

Fusariosis diseminada con compromiso rinosinusal en pacientes oncohematológicos: reporte de 2 casos y revisión bibliográfica

Disseminated fusariosis rhinosinusal commitment in patients with oncohematologic: report of 2 cases and literature review

Fusariose diseminada com compromisso rinossinusal em pacientes oncoematológicos: relatório de dois casos e revisão bibliográfica

Dres. Julieta María Portiglia ⁽¹⁾, María Laura Scatolini ⁽²⁾, Luciana Elena Real ⁽³⁾, Gerardo Leonel Fiora ⁽⁴⁾

Resumen

Se presentan dos pacientes con inmunosupresión por enfermedad oncohematológica atendidos en la misma institución, quienes desarrollaron fusariosis diseminada con compromiso rinosinusal, con pronóstico y presentación clínica variables.

Se destaca la importancia del diagnóstico temprano de esta entidad mediante su presentación clínica y antecedentes del paciente, para promover una rápida instauración de tratamiento agresivo combinado médico-quirúrgico, así como la pronta recuperación de la inmunidad, siendo ambos factores determinantes para aumentar las posibilidades de sobrevida.

Se realiza un breve análisis de cada caso por separado en los que se analizan ambos pacientes con enfermedad oncohematológica de base y neutropenia febril persistente, su presentación clínica, parámetros de laboratorio y estudios por imágenes, métodos diagnósticos y tratamiento propuesto, así como su posterior resultado y pronóstico. Se comparan dichos casos con lo reportado en la literatura y se efectúa una descripción teórica de la Infección por hongos del género *Fusarium*, su epidemiología, características microbiológicas e histológicas, afectación en humanos y métodos diagnósticos, terapéuticos, factores de riesgo y pronóstico.

Palabras clave: Neutropenia, neutropenia febril, neoplasias oncohematológicas, micosis rinosinusal, fusariosis.

Abstract

Are presented two patients with immunosuppression hematologic disease treated in the same institution, who developed disseminated *Fusarium* with rhinosinusal commitment, with prognostic and clinical presentation variables.

The importance of early diagnosis of this entity is highlighted by its clinical presentation and patient history, to promote the rapid establishment of medical and surgical treatment combined aggressive and speedy recovery of immunity, both, determining factors increase the chances of survival. A brief analysis of each individual case in which both patients with hematologic analyzes underlying disease and persistent febrile neutropenia, clinical presentation, laboratory parameters and imaging studies, diagnostic methods and proposed treatment and its subsequent result is done and prognosis. These cases with those reported in the literature and a theoretical description of the infection by fungi of the genus *Fusarium*, epidemiology, microbiological and histological characteristics, human involvement and diagnostic, therapeutic, and prognostic risk factors compared methods is performed.

Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Uspallata 3400. CABA. Tel.: 49125045-49094100.

^(1,2,3,4) Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Churruca-Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁽¹⁾Autor principal: Domicilio: Av.Cordoba 2623, piso 4to, Dpto D. Cod.postal: 1147 C.A.B.A, Argentina.

Telefono: (011) 15-5947-4637. Mail: julietaportiglia@gmail.com,

⁽²⁾mlscatolini@hotmail.com, ⁽³⁾luciana_real@hotmail.com, ⁽⁴⁾gerardo.fiora@yahoo.com.ar .

Fecha de aceptación: 30/10/2015.

Key words: Neutropenia, febrile neutropenia, oncohematologic neoplasms, rhinosinusal mycosis, fusariosis.

Resumo

Apresentam-se dois pacientes com imunossupressão por doença oncoematológica atendidos na mesma Instituição que desenvolveram Fusariose disseminada com compromisso rinossinusal, com prognósticos e apresentação clínica variáveis.

