

FUSARIOSIS INVASIVA: REPORTE DE TRES CASOS EN PERÚ

Julio Maquera-Afaray^{1,2,a}, Giancarlo Pérez-Lazo^{3,a}, Rómulo Rodríguez^{3,a}, Ricardo Illescas^{3,b}, Lourdes Rodríguez^{4,b}, José Hidalgo^{3,b}, Beatriz Bustamante^{5,c}, Celina Herrera^{3,d}, Alberto Díaz^{3,e}

RESUMEN

Las especies de *Fusarium* son un grupo de hongos que causan infecciones superficiales, localmente invasivas y enfermedad diseminada, que ocurren principalmente en huéspedes inmunocomprometidos, y ocasionalmente en individuos inmunocompetentes. Presentamos tres casos que ponen en manifiesto tres diferentes formas clínicas de la enfermedad por *Fusarium spp.*, que afectaron diversos tipos de pacientes (pacientes con malignidad hematológica, enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal y post-quirúrgico por patología osteoarticular), cada una con características propias que ameritan su discusión. Estos casos ponen en manifiesto diferentes formas clínicas de fusariosis invasiva causadas por especies del complejo *Fusarium solani* en pacientes con diferentes patologías y manejo terapéutico que podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. El reconocimiento clínico de la Fusariosis, no solo en pacientes oncohematológicos, junto con un diagnóstico y tratamiento oportuno contribuyen al éxito del tratamiento y a una reducción en la mortalidad.

Palabras clave. Fusariosis; *Fusarium*; Perú (fuente: DeCS BIREME).

INVASIVE FUSARIOSIS: REPORT OF THREE CASES IN PERU

ABSTRACT

Fusarium species are a group of fungi that cause superficial infections, locally invasive and disseminated disease, which occur mainly in immunocompromised hosts, and occasionally in immunocompetent individuals. We present three cases that show three different clinical forms of *Fusarium spp.* disease that affected different types of patients (patients with hematological malignancy, chronic kidney disease in peritoneal dialysis and post-surgical for osteoarticular pathology), each with its own characteristics that merit discussion. These cases show different clinical forms of invasive fusariosis caused by *Fusarium solani* complex species in patients with different pathologies and therapeutic management that could be risk factors for the development of the disease. The clinical recognition of fusariosis, not only in oncohematological patients, together with a timely diagnosis and treatment contribute to the success of the treatment and a reduction in mortality.

Keywords. Fusariosis; *Fusarium*; Perú (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las especies del género *Fusarium* son hongos filamentosos que tienen una amplia distribución en suelos, plantas y agua alrededor del mundo⁽¹⁾. En humanos, las especies de *Fusarium* puede causar un amplio espectro de infecciones fúngicas que van desde infecciones superficiales, invasivas y las diseminadas (pacientes inmunocomprometidos)^(1,2). No obstante, su incidencia parece estar en incremento principalmente en el grupo de pacientes con inmunocompromiso severo.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen del estado inmune del huésped y la puerta de entrada⁽¹⁾. Asimismo, la neutropenia prolongada y la inmunodeficiencia de células T son los principales factores de riesgo identificados para el desarrollo de la enfermedad⁽¹⁾. En estos pacientes inmunocomprometidos, el desarrollo de una infección fúngica invasiva (IFI) por *Fusarium* se asocia a una mortalidad entre 50 a 70%⁽¹⁾.

La incidencia de fusariosis es baja, la mayoría de casos se han reportado en Estados Unidos y Europa, con una

¹ Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Lima, Perú.

² Escuela de Medicina, Universidad Privada de Tacna. Tacna, Perú.

³ Hospital Nacional Guillermo Almenara. Lima, Perú.

⁴ Merck Sharp & Dohme, MSD-Perú.

⁵ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico especialista en Enfermedades Infecciosas; ^b médico especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas; ^c magíster en Medicina; ^d médica especialista en Hematología; ^e magister en Microbiología.

