

Caso Clínico

INFECÇÃO FATAL POR FUSARIUM EM CRIANÇA IMUNODEPRIMIDA

Flávia Estrela Maroja Marinho¹, Pedro Etienne Arreguy Rodrigues Silva¹, João Carlos Regazzi Avelleira², Priscila Castro Teixeira de Mattos Sillero³, Soraia Taveira Rouxinol⁴

¹Interna(o) do Internato Complementar de Dermatologia /Resident, Dermatology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

²Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia; Chefe do Serviço de Dermatologia/ Consultant Chief of Dermatology, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

³Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Especialista em Infectologia Pediátrica/ Specialist in Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases; Chefe do Centro de Tratamento Intensivo Pediátrico/Head of the Pediatric Intensive Care Centre, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

⁴Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Especialista em Hematologia Pediátrica, membro da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia/ Specialist in Pediatrics and Pediatric Hematology, Chefe do Serviço de Oncohematologia Pediátrica/Head of the Pediatric Oncohematology Department, Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO – As infecções fúngicas representam uma importante complicação em pacientes imunocomprometidos e estão associadas com alta morbidade e mortalidade. As infecções por *Fusarium* têm sido relatadas com elevada frequência e podem ser localizadas, localmente invasivas ou disseminadas, dependendo do estado imunológico do hospedeiro. Os autores relatam o caso de um menino de quatro anos de idade, com leucemia linfóide aguda, em tratamento quimioterápico, que apresentou múltiplas lesões nodulares eritematosas que evoluíram para bolhas e necrose central. As culturas de conteúdo das bolhas atestaram crescimento de *Fusarium spp.* Apesar de tratamento com complexo lipídico de anfotericina B e voriconazol endovenosos, a criança evoluiu para óbito após 10 dias do surgimento das lesões cutâneas.

PALAVRAS-CHAVE – Criança; *Fusarium*; Fusariose; Imunodeprimido, Leucemia Linfóide.

FATAL FUSARIUM INFECTION IN IMMUNOCOMPROMISED CHILD

ABSTRACT – Fungal infections represent an important complication for immunosuppressed patients and are associated with high morbidity and mortality. *Fusarium* infections have been reported with increasing frequency and can be localized, locally invasive or disseminated, depending on the immune status of the host. The authors report the case of a four year old boy, with acute lymphocytic leukemia, in chemotherapy, who presented multiple erythematous nodules that evolved into bullae and central necrosis. Cultures of bullae fluid grew *Fusarium spp.* Despite treatment with intravenous lipid formulation of amphotericin B and voriconazole, the child died 10 days after appearance of skin lesions.

KEY-WORDS – *Fusarium*; Fusariosis; Immunocompromised Host; Leukemia, Lymphoid.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Razão de publicação: Os autores apresentam o caso por sua raridade, exuberância e gravidade.

Recebido/Received – Fevereiro/February 2012; **Aceite/Accepted** – Abril/April 2012.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr.^a Flávia Estrela Maroja Marinho
Rua Alzira Brandão, nº 170, apartamento 201
Tijuca, Rio de Janeiro, Brasil
CEP: 20520-070.
E-mail: flavia_estrela@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas representam uma importante complicação em pacientes imunocomprometidos e estão associadas com alta morbidade e mortalidade. Após o *Aspergillus*, o *Fusarium* é o segundo fungo filamentoso que mais frequentemente causa infecções invasivas em pacientes imunocomprometidos¹.

O *Fusarium spp.* é fungo oportunista, saprófita encontrado no solo e patógeno de plantas e, raramente, infecta humanos imunocompetentes². Pode ser transmitido por inalação, inoculação direta ou ingestão de alimentos contaminados³. Os principais fatores de risco são neutropenia, leucemia aguda e terapia citotóxica. As manifestações cutâneas ocorrem em 60-80% dos casos e por muitas vezes são a fonte de diagnóstico. A infecção por *Fusarium* pode ser localizada, focalmente invasiva ou disseminada, dependendo do estado imunológico do indivíduo⁴.

A fusariose disseminada ocorre quase exclusivamente em pacientes neutropênicos e origina-se geralmente de sinusite, pneumonia ou infecção cutânea primária (paroníquia ou escara digital). O paciente usualmente encontra-se febril e pode apresentar mialgias⁵.