Destaca-se a importância de se diagnosticar cedo esta entidade mediante a sua apresentação clínica e antecedentes do paciente para promover uma rápida instauração de tratamento agressivo combinado médico-cirúrgico assim como a rápida recuperação da imunidade, sendo ambos os fatores determinantes para aumentar as possibilidades de sobrevivência.

Realiza-se uma breve análise de cada caso por separado nos que se analisam ambos os pacientes com doença oncoematológica de base e neutropenia febril persistente, a sua apresentação clínica, parâmetros de laboratório e estudos por imagens, métodos diagnósticos e tratamento proposto, assim como o seu posterior resultado e prognóstico. Comparam-se tais casos como o que relatado na literatura e se efetua uma descrição teórica da infecção por fungos do gênero *Fussarium*, a sua epidemiologia, características microbiológicas e histológicas, afetação em humanos e métodos diagnósticos, terapêuticos, fatores de risco e prognóstico.

Palavras-chaves: Neutropenia, neutropenia febril, neoplasias oncoematológicas, micose rinossinusal, fusariose.

Introducción

Las infecciones micóticas diseminadas tienen su mayor incidencia en pacientes inmunocomprometidos. Con el paso de las décadas, su diagnóstico ha aumentado y sus huéspedes más frecuentes son los pacientes con neoplasias oncohematológicas, particularmente aquellos afectados de Leucemia Mieloide Aguda (LMA).(1-2)

Si bien el patógeno más frecuente en este grupo de pacientes es la *Candida* spp. y se mantiene estable su incidencia con el paso de los años, actualmente se ha producido un aumento en el diagnóstico de infecciones por hongos filamentosos, siendo el principal agente el *Aspergillus*, así como también otros patógenos oportunistas emergentes, entre los cuales se destaca el género *Fussarium*. (3-4)

La incidencia de este género es de 5.97 casos por cada 1.000 pacientes con trasplante de medula ósea. (6)

El género *Fussarium* forma parte del grupo de las hialohifomicosis, es decir un hongo filamentos, hialino y tabicado. Son saprófitos de la tierra y parásitos de vegetales. Se han descrito más de 50 especies, siendo las que comúnmente causan enfermedades en humanos *F. solani*, *F. oxysporum* y *F. moniliforme*. Se inoculan a partir de la vía aérea superior mediante la inhalación de esporas, así como a través de su ingestión, lesiones por heridas, traumas locales y soluciones oftálmicas.

Provocan diferentes tipos de infecciones: en el huésped inmunocompetente se manifiestan localmente con queratitis, endoftalmitis o infecciones fúngicas asociadas a catéteres.(5) En huéspedes inmunocomprometidos, se puede presentar como localmente invasiva: sinusitis, neumonía y lesiones de piel y faneras (onicomicosis), o como diseminada, la cual implica el compromiso de dos o más órganos no adyacentes. Esta última forma de presentación es la más frecuente (70%) en pacientes con neutropenia profunda y prolongada. Cuando su compromiso es cutáneo diseminado, su tasa de mortalidad es mayor en comparación con las lesiones localizadas. (10)

Entre los factores de riesgo que fueron reportados para desarrollar infección fúngica filamentosa se destacan: la neutropenia prolongada (mayor a 30 días), los largos períodos de hospitalización y el tratamiento con corticosteroides a altas dosis.(4)

En un reporte de 391 casos, multicéntrico, en el que se analizó la epidemiología de las infecciones por hongos filamentosos en pacientes con enfermedades oncohematológicas, se encontró que el sitio primario de infección fue en un 85% pulmonar, 6% nasal, 4% sinusal y 5% en otros sitios, como hueso, sangre, piel, órbita y cavidad oral.

