

SEPSIS POR FUSARIUM EN UN PACIENTE CON ANEMIA APLÁSICA: REPORTE DE UN CASO CON IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Carlos Cohén MD*

Carlos Cohén, MD. **Sepsis por Fusarium en un Paciente con Anemia Aplásica: Reporte de un Caso con Implicaciones Terapéuticas.** Derm. Venez, 2000, 38: 10-12.

RESUMEN

Informamos sobre un caso de sepsis diseminada por *Fusarium solani* en un paciente venezolano tratado en los Estados Unidos por anemia aplásica severa. El cuadro séptico comenzó con una lesión cutánea en la región inguinocrural izquierda. La evolución y el manejo del paciente y su deceso final pese al tratamiento con Anfotericina B liposomal y transfusiones de neutrófilos, ilustran lo complejo y peligroso de la evolución de estos casos.

Palabras clave: Anemia Aplásica, *Fusarium solani*, Sepsis Micótica.

ABSTRACT

Sepsis by *Fusarium* in a patient with aplastic anemia Therapeutic implications.

We report a case of disseminated sepsis due to *Fusarium solani* in a Venezuelan patient treated in the US for aplastic anemia. The septic episode started with a cutaneous lesion in the left groin area. Evolution and management of the patient and his death, despite treatment with leukocyte transfusions and liposomal Amphotericin B, illustrate the complexity and dangers of such instances.

Key words: Aplastic Anemia, *Fusarium Solani*, Mycotic Sepsis.

REPORTE DE UN CASO

Un paciente masculino de 17 años de edad, procedente de La Guaira, Venezuela, fue referido a la unidad de Hematología y Oncología del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, Bethesda, Maryland, USA) luego de habersele diagnosticado anemia aplásica severa en Octubre de 1997 a través de estudios de medula (ósea practicados en el Hospital Universitario de Caracas. A su ingreso, el paciente presentó pancitopenia, con un tonto absoluto de neutrófilos de 220/cu mm.

En Noviembre de 1997 el paciente recibió tratamiento con globulina anti-timocítica i.v. (40 mg/kg/d por 4 días consecutivos) y ciclosporina oral (12 mg/kg/d por 14 días. En los sucesivos 6 meses dicha dosis fue ajustada para mantene

un nivel de ciclosporina en plasma de 200-400 ng/ml) como parte de un protocolo experimental". Concomitantemente le fue administrado factor de estimulación de colonias granulocíticas s.q. (5ug/kg/d por un mes, seguido por la misma dosis tres veces por semana) y metilprednisolona (1 mg/kg/ d por dos semanas). Durante el curso de dicho protocolo el paciente desarrolló sepsis por *Klebsiella* y *E coli*, la cual fue tratada con imipenem y ciprofloxacina i.v. Dos meses después el paciente presentó una hemorragia intracranial debida a trombocitopenia severa la cual requirió drenaje quirúrgico practicado en Venezuela.

El paciente permaneció estable hasta Mayo de 1998, cuando notó una lesión papulonecrótica en la región inguinoescrotal izquierda, la cual fue tratada empíricamente con oxacilina i.v. por 4 días sin presentar mejoría; luego fue trasladado al NCI en donde fue readmitido bajo un diagnóstico presuntivo de ectima gangrenosa. El cultivo bacteriológico de dicha lesión reveló *Pseudomonas aeruginosa*,

* Dermatology Branch; National Institutes of Health - 10 Center Drive, MSC 1908 - Buq lding 10, Room 12N 238 - Bethesda, Maryland 20892, USA.

enterococos y *Corynebacterium* sp; no se obtuvieron cultivos para hongos y micobacterias. Un cultivo de sangre (1/ 3) detectó *Pseudomonas aeruginosa*. El paciente fue tratado con aztreonam y vancomicina i.v. con resolución lenta de dicha lesión. Siete días después de dicho episodio, el paciente presentó nuevas lesiones cutáneas diseminadas y se consultó al servicio de dermatología. Al examen, el paciente presentó fiebre (40.5°C), mialgia severa generalizada y varias (4-5) pápulas eritematosas con centros necróticos, dolorosas a la palpación, en el brazo izquierdo, tórax derecho, y espalda (Fig. 1). También se notaron múltiples lesiones ulceronecroticas en la región escrotal izquierda (Fig. 2). Se efectuaron dos biopsias de las lesiones papulares para histología y cultivos para bacterias, hongos y micobacterias.

