

Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REPORTE DE CASO

Fusariosis diseminada con hemoptisis masiva en un paciente con leucemia linfoblástica aguda

Juan Diego Vélez^a, Liliana Fernández^a, Dahyana Cadavid^{b,c,*}, Sebastián Herrera^{b,c} y Santiago Vallejo^{b,c}

^aDepartamento de Infectología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^bDepartamento de Neumología, Fundación Valle del Lilli, Cali, Colombia

^cDepartamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia Universidad CES, Medellín, Colombia

PALABRAS CLAVE

Fusarium spp.;
Fusariosis diseminada;
Infecciones fúngicas;
Voriconazol;
Leucemia aguda;
Antígeno galactomanano

Resumen

Reportamos el caso de una paciente adulta con leucemia linfoblástica aguda en fase de neutropenia profunda; secundaria a quimioterapia, quien presentó una fusariosis diseminada con compromiso pulmonar y hemoptisis masiva, lo cual es una presentación poco frecuente; el antígeno galactomanano fue positivo en suero y en lavado broncoalveolar. La puerta de entrada fue el primer artejo del pie derecho tras la manipulación de la uña con un cortaúñas.

© 2012 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fusarium spp.;
Disseminated fusariosis;
Fungal infections;
Voriconazole;
Acute leukemia;
Galactomannan antigen

Disseminated fusariosis with massive hemoptysis in a patient with acute lymphoblastic leukemia

Abstract

We report the case of an adult female patient with acute lymphoblastic leukemia and profound neutropenia due to chemotherapy who developed a disseminated fusariosis with pulmonary involvement and massive hemoptysis, which is an infrequent. She proved positive for galactomannan antigen in blood and bronchoalveolar lavage. The gateway of the organism was found to be the first toe of the right foot after the manipulation with a nail clipper.

© 2012 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Calle 53 N 9-09, Cali, Colombia

Tel. móvil: 57-3185570717

Correo electrónico: dahianacadavidaljure@gmail.com; dahiana.cadavid@hotmail.com (D. Cadavid)

Introducción

La epidemiología de las infecciones fúngicas invasoras ha cambiado en la población de pacientes inmunocomprometidos debido a la aparición de esquemas de quimioterapia e inmunosupresores altamente potentes y al amplio uso de antibióticos y de profilaxis antifúngica, resultando en la selección de hongos usualmente saprofitos.^{1,2} Aunque las especies de *Candida* y *Aspergillus* son más comunes, la infección por *Fusarium spp.*, (moho filamentoso, septado) es cada vez mayor, siendo reportada casi en un 90% de los casos en neoplasias hematológicas y neutropenia severa³, asociándose con una alta mortalidad, entre el 50-80%^{4,5}. Aunque existen muchas especies de *Fusarium*, la mayoría de los aislamientos clínicos pertenecen a 3 grupos: *F. solani*; especies complejas (FSSC) aproximadamente en un 50%, *F. oxysporum* y el complejo *Gibberella fujikuroi*⁶. Algunas especies, especialmente *F. solani*, son resistentes a diversos agentes antifúngicos como equinocandinas y fluconazol. La respuesta es pobre a la anfotericina B (AMB), aunque puede ser mayor a altas dosis de la presentación liposomal; en cambio, la respuesta clínica a los triazoles (posaconazol y voriconazol [VOR]) es tan buena que juegan un rol primario en el manejo de esta infección. Como estos últimos medicamentos no son de elección como terapia empírica antifúngica, es fundamental la obtención de un diagnóstico temprano para la instauración de una terapia apropiada^{7,8}.

Presentamos el caso de una paciente con leucemia linfoblástica aguda, neutropénica severa con hemoptisis masiva, antígeno sérico de galactomanano positivo y aislamiento de *Fusarium spp.*, quien tuvo respuesta adecuada al manejo con VOR.

Descripción del caso

Se trata de una paciente de sexo femenino, de 51 años de edad, con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda fenotipo común, en tratamiento con protocolo PETHEMA 2010 (daunorubicina + vincristina y quimioterapia intratecal con citarabina + metotrexato + dexametasona).

En el día 22 del protocolo de quimioterapia, se encontró en el examen físico edema, calor y rubor en el primer dedo del pie derecho. La paciente se había manipulado la uña con cortauñas días atrás. Posteriormente, presentó un choque séptico secundario, en el contexto de neutropenia profunda (20 neutrófilos), por lo que se inició antibioterapia (daptomicina + meropenem) y fue trasladada a la unidad de cuidado intensivo.