Los síntomas de presentación se establecen según el sitio de infección, pero la fiebre sostenida a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro, es el síntoma constante en todas formas clínicas.(4)

La inmunidad innata del huésped es relevante para impedir el desarrollo de la infección, y la inmunidad celular lo es para combatirla cuando ésta ya se ha establecido. Es por esto que la tasa de mortalidad reportada en pacientes inmunocomprometidos es elevada, encontrándose en un rango entre 50 y 80%.(7 - 8)

El diagnóstico de la fusariosis se establece a partir del estudio histopatológico y el cultivo de las muestras obtenidas de los sitios de lesión y los hemocultivos. En la anatomía patológica se evidencian hifas finas, hialinas, tabicadas y ramificadas en ángulo agudo, que son de difícil distinción de las observadas en el género *Aspergillus*, por lo que el cultivo resulta fundamental para el diagnóstico diferencial.(9)

Los hemocultivos son una herramienta diagnóstica importante ya que tienen una sensibilidad del 60%, la cual es mucho más alta que para otros hongos oportunistas.(9)

Particularmente en relación al compromiso rinosinusal, la endoscopia y la tomografía computada son las herramientas diagnósticas más importantes.

En el presente trabajo se presentan dos casos de pacientes atendidos en nuestro centro, quienes padecían de neoplasias oncohematológicas e intercurrieron con fusariosis diseminada con afectación rinosinusal, y quienes presentaron diferente presentación y evolución clínica.

Casos clínicos

Caso N° 1:

Paciente de sexo masculino, de 18 años de edad, con diagnóstico de LMA. Realizó quimioterapia de inducción de junio a diciembre de 2014 con buena respuesta terapéutica. En marzo de 2015 presenta recaída de enfermedad, por lo que se decide su internación e inicio de tratamiento quimioterápico de reinducción. Evolucionó persistentemente febril a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Se recibe interconsulta del servicio de Clínica Médica por presentar dolor nasal de horas de evolución. Al examen físico otorrinolaringológico se evidenciaba una placa necrótica en región anterior de septum nasal bilateral, de 1 cm de diámetro aproximado, sin otras lesiones en la endoscopia nasal (Figura 1). A nivel de tejidos blandos faciales no presentaba signos de flogosis. Asociado a esta lesión, presentaba placas eritematosas anulares, algunas con centro necrótico y dolorosas, localizadas en tronco, miembros y labio inferior (Figura 2). Sin signos sintomatología de afección respiratoria baja.

En el análisis de laboratorio se evidenciaba tricitemia (Hto: 20%Hb: 7GB: 100 Plaquetas: 58000).

Se realizó tomografía computada de macizo craneo-facial, donde se evidenciaron senos paranasales ventilados y libres, en ausencia de infiltración a nivel de tejidos blandos faciales ni erosiones óseas. (Figuras 3, 4 y 5). La imagen tomográfica de tórax tampoco revelaba compromiso pleuropulmonar.



Figura 1. Lesión en septum nasal.



Figura 2. Lesiones en miembros y labio inferior.

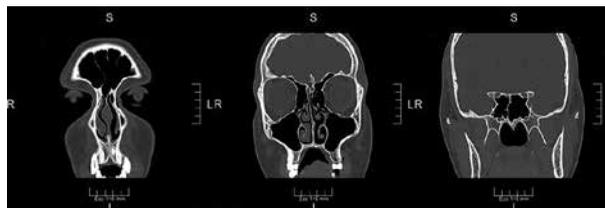


Figura 3. Tomografía computada de macizo craneo facial en cortes coronales con ventana ósea. No se visualiza compromiso de estructuras óseas y senos paranasales libres.



Figura 4. Tomografía computada de macizo craneo facial en cortes axiales donde no se visualiza compromiso de partes blandas.

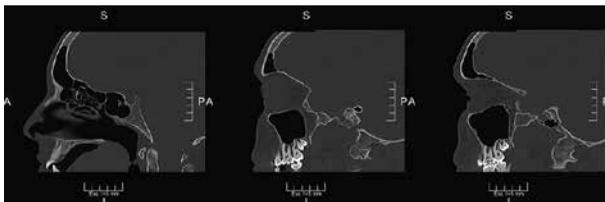


Figura 5. Tomografía computada de macizo craneo facial en cortes sagitales en ventana ósea donde no se visualiza compromiso de estructuras óseas y resto de senos paranasales libres.