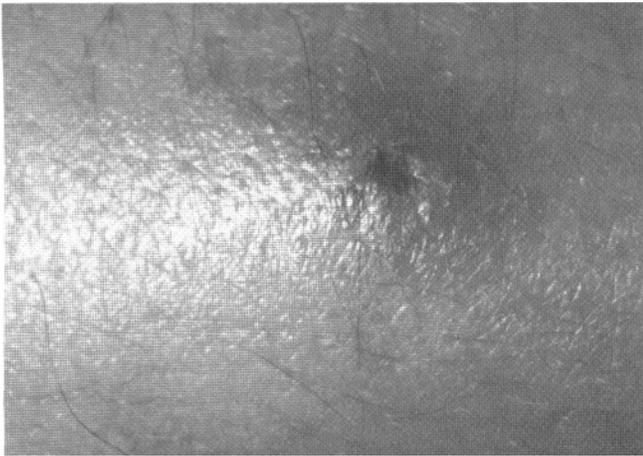


Fig. 1 Lesión cutánea papular con necrosis central causada por *Fusarium solani* en una extremidad.



Fig. 2 Múltiples lesiones ulceronecroticas en región escrotal.

La histología de la lesión (hematoxilina-eosina) demostró hifas hialinas en espacios intravasculares a lo largo del plexo vascular superficial de la dermis, con un mínimo infiltrado inflamatorio de neutrófilos y linfocitos. Con coloración GMS se demostraron hifas septadas anchas, ramificadas con án-

gulos de 45°-90° (Fig. 3). El diagnóstico diferencial incluyó infección diseminada por *Fusarium* o *Aspergillus*. Posteriormente, cultivos micológicos de sangre y de una lesión de piel fueron identificados como *Fusarium solani* (Fig. 4). El paciente fue tratado con anfotericina-B liposomal i.v. (5 mg/

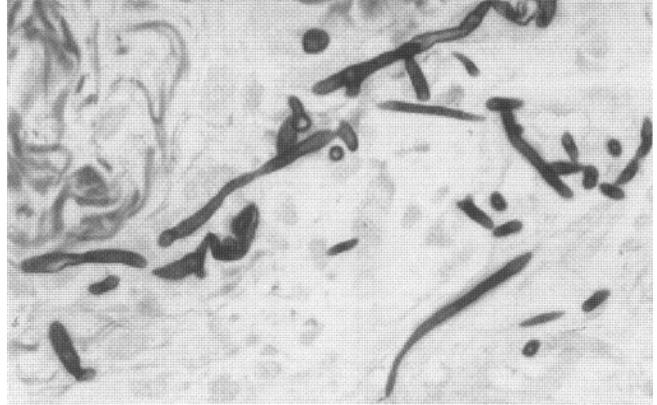


Fig. 4 Cultivo micológico demuestra monofilides largas y microconidias, características de *Fusarium solani*.



Fig. 4 Cultivo micológico demuestra monofilides largas y microconidias, características de *Fusarium solani*.

Kg/d) y transfusiones de neutrófilos cada 48 horas. Dos semanas después, el paciente fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos con deterioro de su función respiratoria requiriendo ventilación asistida. Las transfusiones de neutrófilos fueron suspendidas. Se obtuvieron biopsias adicionales de lesiones cutáneas. Cuatro días después, el paciente falleció a consecuencia de síndrome de "distress" respiratorio agudo. Una autopsia parcial reveló *Fusarium* en pleura y en el exudado bronquioalveolar.

DISCUSIÓN

El advenimiento de nuevas y mejores formas de tratamiento antineoplásicos ha traído como consecuencia un repunte en la incidencia de infecciones por organismos que rara

vez causan patología en la población general; tal es el caso de la infección por *Fusarium*, el cual se reconoce en la actualidad como una de las causas más frecuentes de infección oportunística en pacientes con cánceres hematológicos.^{1,2,3} *Fusarium* es un organismo saprofito, y es causa frecuente de infecciones en plantas, hortalizas y granos a nivel mundial. Al género *Fusarium* se le agrupa en la actualidad con otros hongos bajo el término de las "hialohifomicosis"; este grupo de hongos son capaces de producir infecciones cutáneas, subcutáneas y sistémicas, y en tejidos aparecen como hifas anchas, septadas, no pigmentadas. Otros miembros incluyen *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Acremonium*, *Scopulariopsis* y *Scytalidium*.