En hemocultivos, inicialmente, se reportaron levaduras en sangre, sin más descripción (evaluado por personal no experto), y se notaron lesiones nuevas en piel de tórax y rodilla izquierda de tipo placas angiomasos, por lo que se adicionó caspofungina y se solicitó biopsia de las lesiones en piel. Posteriormente, la paciente presentó hemoptisis masiva y requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva; las plaquetas y pruebas de coagulación fueron normales. Los rayos X de tórax no mostraron alteraciones. Se solicitó angiografía por tomografía axial computarizada pulmonar en aras de descartar tromboembolismo pulmonar. El estudio fue negativo para tromboembolismo pulmonar, pero se identificó en el segmento apical del lóbulo supe-



Figura 1 Cultivo de *Fusarium spp.* en Agar Mycoceles.

rior izquierdo un nódulo de 2,4 cm de diámetro y otro en el segmento apical del lóbulo superior contralateral de 1,2 cm, rodeados de opacidad en vidrio esmerilado. Con estos hallazgos y el antecedente de paroniquia en primer artejo, se decidió cambiar caspofungina por VOR con el fin de cubrir posibles *Fusarium* o *Aspergillus*. Se solicitó galactomanano en sangre, que fue positivo en 0,877. Se realizó fibrobroncoscopia encontrando coágulos en la vía aérea sin sitio específico de sangrado. Se envió lavado broncoalveolar a cultivo y citología. El galactomanano de esa muestra fue también positivo en 6,34. Continuó con ventilación mecánica invasiva por 2 días más y se decidió extubar presentando a las 6 h posextubación nuevamente hemoptisis masiva con choque secundario, requerimiento de intubación orotraqueal, además de dificultad para la ventilación. Se realizó fibrobroncoscopia de urgencia, se extrajeron abundantes coágulos y se logró vasoconstricción del lecho con adrenalina. Se continuó manejo en la unidad de cuidado intensivo con vasoactivos y requerimiento de hemodiálisis por falla renal aguda.

Tanto el hemocultivo como el cultivo de la biopsia de piel reportaron *Fusarium spp.* (fig. 1). Se continuó el tratamiento con VOR.

Evolucionó con lenta mejoría, se suspendieron los vasoconstrictores, se logró extubar sin nuevos episodios de hemoptisis y resolvió la neutropenia. Días después, se dio egreso hospitalario con prescripción de VOR.

Revisión de la literatura y discusión

Las infecciones fúngicas invasoras son una causa importante de mortalidad por infección en pacientes inmunocomprometidos con neoplasias hematológicas, trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos. Los factores de riesgo más importantes son neutropenia prolongada y profunda, tratamientos inmunosupresores con quimioterapia o esteroides sistémicos e inmunodeficiencia severa de células T^{5,9}. El caso que describimos en este reporte presenta leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con quimioterapia, que evoluciona con una neutropenia severa y prolongada. Esto coincide con la epidemiología reportada hasta el momento donde la mayoría de casos, aproximadamente un 90%, se presentan en pacientes neutropénicos con neoplasia hematológica¹⁰.

Tabla 1 Principales hallazgos clínicos y de laboratorio en fusariosis	
Fusariosis	
Presentación clínica	Laboratorio diagnóstico
Piel Lesiones dolorosas máculo-papulares eritematosas Lesiones parecidas al ectima gangrenoso Nódulos subcutáneos Onicomicosis	Hemocultivos para hongos Prueba de susceptibilidad a antifúngicos Biopsias Tejidos: lesiones cutáneas, pulmonares, senos paranasales
Ojos Queratitis Endoftalmitis	Lavado broncoalveolar Galactomanano tanto en sangre como en LBA puede ser positivo en fusariosis por reactividad cruzada con otros hongos
Sistema respiratorio Sinusitis Tos Dolor pleurítico Disnea Infiltrados intersticiales Nódulos pulmonares y/o cavitaciones Neumonía Hemorragia alveolar difusa	
Fungemia (50% de los hemocultivos son positivos en presencia de la enfermedad)	
Infección diseminada Lesiones en la piel y hemocultivos positivos	
LBA: lavado broncoalvelolar.	