Con diagnóstico presuntivo de micosis diseminada con compromiso nasal en paciente con neutropenia profunda, se decide realizar debridamiento y exéresis quirúrgica de la lesión. Se realizó resección total de zona necrótica hasta tejido sano con consecuente perforación septal (Figura 6), y se enviaron muestras para análisis anatomopatológico y cultivo.

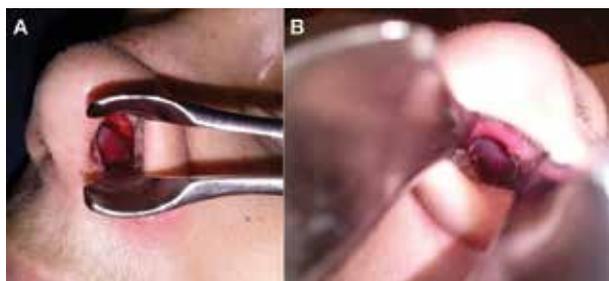


Figura 6. Rinoscopia anterior postoperatoria. Es posible visualizar la perforación septalresidual. Figura A: bordes de la resección con cauterización. Figura B: bordes cicatrizados, mucosa de aspecto sano.



Figura 7. Anatomía patológica. A. Tinción hematoxilina – eosina. B. Tinción PAS. C. Tinción Grocott.

El estudio histopatológico evidenció la presencia de hifas delgadas, tabicadas y ramificadas en ángulo agudo en el tejido conectivo, glándulas y vasos sanguíneos (angioinvasión), resultando sospechoso de aspergilosis. (Figura 7)

El cultivo fue positivo para hongos del género *Fussarium*.

Se indicó tratamiento antimicótico con anfotericina B endovenosa y voriconazol asociado a antibióticos de amplio espectro (imipenem más vancomicina). Evolucionó afebril, con mejoría progresiva de lesiones cutáneas y cicatrización completa de bordes de perforación septal sin aparente recidiva local. En la evolución de su enfermedad de base se produjo una mejoría en los parámetros hematimétricos, con ascenso progresivo de glóbulos blancos.

Por dicha evolución se decide su egreso hospitalario habiendo cumplimentado 23 días de voriconazol y 16 de anfotericina B, continuando con voriconazol vía oral.

A los 7 días, se re interna para segundo ciclo de reinducción de quimioterapia, evolucionando nuevamente con descenso progresivo de glóbulos blancos. Se realizó control otorrinolaringológico diario sin evidencia de recidiva de enfermedad local. A los 14 días desarrolla neutropenia febril y dolor nasal con edema hemifacial derecho rápidamente progresivo, requiriendo intubación orotraqueal, desencadenando shock séptico a las 4 horas de comienzo del cuadro y finalmente óbito por falla multiorgánica.

Caso 2:

Paciente de sexo femenino, de 53 años de edad, con diagnóstico de LMA. Cursó internación en diciembre de 2011 para primer ciclo de inducción quimioterápica. Evolucionó con neutropenia febril pese a tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Se recibe interconsulta del Servicio de Clínica Médica por rinorrea anterior, obstrucción nasal, dolor facial intenso y edema bpalpebral derecho de horas de evolución.

Al examen físico otorrinolaringológico se evidenciaba fosa nasal derecha con compromiso necrótico de tabique nasal, cornete inferior y pared lateral nasal en toda su extensión, áreas de hipovascularización y secreciones purulentas.

Se evidenciaban además, lesiones cutáneas nodulares, eritematosas y de centro necrótico localizadas en tronco y miembros.