Recibido: 16/10/2017 Aprobado: 27/06/2018 En línea: 11/09/2018

incidencia de 1,2%, 0,2% y 0,06% en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, autólogo y leucemia aguda, respectivamente, aunque parece aumentar en Sudamérica⁽³⁾. En Brasil, la fusariosis es la segunda causa de IFI por hongos filamentosos, y la tercera en Chile^(4,5).

En el Perú, no existen reportes en la literatura sobre fusariosis invasiva. Por lo tanto, con el fin de incrementar el conocimiento y manejo oportuno de esta enfermedad, se reportan tres diferentes cuadros clínicos de fusariosis invasiva.

REPORTE DE CASOS

Los tres casos de fusariosis del presente reporte fueron atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara (tercer nivel de atención) localizado en la ciudad de Lima (Perú) entre 2013 y 2015.

CASO 1. Mujer de 19 años, natural de Puno y procedente de Lima. Ingresó por un tiempo de enfermedad de aproximadamente cuatro meses con un cuadro clínico caracterizado por astenia, hiporexia, palidez y equimosis. Se le diagnosticó una leucemia mieloide aguda mediante estudios de médula ósea por lo cual recibió quimioterapia (QT) de inducción. Inició antibióticos (ceftazidima/amikacina) al día cuatro post-QT por inestabilidad hemodinámica y neutropenia profunda. Presentó neutropenia febril persistente, requiriendo cambio a imipenem/vancomicina. Los hemocultivos, urocultivos y detección de galactomanano

fueron negativos. El día siete post-QT aparecieron lesiones dérmicas, nodulares, eritematosas múltiples, dolorosas, algunas con centro necrótico, de aproximadamente 1 cm de diámetro, en cara, tronco y extremidades (Figura 1). El día 17 post-QT se reportó un hemocultivo positivo para *Fusarium sp.* (muestra tomada el día 11 post-QT) e inició anfotericina B complejo lipídico, pero paciente falleció el mismo día.

CASO 2. Mujer de 42 años con enfermedad renal crónica terminal, secundaria a nefropatía lúpica, y en diálisis peritoneal. Antecedente de cuatro episodios de peritonitis bacteriana y cambio de catéter Tenckhoff seis meses antes del ingreso por disfunción de catéter. Ingresó por dolor abdominal (de inicio insidioso, tipo cólico a predominio epigástrico e intensidad leve) y el examen del líquido peritoneal obtuvo 3600 leucocitos/mm³ y 80% de polimorfonucleares. Se inició antibióticos (ceftazidima, amikacina y vancomicina) y salió de alta con aparente mejoría, pero por persistencia de sintomatología fue reingresada. Tres muestras de líquido peritoneal durante su hospitalización resultaron positivas para *Fusarium spp.* Se retiró el catéter Tenckhoff y se inició anfotericina B deoxicolato por tres días, y posteriormente voriconazol. La paciente respondió favorablemente y continuó tratamiento ambulatorio con voriconazol (4mg/kg cada 12 horas por vía oral).

CASO 3. Mujer de 83 años, con prótesis de cadera izquierda. Hospitalizada el día 27 post-artroplastia por dolor en cadera izquierda y dehiscencia de herida operatoria con secreción serohemática. Inició antibióticos (meropenem/vancomicina) y se realizaron tres limpiezas quirúrgicas. En



Figura 1. A y B: Se observan múltiples lesiones maculares, papulares y nodulares de diferentes tamaños en extremidad inferior y superior del caso 1. C: Se muestran algunas lesiones con centro necrótico.

la última limpieza se observó secreción blanquecina densa a nivel del cuello y cabeza de prótesis. Se tomaron muestras para cultivo. Cinco días después se aisló *Fusarium sp.* y se inició anfotericina B deoxicolato durante diez días, continuó con voriconazol vía oral por cuatro meses con evolución favorable.

IDENTIFICACIÓN MICROBIOLÓGICA

El aislamiento microbiológico e identificación inicial fueron realizados en el Servicio de Microbiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara. Luego las cepas fueron enviadas al Laboratorio de Micología clínica del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt (Universidad Peruana Cayetano Heredia) para tipificación molecular con amplificación de las regiones ITS1 e ITS2 del ADN ribosomal y comparación de las secuencias obtenidas con aquellas de las bases de datos de GenBank o de la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (*International Society for Human and Animal Mycology*). Los tres aislados fueron identificados como especies del complejo *Fusarium solani*. La susceptibilidad *in vitro* a itraconazol, voriconazol y posaconazol, según metodología del *Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI (M38-A)*, mostró una concentración inhibitoria mínima (CIM) en las tres cepas y para los tres antifúngicos de >16 µg/mL.