La aspergilosis es la causa más común de infección por mohos en pacientes con neoplasia hematológica, principalmente leucemia aguda, sin embargo la infección por *Fusarium spp.* ha aumentado significativamente en relación con esquemas de quimioterapia e inmunosupresores altamente potentes, amplio uso de antibióticos y profilaxis antifúngica^{1,2}, y se asocia con una alta mortalidad, entre el 50-80%^{4,5}. Un reporte reciente (Nucci et al., 2012) en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas con leucemia mieloide aguda o mielodisplasia muestran mayor incidencia de infección por *Fusarium*¹¹.

Un estudio retrospectivo (Nucci et al., 2003) de 84 pacientes con neoplasia hematológica y fusariosis invasora tratados en un centro de Brasil concluye que si se reduce el tiempo de neutropenia y se realiza un uso racional de los esteroides, se puede reducir la alta tasa de mortalidad relacionada con fusariosis diseminada en estos pacientes¹².

El *Fusarium* es un moho filamentoso, distribuido ampliamente en el suelo, en las partes aéreas de las plantas, en restos vegetales y en el agua como biopelícula¹³. Descubierta en la Unión Soviética entre 1930 y 1940, cuando se encontró como contaminante de la harina de trigo que se usaba para elaborar pan y causó una intoxicación alimentaria con una tasa de mortalidad del 60%^{13,14}.

Estos hechos estimularon las investigaciones con fines médicos y para su uso en guerra biológica¹⁵.

La vía aérea y la piel (onicomicosis) constituyen fuentes primarias de esta infección, que puede ser localizada o presentarse fungemia, por lo que se hace imperativo vigilar y examinar adecuadamente piel y uñas antes de someter al paciente a cualquier tipo de inmunosupresión^{4,5}; además,

es importante educar al paciente en cuanto a la manipulación de las uñas. En el caso descrito, el día 22 de quimioterapia, durante la fase neutropénica severa, la paciente se cortó las uñas y manipuló el lecho periungueal, siendo la puerta de entrada para el *Fusarium*.

En cuanto a la presentación clínica y diagnóstico (tabla 1), el *Fusarium* provoca en humanos una amplia gama de enfermedades que dependen del estado inmune del hospedero. Puede presentarse una infección superficial, localmente invasora, o llegar hasta una infección diseminada que ocurre casi exclusivamente en pacientes inmunosuprimidos^{4,5}. El espectro de infección puede presentarse con compromiso: ocular como queratitis con el uso de lentes de contacto y endoftalmitis; lesiones cutáneas como nódulos subcutáneos, lesiones parecidas al ectima gangrenoso, y lo más común son lesiones dolorosas máculo-papulares eritematosas con una ulceración central en extremidades. (Gutiérrez Paredes et al., 2011) describe 2 casos de lesiones cutáneas dolorosas en extremidades presentándose nódulos eritematosos y maculo-pápulas purpúricas con ulceración central negra, en pacientes con quimioterapia por neoplasias hematológicas, documentándose fusariosis diseminada¹⁶.

También puede presentarse onicomicosis, sirviendo como puerta de entrada, sinusitis, compromiso pulmonar con síntomas como tos, dolor pleurítico, disnea, infiltrados intersticiales, nódulos cavitados o neumonía. La hemorragia alveolar difusa, sin embargo, como fue la presentación clínica del caso descrito, es una asociación muy poco usual⁵. Adicionalmente, puede haber tromboflebitis, artritis séptica y osteomielitis secundarias a siembras por fungemia^{5,6}.

El diagnóstico de fusariosis depende básicamente de la forma clínica de la enfermedad. Dos características sugieren el diagnóstico de fusariosis diseminada en el huésped inmunocomprometido: lesiones en la piel y hemocultivos positivos⁵.

El diagnóstico definitivo se hace con aislamiento microbiológico. Generalmente, los hemocultivos son positivos en esta entidad hasta en un 50%, en contraste con la aspergilosis, donde aún en infección diseminada los cultivos son usualmente negativos. Es común que las lesiones de la piel precedan a los hemocultivos positivos aproximadamente en 5 días, y permiten un diagnóstico temprano, al aislar el hongo de cultivo de tejidos^{10,16,17}.

El antígeno sérico de galactomanano ha sido reportado en infecciones fúngicas diseminadas, sobre todo *Aspergillus*, y tradicionalmente se ha pensado que cuando es negativo aumenta la probabilidad de fusariosis. Se debe tener en cuenta que el epítipo detectado por el anticuerpo monoclonal EB-A2 que se utiliza en el ELISA de doble sándwich no es exclusivo de *Aspergillus* y puede encontrarse en hongos dimorfos como *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum* y en otros mohos como *Penicillium*, *Paecilomyces*, y en algunas especies de *Fusarium* como *solani*, *verticillioides*, *proliferatum* y *oxysporum*, siendo positivo incluso en títulos altos sin que haya coinfección con *Aspergillus*^{18,19}.

