



CASO CLÍNICO

Fusariose disseminada em paciente com aplasia de medula☆☆☆



Danielle Ferreira Chagas *, Lucia Martins Diniz , Elton Almeida Lucas 
e Paulo Sergio Emerich Nogueira 

Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

Recebido em 8 de outubro de 2019; aceito em 15 de dezembro de 2019

Disponível na Internet em 7 de agosto de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Fusariose;
Micoses;
Neoplasias
hematológicas;
Neutropenia

Resumo Fusariose é infecção superficial ou sistêmica que ocorre principalmente em hospedeiros imunocomprometidos, sobretudo nos portadores de neoplasia hematológica. Em 70% a 75% dos casos, os pacientes apresentam manifestações cutâneas. A forma disseminada é infecção rara, de difícil suspeição diagnóstica, e mesmo com o tratamento específico a evolução costuma ser fatal. Atualmente, é considerada doença emergente e em alguns centros representa a segunda causa mais comum de micose invasiva, após a aspergilose. Descreve-se caso de paciente do sexo feminino portadora de aplasia medular idiopática e fusariose disseminada, que inicialmente pareceu se beneficiar com o uso de voriconazol e anfotericina B, mas, devido à neutropenia persistente, sua condição clínica se deteriorou com evolução fatal.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A fusariose é doença oportunista, cosmopolita, causada por fungos filamentosos, hialinos do gênero *Fusarium*, amplamente distribuído na natureza como sapróbio do solo e das plantas¹. Raramente acomete indivíduos imunocompetentes, mas, quando ocorre, a infecção geralmente permanece de maneira superficial, causa onicomiose e ceratite, relacionadas à inoculação direta^{2,3}.

Nos imunocomprometidos, sobretudo nos portadores de neoplasia hematológica, em particular a leucemia mieloide aguda, e após transplante de medula óssea, o desenvolvimento de infecção fúngica invasiva está associado à

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.12.008>

☆ Como citar este artigo: Chagas DF, Diniz LM, Lucas EA, Nogueira PSE. Disseminated fusariosis in a patient with bone marrow aplasia. An Bras Dermatol. 2020;95:609–14.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: daaani_@hotmail.com (D.F. Chagas).



Figura 1 (A) Presença de mácula eritemato-violácea no membro superior esquerdo. (B) Após uma semana, evolução da lesão para ulceração com centro necrótico e discreto eritema ao redor.

mortalidade de 70%⁴. Nas infecções disseminadas, 80% dos pacientes desenvolvem lesões de pele e pode ser a única manifestação precoce da doença^{2,5}.

A fusariose em sua forma disseminada é infecção rara, com incidência de 0,06% a 0,2% nos Estados Unidos e na Europa; em pacientes hematológicos, porém, representa complicação de alta morbimortalidade, devido ao aumento de sua incidência e tratamentos poucos efetivos^{3,6}.

O estudo relata um caso de fusariose disseminada com acometimento cutâneo em paciente imunocomprometida devido à aplasia de medula.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 29 anos, previamente hígida, internada em hospital terciário devido ao aparecimento súbito de petéquias nos membros inferiores havia dois meses, associado à febre de início recente. Na internação, foi diagnosticada com pancitopenia e neutropenia febril grave (neutrófilos abaixo de 100 células/mm³); foi iniciada antibioticoterapia de amplo espectro (meropenem e vancomicina).

Na investigação, foi feita biópsia de medula, cujo histopatológico evidenciou hipoplasia de medula das três linhagens hematopoiéticas, com apenas 5% de células. Além disso, foram solicitadas todas as sorologias, inclusive parvovírus B19; descartadas todas as hipóteses infecciosas, concluiu-se por aplasia medular de etiologia idiopática.

A paciente mantinha quadro de febre persistente apesar da antibioticoterapia, porém sem crescimento bacteriano nas hemoculturas. Devido à instabilidade hemodinâmica, a paciente foi levada para a unidade de terapia intensiva e indicou-se anfotericina B na dose de 5 mg/kg/dia, em decorrência da neutropenia febril não responsiva à antibioticoterapia.

