* species. *J Chemother.* 2003 Nov;15 Suppl 2:28-35.
13. Uzun O, Anaissie EJ: Antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies: A reappraisal. *Blood* 86:2063, 1995.
14. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Corcoran G, Kontoyiannis DP. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis.* 2006 May 15;42(10):1398-403. Epub 2006 Apr 11.
15. Denning DW: Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host. *J Antimicrob Chemother* 28:1, 1991 (suppl B)
16. Anaissie E, Kantarjian H, Jones P, Barlogie B, Luna M, Lopez-Berestein G, Bodey GP: *Fusarium*, a newly recognized fungal pathogen in immunosuppressed patients. *Cancer* 57:2141, 1986.
17. Stanzani M, Vianelli N, Bandini G, Paolini S, Arpinati M, Bonifazi F, Giannini B, Agostinelli C, Baccarani M, Ricci P. Successful treatment of disseminated Fusariosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with the combination of voriconazole and liposomal amphotericin B. *J Infect.* 2006 Mar 31.
18. Sridhar H, Subramanyam JR, Appaji L, Shafiulla M, Vijaykumar BR. *Fusarium solani* fungemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Cancer.* 2001 Mar;38(1):19-21.
19. Mattiuzzi GN, Kantarjian H, O'Brien S, Kontoyiannis DP, Giles F, Zhou X, Lim J, Bekele BN, Faderl S, Cortes J, Pierce S, Leitz GJ, Raad I, Estey E. Intravenous itraconazole for prophylaxis of systemic fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer.* 2004 Feb 1;100(3):568-73.
20. Apostolidis J, Bouzani M, Platsouka E, Belasiotou H, Stamouli M, Harhalakis N, Boutati EI, Panniara O, Nikiforakis E. Resolution of fungemia due to *Fusarium* species in a patient with acute leu



- kemia treated with caspofungin. Clin Infect Dis. 2003 May 15;36(10):1349-50.
21. Tiribelli M, Zaja F, Fili C, Michelutti T, Prosdromo S, Candoni A, Fanin R. Endogenous endophthalmitis following disseminated fungemia due to *Fusarium solani* in a patient with acute myeloid leukemia. Eur J Haematol. 2002 May;68(5):314-7.
 22. Kovacicova G, Spanik S, Kunova A, Trupl J, Sabo A, Koren P, Sulcova M, Mateicka F, Novotny J, Pichnova E, Jurga L, Chmelik B, Obertik T, West D, Krcery V Jr. Prospective study of fungemia in a single cancer institution over a 10-y period: aetiology, risk factors, consumption of antifungals and outcome in 140 patients. Scand J Infect Dis. 2001;33(5):367-74.
 23. Quatresooz P, Meiers I, Arrese JE, Boniver J, Pierard GE. Clinical case of the month. Disseminated fusariosis in an immunocompromised patient Rev Med Liege. 2000 Nov;55(11):974-6. French.
 24. Guarro J, Nucci M, Akiti T, Gene J, Barreiro MD, Goncalves RT. Fungemia due to *Fusarium sacchari* in an immunosuppressed patient. J Clin Microbiol. 2000 Jan;38(1):419-21.
 25. Yildiran ST, Komurcu S, Saracli MA, Gonlum A, Beyan C, Gun H, Yalcin A. *Fusarium* fungaemia in severely neutropenic patients. Mycoses. 1998 Dec;41(11-12):467-9.
 26. Krcmery V Jr, Jesenska Z, Spanik S, Gyarfás J, Nogova J, Botek R, Mardiak J, Sufliarsky J, Sisolakova J, Vanickova M, Kunova A, Studena M, Trupl J. Fungaemia due to *Fusarium* spp. in cancer patients. J Hosp Infect. 1997 Jul;36(3):223-8. Review.
 27. Repiso T, Garcia-Patos V, Martin N, Creus M, Bastida P, Castells A. Disseminated fusariosis. Pediatr Dermatol. 1996 Mar-Apr;13(2):118-21.
 28. Bushelman SJ, Callen JP, Roth DN, Cohen LM. Disseminated *Fusarium solani* infection. J Am Acad Dermatol. 1995 Feb;32(2 Pt 2):346-51.
 29. Hansson C, Rosen K, Braide I. *Fusarium* infection with unusual skin lesions in a patient with acute lymphocytic leukemia. Dermatology. 1995;191(4):333-5.
 30. Martino P, Gastaldi R, Raccach R, Girmenia C. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. J Infect. 1994 May;28 Suppl 1:7-15.

Del Editor

PARA EDITORES EJECUTIVOS DE REVISTAS MÉDICAS

La Sociedad Ecuatoriana de Editores Médicos (SEEM) invita a los directivos de revistas del área de la salud, que no sean socios de la SEEM, a comunicarse con la entidad para fines de membresía.

P.O Box 09-01-10322
Fax: 593-4/ 2881862
Telfs.: 2882282 / 2889277
Guayaquil - Ecuador