En el laboratorio se evidenciaba pancitopenia (Hto: 25%, Hb 8,5, Glóbulos blancos 50 cel / mm³, Plaquetas 20.000) y en la tomografía computada de macizo craneofacial se observaba ocupación total por material isodensode fosa nasal y senos paranasales derechos, con infiltración de tejidos blandos hemifaciales ipsilaterales y estructuras óseas conservadas. (Figura VIII)

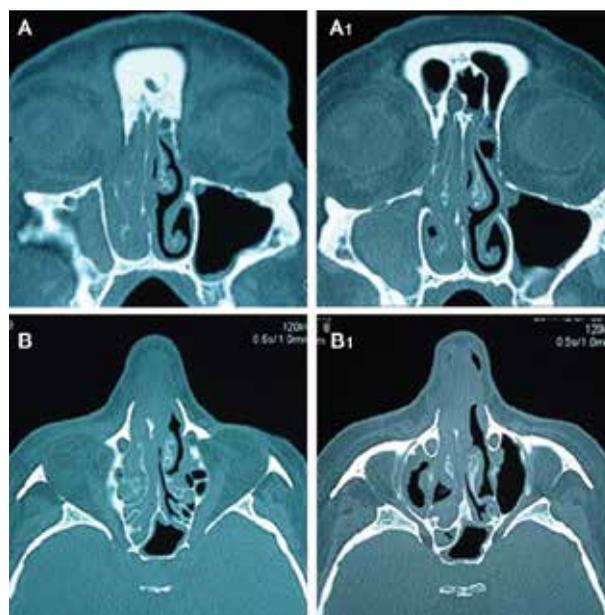


Figura 8. Tomografía computada de macizo cráneo facial en cortes coronales (A) (A1) y axiales (B) (B1) en ventana ósea, preoperatoria, donde se visualiza ocupación total por material isodensode fosa nasal y senos paranasales derechos, con estructuras óseas conservadas.

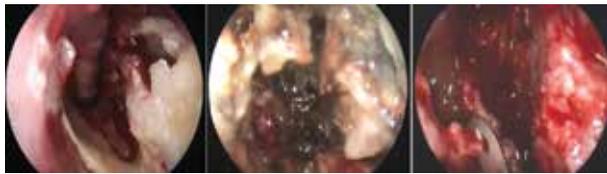


Figura IX. Endoscopia nasal intraquirúrgica. Abundante tejido necrótico y material purulento.

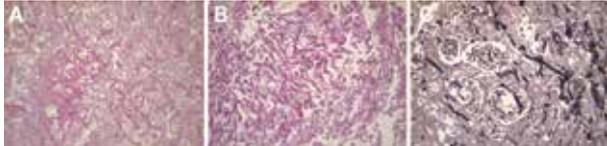


Figura XI. Anatomía Patológica. A. Tinción hematoxilina – eosina. B. Tinción PAS. C. Tinción Grocott.



Figura XII. Endoscopia nasal intraquirúrgica. Gran compromiso necrótico de fosa nasal.

Con diagnóstico presuntivo de micosis rinosinusal con diseminación cutánea, se decide comienzo de terapia antifúngica empírica (anfotericina B) e intervención quirúrgica. Se realiza abordaje endoscópico donde se observa mucosa nasal hipovascularizada y se remueve abundante tejido necrótico. (Figura IX). Se realiza debridamiento quirúrgico amplio con resección de tabique nasal, cornete medio, cornete inferior, apertura de seno maxilar, etmoides y esfenoides derechos (Figura X). Se logra campo quirúrgico libre de lesiones macroscópicas, con lecho cruento.

Se envían múltiples muestras a anatomía patológica y cultivo, lográndose identificar micosis del género *Fusarium*. (Figura XI). Se aísla *Fusarium* spp. en cultivos de sangre.

La paciente evoluciona con fiebre persistente, edema facial en aumento y sin recuperación de parámetros hematológicos. Se re explora quirúrgicamente a las 48 hs, evidenciándose progresión de la necrosis, con áreas sin vascularización (Figura XII). Se debridan dichas lesiones.