Após o sétimo dia de internação, a paciente apresentou uma mácula eritemato-violácea, dolorosa, no membro superior esquerdo, que após uma semana evoluiu com necrose central (fig. 1). Foi feita biópsia da lesão, cujo histopatológico foi compatível com vasculite leucocitoclástica com presença de inúmeras hifas na parede dos vasos (fig. 2). Ao exame direto de material da lesão de pele, observaram-se fungos filamentosos. A cultura em meio de Sabouraud com cloranfenicol do fragmento de pele e posterior microcultivo da colônia evidenciaram o crescimento de *Fusarium spp.* (figs. 3 e 4). Após os resultados desses exames, a anfotericina B foi associada ao voriconazol e a paciente inicialmente se beneficiou dessa associação.

O exame dermatológico evidenciou ainda paroníquia no segundo e terceiro quirodáctilos esquerdos e livedo reticular exuberante em todo o membro inferior que se estendia até o abdome (fig. 5).

O exame de imagem dos seios da face revelou extenso velamento dos seios maxilares, frontais, esfenoidais e etmoidais e foi atribuído à sinusite invasiva (fig. 6). A equipe de otorrinolaringologia fez biópsia dos seios da face e exame

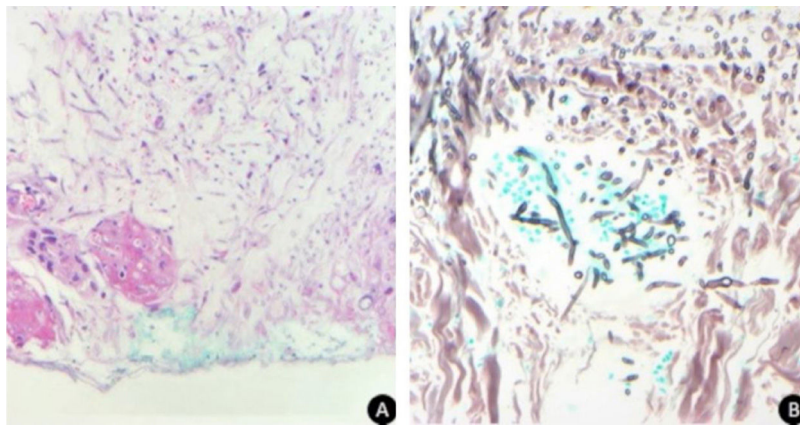


Figura 2 Exame histopatológico de lesão do membro superior esquerdo, demonstra múltiplas hifas septadas, hialinas e ramificadas com invasão angiolinfática. (A. Hematoxilina & eosina, 10×; B. Grocott, 40×).

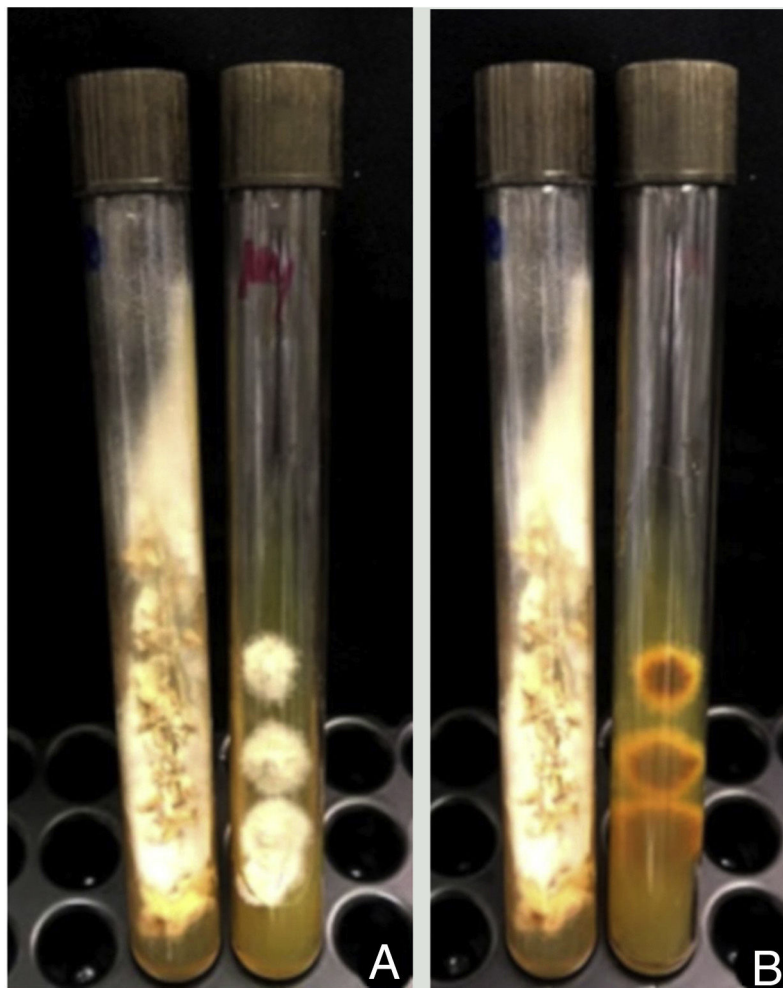


Figura 3 (A) Cultura em meio de Saboraud com cloranfenicol de fragmento de pele: observa-se colônia filamentososa pulverulenta branca; (B) reverso pigmentado de coloração lilás.