DISCUSIÓN

La fusariosis humana es una enfermedad fúngica emergente que ocasiona infecciones graves, de difícil manejo y alta resistencia⁽⁶⁾. La mayoría de estas infecciones son causadas por cuatro especies, dos de ellas (*Fusarium petrophilum* y *Fusarium keratoplasticum*) pertenecientes al complejo *Fusarium solani* y las otras dos a los complejos *Fusarium oxysporum* y *Fusarium dimerum*⁽⁷⁾.

Las especies del género *Fusarium* son saprófitos del suelo que se adaptan a diversos climas y se han logrado encontrar en sistemas de distribución de agua de hospitales⁽⁸⁾. Además, han sido reportadas como colonizantes de la piel normal, por lo que la presencia cutánea de *Fusarium* puede facilitar el desarrollo de infecciones de piel o tejidos profundos, como ocurrió en el tercer caso (infección de prótesis articular)⁽⁹⁾.

En casos de peritonitis por *Fusarium* se ha descrito como puerta de entrada a la cavidad peritoneal la contaminación del catéter o extensión directa. Factores que aumentan el riesgo de peritonitis fúngica son el uso previo de antibióticos por peritonitis bacteriana, perforación intestinal y terapia inmunosupresora. Clínicamente la peritonitis por *Fusarium* no se diferencia de peritonitis bacteriana⁽¹⁰⁾.

En pacientes inmunocomprometidos un hallazgo clínico importante para el diagnóstico de fusariosis invasiva es la presencia de lesiones cutáneas características, como se evidenció en el primer caso. Estas lesiones papulares y/o

nodulares con centro necrótico están en 70% de pacientes inmunosuprimidos con fusariosis invasiva y se producen en etapas tempranas de la enfermedad⁽¹¹⁾.

El diagnóstico definitivo de fusariosis es complejo y la microbiología fundamental. Los hemocultivos tienen mejor rendimiento diagnóstico (40-60%), en comparación con otras infecciones invasivas fúngicas⁽¹²⁾, considerando que se trataría de una enfermedad poco frecuente y no muy conocida en la práctica clínica. El rol de biomarcadores como galactomanano (sensibilidad 83% y especificidad 67%)⁽¹³⁾ y (1,3)-β-D-glucano (sensibilidad 100%, especificidad 90% y valor predictivo negativo 100%, incluyendo candidiasis, fusariosis, trichosporonosis y aspergilosis)⁽¹⁴⁾, en el diagnóstico de fusariosis invasiva es limitado. Por su sensibilidad, la tomografía es útil para evidenciar la presencia de nódulos o masas pulmonares y plantear la sospecha clínica⁽¹⁵⁾, pero requiere que sus resultados sean complementados con otros estudios.

La mortalidad por *Fusarium* llega hasta 70%, principalmente en pacientes inmunocomprometidos⁽¹²⁾. No existen estudios que permitan recomendar un esquema terapéutico óptimo. La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), recomienda como primera línea de tratamiento en inmunocomprometidos: voriconazol (dosis en adultos: inicial 6 mg/kg cada 12 horas por 2 dosis; mantenimiento 4 mg/kg cada 12 horas) y formulaciones lipídicas de anfotericina B (dosis 3-5mg/kg/día)⁽¹²⁾. Asimismo, se considera que el éxito del tratamiento antifúngico depende de la recuperación inmunológica, retiro de dispositivos invasivos, y limpieza quirúrgica de los focos de infección, como ocurrió en la paciente con infección protésica^(9,12). En peritonitis por *Fusarium* la extracción temprana del catéter de diálisis más que la extensión del tratamiento con antifúngicos es importante en el manejo, como se realizó en el segundo caso⁽¹⁰⁾.