Por mala evolución clínica y hematológica, a las 48 hs. se reinterviene para nueva toilette quirúrgica, en donde se evidencia amplia extensión rinosinusal y compromiso contralateral, sin lograr debridar la totalidad del área comprometida. Evoluciona

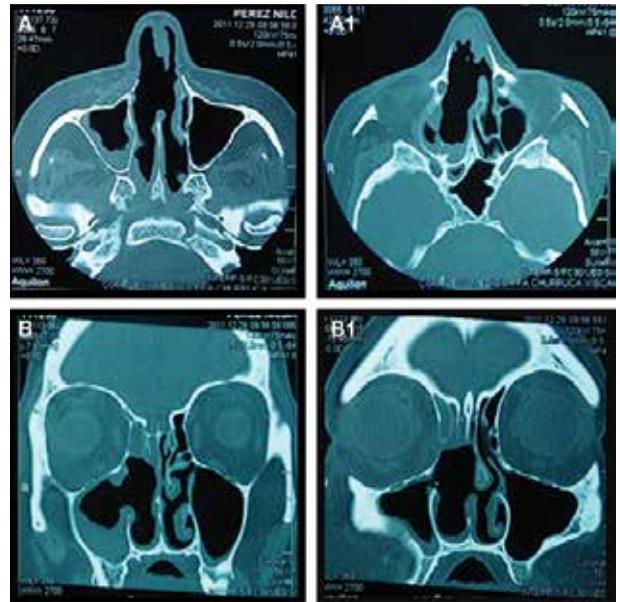


Figura X. Tomografía computada de macizo cráneo facial en cortes axiales (A) (A1) y coronales (B) (B1) en ventana ósea, postoperatoria, donde se visualiza debridamiento quirúrgico amplio con resección de tabique nasal, cornete medio, cornete inferior, apertura de seno maxilar, etmoides y esfenoides derechos.

con deterioro del sensorio y órbita a los 6 días del diagnóstico.

Discusión

Los hongos del género *Fusarium* están ampliamente distribuidos en el suelo, las plantas y el aire y son comunes en regiones tropicales y templadas. La puerta de entrada se produce por inhalación o inoculación a través de lesiones de la piel. Este patógeno puede causar un amplio espectro de enfermedades humanas, que pueden ser desde locales a diseminadas. En pacientes inmunocomprometidos, especialmente los de alto riesgo (aquellos con neutropenia prolongada y profunda), la infección por *Fusarium* es típicamente invasiva y diseminada. (10) La incidencia de esta micosis en pacientes con leucemia aguda reportada en Europa es 0,06%. (11)

La afectación rinosinusal es la segunda localización más frecuente de este género (10%) y las manifestaciones iniciales varían desde leves molestias nasales a compromiso extenso del macizo cráneo-facial, siendo la fiebre persistente la manifestación sistémica más constante. (4)

En el primer caso presentado en el presente reporte, el paciente refería solo un dolor nasal inespecífico y leve, de horas de evolución, sin otros síntomas rinosinuales asociados. A diferencia de

éste, la paciente del segundo caso presentó un rápido desarrollo de múltiples manifestaciones locales con edema hemifacial, obstrucción nasal, rinorrea y dolor. Estos síntomas se correlacionaban en ambos casos con la extensión de la enfermedad. Es de importancia destacar la relevancia de jerarquizar el síntoma temprano y sutil del paciente, para detectar tempranamente la infección e intentar controlar la extensión local y sistémica.

Para el diagnóstico definitivo de la infección por *Fusarium*, se requiere el aislamiento del hongo en hemocultivo y cultivo de tejidos afectados (tales como la piel, los pulmones y los senos paranasales). A diferencia de *Aspergillus*, las especies de *Fusarium* se pueden aislar de cultivos de sangre en hasta un 60% de los casos. Esta detección puede aumentar cuando se encuentra compromiso cutáneo, y esta situación también empeora el pronóstico.