El primer caso de infección diseminada por *Fusarium* en humanos fue reportado en 1973⁴; la gran mayoría de los pacientes afectados presentan cánceres hematológicos (leucemia, linfoma) y solamente once casos (incluyendo el reportado aquí) han sido detectados en pacientes con anemia aplásica. En pacientes no inmunosuprimidos, *Fusarium spp.* causa infecciones localizadas en piel, uñas, quemaduras, úlceras y heridas quirúrgicas. En pacientes inmunosuprimidos, puede causar infecciones invasivas, siendo los clásicos factores de riesgo la neutropenia y el tratamiento sistémico con corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresivo o citotóxico. Aunque se desconoce la puerta de entrada de este organismo, es posible que el mismo se adquiriera a través de la piel, por inhalación de esporas, a través de catéteres o a través del tracto gastrointestinal.^{1,6} La puerta de entrada en nuestro paciente se desconoce. Es factible que haya ocurrido a través de la úlcera inicialmente diagnosticada como ectima gangrenoso. Sin embargo, no podemos excluir que esta misma haya representado una lesión por *Fusarium*, colonizada secundariamente por bacterias (sólo cultivos bacteriológicos fueron obtenidos en esta lesión inicial). De hecho, lesiones cutáneas similares a ectima gangrenoso en pacientes infectados con *Fusarium* han sido previamente reportados.⁷

En una serie de 43 casos de infección diseminada en pacientes con cáncer hematológico, 91 % presentó lesiones de piel. El organismo puede también recuperarse en los 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%)⁸ y huesos (6%).¹

Clínicamente, el diagnóstico diferencial debe incluir la aspergilosis diseminada. En ambas instancias: a) las lesiones evolucionan desde una fase eritematosa hacia una fase necrótica, b) las vías respiratorias son afectadas frecuentemente, c) preferencia por la invasión de vasos sanguíneos con la consecuente trombosis e infarto de tejidos, d) en tejidos se evidencian hifas que se ramifican con ángulos < 90°. En diagnóstico definitivo requiere la confirmación por cultivo.

El pronóstico de infección por *Fusarium* en pacientes neutropénicos depende casi exclusivamente de la recuperación de la función de la médula ósea⁹; en pacientes

neutropénicos, la mortalidad supera el 90%; en raras ocasiones se ha reportado la erradicación de infecciones por *Fusarium* con anfotericina-B liposomal en inmunosuprimidos.^{10,11} En biopsias cutáneas obtenidas 12-24 horas posteriores a la transfusión de granulocitos, observamos un intenso infiltrado granulocítico peri e intravascular y ausencia de hifas; por otro lado, en biopsias tomadas antes del inicio de transfusiones de granulocitos, o en aquellas obtenidas 34 días posteriores a la discontinuación de la transfusión de granulocitos, se evidenciaron numerosos organismos y casi completa ausencia de infiltrado granulocítico. Esta observación *in vivo* resalta la importancia de la función granulocítica en el control de esta infección. Observaciones similares han sido realizadas en ratones (CF1) inmunosuprimidos, infectados experimentalmente con *Fusarium solani*.¹²

En conclusión, la infección por *Fusarium* se reconoce en la actualidad como una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos. Debido a la alta prevalencia de lesiones cutáneas, el dermatólogo puede ejercer un rol fundamental en el diagnóstico temprano de esta entidad. Dada la falta de terapias efectivas contra este organismo, el pronóstico en este grupo de pacientes depende del restablecimiento de la función inmunológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anaissie EJ, Boutani EI. *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.
2. Anaissie E, Kantarjian H, Jones P, et al. *Fusarium*, a newly recognized fungal pathogen in immunosuppressed patients. *Cancer* 1986; 57:2141.
3. Anaissie E, Kantarjian H, Ro J, et al. The emerging role of *Fusarium* infections in patients with cancer. *Medicine* 1988; 67:77.
4. Cho CT, Vats TS, Lowman JT, et al. *Fusarium solani* infection during treatment for acute leukemia. *J Pediatr* 1973; 83: 1028-31.
5. Nelson PE, Dignan CM, Anaissie EJ. Taxonomy, biology and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin Microb Rev* 1994; 7: 479.
6. Girmenia C, Lori AP, Boecklin F, et al. *Fusarium* infections in patients with severe aplastic anemia: review and implications for management. *Haematologica* 1999; 84:114-118.
7. Prins C, Chavaz P, Tamm K. Ecthyma gangrenosum-like lesions: A sign of disseminated *Fusarium* infection in the neutropenic patient. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 428-430.
8. Bushelman SJ, Callen JP, Roth DN, et al. Disseminated *Fusarium solani* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 346-51.
9. Gamis AS, Gudnason T, Giebink GS, et al. Disseminated infection with *Fusarium* in recipients of bone marrow transplants. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1077-88.
10. Cofrancesco E, Boschetti C, Viviani IVIA. Efficacy of liposomal amphotericin B (AmBisome) in the eradication of *Fusarium* infection in a leukemic patient. *Haematologica* 1992; 77: 280-283.
11. Ellis ME, Clink H, Younge D. Successful combined surgical and medical treatment of *Fusarium* infection after bone marrow transplantation. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 225-228.
12. Legrand C, Anaissie R, Hashem P, et al. Experimental fusarial hyalohyphomycosis in a murine model. *J Infect Dis* 1991; 164: 944948.