direto da cavidade nasal. O tratamento cirúrgico por meio do desbridamento não foi possível devido à trombocitopenia persistente e angioinvasão das lesões. O histopatológico e o exame direto foram compatíveis com os mesmos achados da lesão cutânea. A paciente apresentava, ainda, extenso

infiltrado pulmonar difuso bilateral condizente com pneumonia invasiva.

Durante todo o período de neutropenia, a paciente recebeu transfusões e fator estimulador de colônias granulocíticas, porém se manteve sem resposta medular. Após

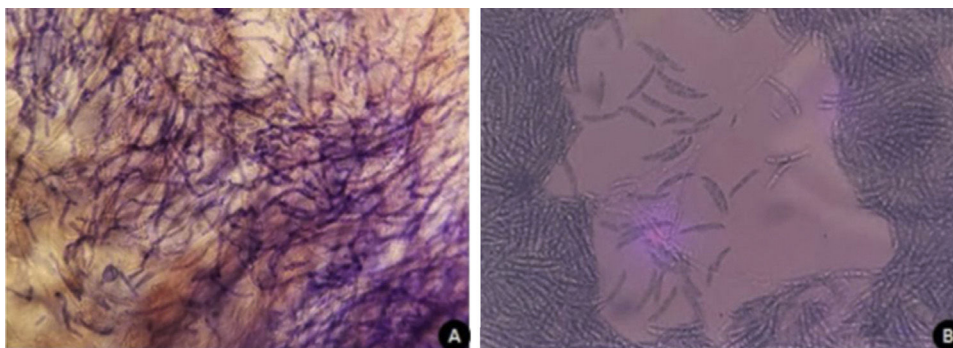


Figura 4 (A) Exame direto da lesão cutânea evidencia grande número de fungos filamentosos; (B) microcultivo da colônia corado pelo lactofenol azul algodão, com macroconídios com morfologia, característica do tipo canoa.

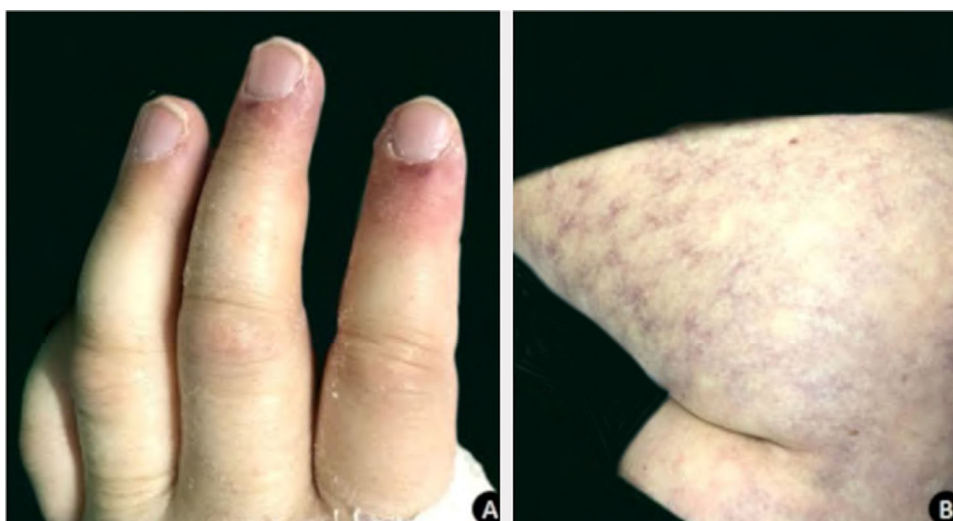


Figura 5 (A) Paroníquia no segundo e terceiro quirodáctilos esquerdos; (B) livedo reticular exuberante acometendo todo o membro inferior.

quatro semanas, evoluiu com choque séptico refratário e, apesar das medidas de suporte, veio a óbito 54 dias após a internação.