En cuanto al examen histológico, es de difícil distinción del *Aspergillus*, ya que ambas infecciones presentan invasión vascular e hifas septadas y ramificadas.(11) En nuestro primer caso los hallazgos histopatológicos fueron compatibles con aspergilosis, mientras que los cultivos revelaron el diagnóstico definitivo de fusariosis, por lo cual la anatomía patológica debe siempre complementarse con el estudio de las lesiones en cultivo.

Con respecto a su tratamiento, los pilares terapéuticos de esta condición incluyen: la resección de la lesión con debridamiento quirúrgico, el tratamiento antimicótico sistémico, y las terapias de soporte para recuperación de la inmunidad, todos ellos instaurados de manera enérgica y precoz. La recuperación de los granulocitos se asocia a una respuesta significativamente favorable. (13)

Como observamos en la diferente evolución de nuestros dos casos, el primer paciente presentó una infección de extensión limitada, detectada e intervenida precozmente, con instauración del tratamiento antimicrobiano indicado (voriconazol + anfotericina B) y con recuperación de la inmunidad celular, resultando en un control inicial exitoso de la infección. A diferencia de éste, en nuestra segunda paciente la extensión de la infección al momento del diagnóstico e inicio del tratamiento era importante y su estado inmunológico muy alterado y sin recuperación posterior, por lo que determinó la evolución rápidamente fatal de su enfermedad.

A pesar del tratamiento agresivo, la tasa de supervivencia de la infección por *Fusarium* en pacientes con neutropenia persistente es sólo el 4%. (13)

Como conclusión, la infección por hongos del género *Fusarium* es una afección relevante en pacientes con inmunocompromiso, que cursan neutropenias profundas y prolongadas, particularmente los oncohematológicos. El diagnóstico precoz y la instauración temprana del tratamiento combinado médico-quirúrgico agresivo mejoran el pronóstico ominoso de esta condición. La recuperación de la inmunidad sigue siendo un factor preponderante en su evolución.

Bibliografía

1. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, Schacter B. Invasive fungal disease in adults undergoing remissioninduction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *ClinInfectDis* 1995; 21:361-9.
2. Walsh TJ, De Pauw B, Anaissie E, Martino P. Recent advances in the epidemiology, prevention and treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. *J Med-VetMycol* 1994; 32:33-51
3. 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.
4. Girmenia C, Pagano L, Corvatta L, Mele L, del Favero A, Martino P. The epidemiology of fusariosis in patients with haematological diseases. *GIMEMA InfectionProgramme. Br J Haematol* 2000; 11:272-6.
5. McNeely DJ, Vas SI, Dombros N, Oreopoulos DG. *Fusarium* peritonitis: an uncommon complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull.* 1981;1:94-6.
6. Naggie S, Perfect JR. Molds: *Hyalohyphomycosis, phaeohyphomycosis, and zygomycosis.* *Clin Chest Med.* 2009;30:337-53.
7. Dignani M. C. and E. Anaissie. *Human Fusariosis.* *Clin. Microbiol. Infect.* 2004. Vol 10 Suppl 1:67 – 75.
8. Richardson S. E. et al. *Disseminated Fusarial Infection in the immunocompromised host.* *Infect. Dis.* 1988. Vol 10: 1171 – 1181.
9. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EG. *Taxonomía, biología, y aspectos clínicos de Fusarium species.* *ClinMicrobiol Rev*1994;7: 479-504.
10. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium infections in immunocompromised patients.* *ClinMicrobiol Rev.*2007; 20:695–704.
11. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. *Treatment of invasive fungal infections in cancer patients - recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)* *Ann Hematol.* 2009;88:97–110.
12. 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.
13. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, et al. *Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and Fusarium infection.* *Cancer.* 2003;98:315–319.