Os autores relatam o caso de uma criança de 4 anos de idade, com diagnóstico de leucemia linfóide aguda, em tratamento quimioterápico, que desenvolveu quadro de fusariose disseminada.

CASO CLÍNICO

Reportamos o caso de um menino de 4 anos de idade, com leucemia linfóide aguda, em tratamento quimioterápico (em fase de indução do protocolo Berlin-Frankfurt-Münster 2002) e internado em centro de tratamento intensivo pediátrico por neutropenia febril e descompensação hemodinâmica. Há 3 dias, houve surgimento de lesões papulonodulares eritematovioláceas na face, tronco e membros que evoluíram para bolhas com conteúdo serosanguinolento e para lesões com centro necrótico, sendo evidenciadas lesões

em diferentes estágios de evolução ao exame. (Figs. 1, 2 e 3). Havia sangramento espontâneo em algumas lesões (Fig. 4). Encontrava-se febril, taquidispnéico,



Fig. 1 - Paciente apresentando lesões papulares e nodulares em vários estágios de evolução, algumas com necrose central, em tronco.



Fig. 2 - Lesão bolhosa de conteúdo hemorrágico em membro inferior esquerdo.

Caso Clínico



Fig 3 - Lesão bolhosa acima e lesão com necrose central em membro inferior direito.



Fig 4 - Lesões em membro superior direito com necrose central e sangramento espontâneo.



Fig 5 - Cultura de secreção de bolha positiva para *Fusarium* spp.

dependente de oxigenioterapia e em anasarca (ascite, derrame pleural à direita, pequeno derrame pericárdico). Ao exame físico, apresentava murmúrio vesicular diminuído em bases, especialmente à direita em terço inferior, e abdome distendido, com hepatomegalia. Além disso, encontrava-se com anemia, neutropenia e plaquetopenia importantes, assim como com elevação de enzimas hepáticas e hipoalbuminemia. O paciente mantinha febre, apesar de antibioticoterapia de amplo espectro com meropenem, vancomicina e fluconazol endovenosos. Nossas hipóteses diagnósticas foram varicela, ectima gangrenoso e fusariose. Foram, então, iniciados empiricamente aciclovir e complexo lipídico de anfotericina B endovenosos e suspenso o fluconazol.

Pela suspeita de infecção fúngica, foram colhidos exsudatos de 3 bolhas distintas e enviados para cultura, cujo resultado foi crescimento de *Fusarium* spp. em todas as amostras (Figs. 5 e 6). A urinocultura e 3 amostras de hemocultura, colhidas em datas distintas, foram negativas.

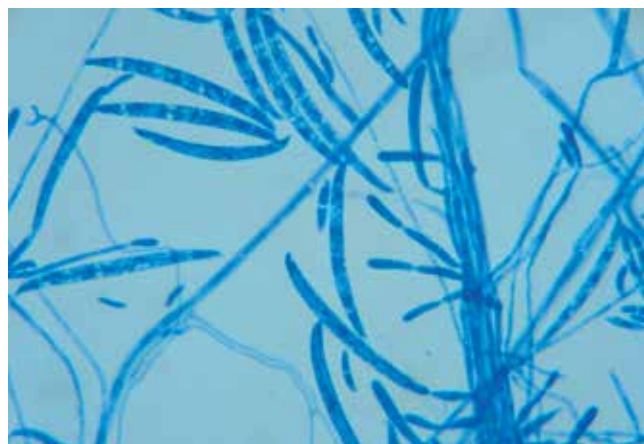


Fig 6 - Lâmina evidenciando hifas hialinas septadas de *Fusarium* spp.

Caso Clínico

Em vista do diagnóstico de fusariose disseminada, foi acrescentado ao tratamento voriconazol endovenoso e fator estimulador de colônias de granulócitos humanos (G-CSF) endovenoso devido à neutropenia mantida. Foram suspensos o meropenem e a vancomicina e iniciados linezolida e polimixina B endovenosos, por diagnóstico de pneumonia extensa à radiografia de tórax.

O paciente evoluiu com sangramento nasal e gengival espontâneos, além de insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda. O óbito ocorreu 10 dias após o aparecimento das lesões cutâneas.