Discussão

A fusariose é a segunda infecção fúngica invasiva mais frequente em pacientes com neoplasias hematológicas e o *Fusarium solani* é a espécie mais comum, virulenta, resistente e de maior mortalidade em comparação às demais espécies, o que foi corroborado no caso apresentado⁶⁻⁸.

A infecção inicia-se pela inalação de conídios ou pelo contato direto com materiais contaminados pelos esporos^{1,2}. Os estudos descrevem que os casos disseminados geralmente são adquiridos por via inalatória com posterior disseminação para outros órgãos como rins, fígado, olhos, baço e cérebro^{1,8}. No caso relatado, as lesões cutâneas precederam a sinusite e a pneumonia, sugeriram disseminação hematogênica de foco cutâneo. A infecção é classificada como disseminada quando dois ou mais órgãos são envolvidos, como no caso relatado, no qual a paciente apresentou sinusite e pneumonia, comprovadas por exame de imagem e presença de lesões cutâneas⁴.

A forma mais comum de apresentação é febre persistente não responsiva à antibioticoterapia de amplo espectro, em paciente neutropênico, como a paciente estudada. O envolvimento cutâneo típico mostra máculas ou pápulas eritemato-violáceas dolorosas, cujo centro evolui para necrose, geralmente nas extremidades, todos os achados descritos no caso. Apresentava, ainda, ao exame dermatológico, livedo reticular em todo o membro inferior até o abdome, que ocorreu provavelmente por proliferação intravascular do fungo e levou à oclusão e à necrose da microvasculatura, embora os autores não tenham encontrado relato na literatura desse fenômeno^{5,8,9}.

O diagnóstico necessita do isolamento de *Fusarium spp*⁵. No caso relatado, foram visualizadas hifas nos histopatológicos da pele e de seios da face, confirmado pelo crescimento dos fungos na cultura de amostras coletadas nesses sítios. Nos achados histopatológicos, os fungos caracteristicamente apresentam invasão angiolinfática, observam-se hifas septadas, hialinas e ramificadas¹. A identificação na cultura é importante para auxiliar na diferenciação da fusariose em relação a outras hialo-hifomicoses. O gênero *Fusarium* é identificado na cultura pelos múltiplos macroconídios hialinos em forma de canoa^{6,7}. No entanto, a identificação de espécies requer métodos moleculares⁷.