En cuanto al tratamiento, se sabe que el *Fusarium* es resistente a la AMB, aunque puede tener respuesta a altas dosis de la presentación liposomal; recientemente, se reportaron 2 casos de fusariosis diseminada resistente a la AMB en paciente con leucemia aguda, y se encontró concentración inhibitoria mínima baja para VOR pero alta para AMB e itraconazol, sugiriendo la importancia de realizar pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos y tratamientos agresivos con terapia combinada²⁰.

El fluconazol y las equinocandinas no tienen actividad contra el *Fusarium*⁴, pero sí los triazoles como el VOR y el posaconazol^{7,8}. En presencia de neutropenia severa, debe considerarse el uso de factores estimuladores de colonias granulocíticas o transfusiones de granulocitos^{4,17,21}.

Hay algunos reportes de terapia combinada con AMB y VOR cuando no hay respuesta a la terapia de primera línea²².

En conclusión, la fusariosis, aunque infrecuente en la población general, se reporta cada vez más en pacientes inmunosuprimidos. Siempre debe considerarse como diagnóstico diferencial de la infección por *Aspergillus*, incluyendo aquellos casos con antígeno galactomanano positivo. Las manifestaciones clínicas son múltiples y diversas. Su diagnóstico debe ser oportuno por la alta mortalidad que trae consigo y por la resistencia que tiene a los antifúngicos convencionales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses de ningún tipo en el trabajo realizado.

Bibliografía

- Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. *Drugs*. 2007;67:1803-12.
- Nucci M. Emerging moulds: *Fusarium*, *Scedosporium* and *Zygomycetes* in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:607-12.
- Lionakis MS, Kontoyiannis DP. *Fusarium* infections in critically ill patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25:159-69.
- 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.
- Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695-704.
- Carneiro HA, Coleman JJ, Restrepo A, Mylonakis E. *Fusarium* infection in lung transplant patients: report of 6 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:69-80.
- Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Corcoran G, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1398-403.
- Labois A, Gray C, Lepretre S. Successful treatment of disseminated fusariosis with voriconazole in an acute lymphoblastic leukaemia patient. *Mycoses*. 2011;54 Suppl 4:8-11.
- Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:1-23.
- Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:67-75.
- Nucci M, Garnica M, Gloria AB, Lehueur DS, Dias VC, Palma LC, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2012.
- Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Solza C, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003;98:315-9.
- Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:479-504.
- Peraica M, Radić B, Lucić A, Pavlović M. Toxic effects of mycotoxins in humans. *Bull World Health Organ*. 1999;77:754-66.
- Earl C. Yellow rain: Thai bees' faeces found. *Nature*. 1984;308:485.
- Gutiérrez Paredes EM, Gámez Pérez L, González Rodríguez AJ, Ramón Quiles D, Monteagudo Castro C, Jordá Cuevas E. Disseminated fusariosis in immunocompromised patients. *Eur J Dermatol*. 2011;21:753-5.
- Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1237-42.
- Tortorano AM, Esposto MC, Prigitano A, Grancini A, Ossi C, Cavanna C, et al. Cross-reactivity of *Fusarium* spp. in the *Aspergillus* Galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1051-3.
- Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, Gualandi F, Raiola AM, Molinari MP, et al. Galactomannan testing might be useful for early diagnosis of fusariosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;72:367-9.
- Pereira GH, De Angelis DA, Brasil RA, Dos Anjos Martins M, De Matos Castro E, Silva D, et al. Disseminated Amphotericin-Resistant Fusariosis in Acute Leukemia Patients: Report of Two Cases. *Mycopathologia*. 2012.
- Hennequin C, Benkerrou M, Gaillard JL, Blanche S, Fraïtag S. Role of granulocyte colony-stimulating factor in the management of infection with *Fusarium oxysporum* in a neutropenic child. *Clin Infect Dis*. 1994;18:490-1.
- Stanzani M, Vianelli N, Bandini G, Paolini S, Arpinati M, Bonifazi F, et al. Successful treatment of disseminated Fusariosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with the combination of voriconazole and liposomal amphotericin B. *J Infect*. 2006;53:e243-6.