Las tres cepas aisladas tuvieron concentraciones inhibitorias mínimas altas para los triazoles evaluados. La susceptibilidad antifúngica *in vitro* de *F. solani* frecuentemente muestra un perfil de resistencia pan-azólica, pero puede mostrar susceptibilidad a voriconazol y posaconazol; asimismo, la susceptibilidad a anfotericina B es intermedia y resistente a las equinocandinas y otros azoles como fluconazol e itraconazol⁽¹²⁾. Sin embargo, los dos pacientes sin inmunosupresión severa, respondieron favorablemente a voriconazol luego de terapia con anfotericina B.

Estos casos ponen de manifiesto diferentes formas clínicas de fusariosis invasiva causadas por especies del complejo *Fusarium solani* en pacientes con diferentes patologías y manejo terapéutico que podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. El reconocimiento clínico de la fusariosis, no sólo en pacientes oncohematológicos, junto con un diagnóstico y tratamiento oportuno contribuyen al éxito del tratamiento y a una reducción en la mortalidad.

Agradecimientos: A la Dra. Wendy WJ van de Sande, del Departamento de Microbiología Médica y de Enfermedades Infecciosas de Erasmus Medical Center de Rotterdam y a Msc. Edgar Neyra por el apoyo en la identificación molecular de los aislados.

Contribuciones de los autores: JMA, RI y LR han participado en la concepción del artículo. JMA, GPL, RR, BB, CH, AD recolección de datos. JMA, GPL, RI, LR, JH y BB realizaron la revisión crítica

del artículo. Todos los autores participaron en la redacción y aprobación de la versión final del artículo.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de interés: Beatriz Bustamante recibe financiamiento para investigación de MSD (Programa de Estudios de Investigadores de MSD) y regalías de UpToDate. Lourdes Rodríguez se desempeña como Medical Manager de MSD Perú desde marzo 2015. El resto de autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):695-704.
- Nucci F, Nouér SA, Capone D, Anaissie E, Nucci M. Fusariosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(5):706-714.
- Garnica M, Nucci M. Epidemiology of fusariosis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2013;7(4):301-305.
- Chakrabarti A, Singh R. The emerging epidemiology of mould infections in developing countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(6):521-526.
- Rabagliati R, Fuentes G, Guzmán AM, Orellana E, Oporto J, Aedo I, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev Chil Infect.* 2009;26(3):212-219.
- Pemán J, Salavert M. Enfermedad fúngica invasora por *Scedosporium*, *Fusarium* y *Mucor*. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31(4):242-248.
- Guarro J. Fusariosis, a complex infection caused by a high diversity of fungal species refractory to treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(12):1491-1500.
- Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, Francesconi A, Kasai M, Muller FC, 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(11):1871-1878.
- Sierra-Hoffman M, Paltiyevich-Gibson S, Carpenter JL, Hurley DL. *Fusarium* osteomyelitis: Case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(3):237-40.
- Sakle AS. *Fusarium* peritonitis in a patient on peritoneal dialysis. *Bombay Hosp J.* 2012;54(2):336-340.
- Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: Implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 2002;35(8):909-20.
- Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Muñoz P, et al. ESCMID & ECMM Joint Guidelines on Diagnosis and Management of Hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp. *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 3):27-46.
- Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):199-205.
- Tortorano AM, Esposto MC, Prigitano A, Grancini A, Ossi C, Cvanna C, et al. Cross-reactivity of *Fusarium* spp. in the *Aspergillus* galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 2012;50(3):1051-3.
- Marom EM, Holmes AM, Bruzzi JF, Truong MT, O'Sullivan PJ, Kontoyannis DP. Imaging of pulmonary fusariosis in patients with hematologic malignancies. *Am J Roentgenol.* 2008;190(6):1605-9.

Correspondencia: Julio Maquera Afaray.
 Dirección: Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Av. Agustín de la Rosa Toro 1399, San Borja, Lima, Perú.
 Teléfono: 51-1 993678531
 Correo electrónico: jmaquera@insnsb.gob.pe

Nuestros artículos se encuentran **indizados** en:

 **SciELO** *Salud Pública*

 www.scielosp.org