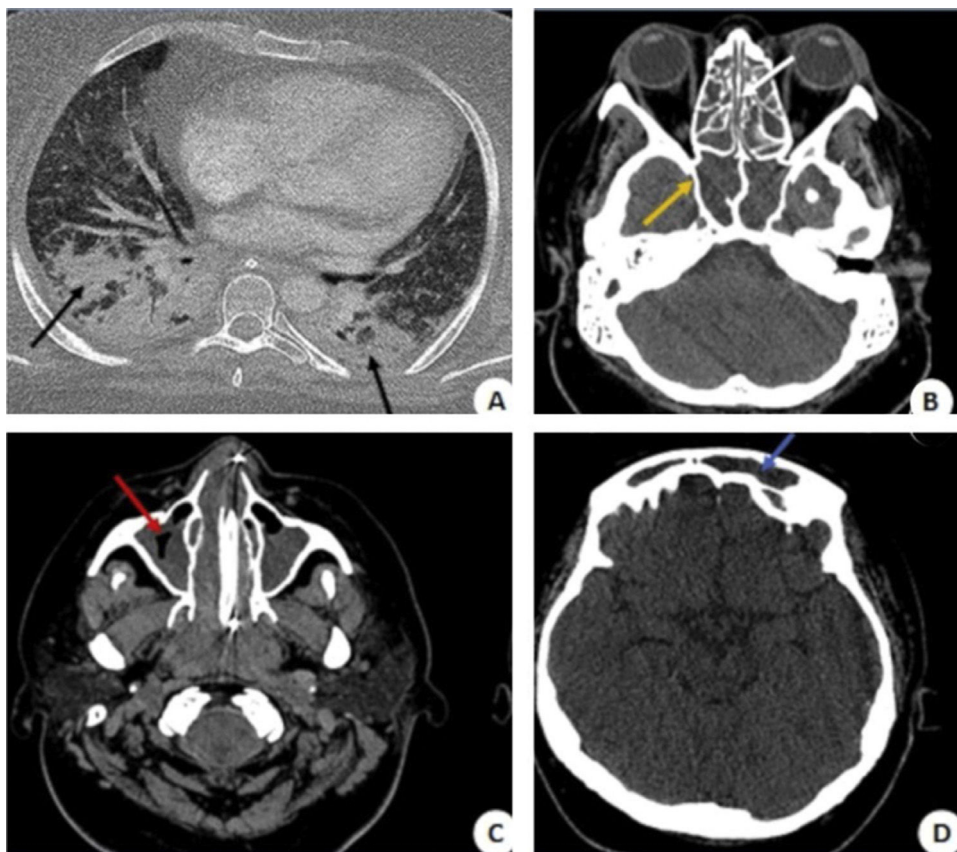


Figura 6 (A) Tomografia de tórax apresenta padrão de consolidação parenquimatosa com broncogramas aéreos de permeio, notadamente na região posterior dos campos pulmonares (setas pretas). (B, C e D) Tomografia de seios da face evidencia velamento difuso dos seios paranasais, caracterizado por material com densidade de partes moles que preenche os seios maxilares (seta vermelha), esfenoidais (seta amarela), frontais (seta azul) e as células etmoidais (seta branca).

As infecções invasivas e generalizadas respondem mal à terapia antifúngica, em parte devido à resistência medicamentosa, mas principalmente devido à ausência de resposta efetiva do hospedeiro, o que levou ao desfecho desfavorável da paciente, que se manteve com neutropenia persistente. Portanto, o tratamento é baseado nos antifúngicos sistêmicos e na reversão do estado de imunossupressão. O tratamento ideal deve ser guiado pelo teste de sensibilidade antifúngica, disponível em poucos centros, por isso a maioria dos autores recomenda terapia combinada para os casos graves, com voriconazol e anfotericina B, esquema usado na paciente^{2,8,10}.

A paciente apresentava neutropenia intensa relacionada à aplasia medular e os autores encontraram na literatura três casos de fusariose disseminada associada a essa doença hematológica, todos também com evolução fatal.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Danielle Ferreira Chagas: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação

intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Lucia Martins Diniz: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Elton Almeida Lucas: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Paulo Sergio Emerich Nogueira: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

1. Ricna D, Lengerova M, Palackova M, Hadrabova M, Kocmanova I, Weinbergerova B, et al. Disseminated fusariosis by *Fusarium proliferatum* in a patient with aplastic anaemia receiving primary posaconazole prophylaxis? case report and review of the literature. *Mycoses*. 2016;59:48–55.

2. Meriglier E, Puyade M, Cateau E, Maillard N. Nodular skin lesions revealing fusariosis in a severe aplastic anemia patient. *Presse Med.* 2015;44:574–6.
3. McCarthy WM, Katragkou A, Iosifidis E, Roilides E, Walsh JT. Recent advances in the treatment of scedosporiosis and fusariosis. *J Fungi (Basel).* 2018;4, pii-73.
4. Garnica M, da Cunha MO, Portugal R, Maiolino A, Colombo AL, Nucci M. Risk factors for invasive Fusariosis in patients with acute myeloid leukemia and in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2015;60:875–80.
5. Nucci M, Garnica M, Gloria AB, Lehugeur DS, Dias VCH, 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.* 2013;19: 745–51.
6. Stempel JM, Hammond SP, Sutton DA, Weiser LM, Marty FM. Invasive fusariosis in the voriconazole era: single-center 13-year experience. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2, ofv099. eCollection 2015 Sep.
7. Delia M, Monno R, Giannelli G, Ianora AA, Dalfino L, Pastore D, et al. Fusariosis in a patient with acute myeloid leukemia: a case report and review of the literature. *Mycopathologia.* 2016;181:457–63.
8. Mardani M, Khodashahi R, Lotfali E, Abolghasemi S, Hakemi-vala M. Disseminated fusariosis with ecthyma gangrenosum-like lesions in a refractory acute myeloid leukemia patient. *Curr Med Mycol.* 2019;5:27–31.
9. García-Ruiz JC, Olazábal I, Adán Pedroso RM, López-Soria L, Velasco-Benito V, Sánchez-Aparicio JA, et al. Disseminated fusariosis and hematologic malignancies, a still devastating association: Report of three new cases. *Rev Iberoam Micol.* 2015;32:190–6.
10. Herkert PF, Al-Hatmi AMS, de Oliveira Salgado GL, Muro MD, Pinheiro RL, Nucci M, et al. Molecular characterization and antifungal susceptibility of clinical *Fusarium* Species from Brazil. *Front Microbiol.* 2019;10:737.