DISCUSSÃO

As manifestações cutâneas da infecção por *Fusarium* variam de acordo com o estado imunológico do paciente. Em pacientes imunocompetentes, a infecção é precedida por quebra da barreira cutânea, tem envolvimento local, progressão lenta e boa resposta à terapia. Ao contrário, pacientes imunocomprometidos apresentam rápida progressão com lesões disseminadas, em vários estágios de evolução, como no nosso paciente. As lesões de pele mais frequentes em pacientes com fusariose disseminada são múltiplas pápulas ou nódulos eritematosos com ou sem necrose central. Alguns pacientes podem apresentar lesões bolhosas. Em caso de plaquetopenia associada, algumas lesões podem se tornar hemorrágicas^{1,5,6,9}.

Devido à elevada taxa de mortalidade (80%) em pacientes neutropênicos, o diagnóstico precoce é importante. O exame histopatológico não é capaz de diferenciar as hifas de *Fusarium* das hifas de *Aspergillus*, portanto o diagnóstico definitivo é estabelecido pela cultura do organismo de material biopsiado ou do sangue. A hemocultura é positiva em 70% dos pacientes^{5,7}.

Espécimes de *Fusarium* são resistentes a muitos antifúngicos, com sensibilidade equívoca *in vitro* e *in vivo* à anfotericina B. O voriconazol, triazol de segunda geração, tem se mostrado seguro, bem tolerado e eficaz *in vitro* contra *Fusarium spp*, e embora a experiência clínica seja limitada, muitos relatos de casos comprovam a eficácia do voriconazol no tratamento da fusariose. Pode ser usado também em combinação com a anfotericina B ou sua formulação lipossomal no tratamento da fusariose disseminada^{4,7,8}.

A melhora da neutropenia é determinante na resposta do paciente ao tratamento, sendo o principal fator prognóstico. Grande parte das infecções não responde ao tratamento antifúngico a menos que haja resolução da neutropenia^{4,7,9}.

Deve-se suspeitar de fusariose em pacientes imunocomprometidos com lesões dermatológicas polimórficas com ou sem necrose central e febre persistente, apesar de adequada antibioticoterapia. O diagnóstico precoce é essencial para a instituição do tratamento correto. No entanto, o sucesso terapêutico vincula-se à melhora do estado imunológico do paciente^{7,10,11}. Os autores apresentam o caso por sua raridade, exuberância e gravidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 909-20.
2. Jensen TG, Gahm-Hansen B, Arendrup M, Bruun B. *Fusarium* fungaemia in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10: 499-501.
3. Guarro J, Nucci M, Akiti T, Gené J. Mixed infection caused by two species of *Fusarium* in a human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol*. 2000; 38(9):3460-2.
4. Pincelli TPH, Brandt HRC, Motta AL, Maciel FVR, Criado PR. Fusariose em paciente imunocomprometido: sucesso terapêutico com voriconazol. *An Bras Dermatol*. 2008; 83(4): 331-4.
5. Mays SR, Bogle MA, Bodey GP. Cutaneous fungal infections in the oncology patient. *Am J Clin Dermatol*. 2006; 7(1): 31-43.
6. Yun SJ, Shin MG, Choi C, Kim HJ, Lee JB, Kim SJ, et al. Fatal disseminated angioinvasive *Fusarium falciforme* infection in a patient with acute myeloid leukaemia. *Br J Dermatol*. 2007; 157(2): 407-9.
7. Chi CC, Wang SH. Disseminated cutaneous *Fusarium moniliforme* infections in a leukemic child. *Int J Dermatol*. 2007; 46: 487-9.
8. Stanzani M, Tumietto F, Vianelli N, Baccarani M. Update on the treatment of disseminated fusariosis: focus on voriconazole. *Ther Clin Risk Mang*. 2007; 3(6): 1165-73.
9. Bodey GP, Boktour M, Mays S, Duvic M, Kontovianis D, Hachem R, et al. Skin lesions associated with *Fusarium* infection. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(5): 659-66.
10. Marcoux D, Jafarian F, Joncas V, Buteau C, Kokta V, Moghrabi A. Deep cutaneous fungal infections in immunocompromised children. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(5): 857-64.
11. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20(4): 695-704.