

Fusariose em transplante autólogo de medula óssea: relato de caso e considerações associadas

Angelo Atalla *
Abrahão Elias Hallack Neto **
Caio César Oliveira dos Santos Ribeiro ***
Lívia dos Remédios Pamplona de Oliveira **
Larissa Rodrigues Riani ****
Gustavo Mattos Teixeira Soares ****

RESUMO

Os fungos do gênero *Fusarium sp* são comumente encontrados no solo e em restos orgânicos. São reconhecidos como causa de infecção localizada envolvendo unhas, pele traumatizada ou a córnea. A infecção disseminada por *Fusarium sp* é encontrada quase que exclusivamente em imunodeprimidos, em particular em neutropênicos ou em pacientes recebendo quimioterapia ou transplante de medula óssea. Atualmente, *Fusarium sp* são considerados patógenos emergentes e, em alguns centros, já representam a terceira causa mais comum de micose invasiva, após *Candida* e *Aspergillus*. Relatamos o caso de uma paciente de 62 anos, portadora de mieloma múltiplo, que desenvolveu fusariose disseminada em seu segundo transplante autólogo de medula óssea. No vigésimo dia pós-transplante evoluiu com necessidade de suporte intensivo e veio a óbito. Fusariose, em sua forma disseminada, é uma infecção rara, de difícil suspeita diagnóstica e mesmo com o tratamento, na maioria das vezes a evolução é fatal.

Palavras-chave: Transplante de medula óssea. Infecções oportunistas. Fungemia.

1 INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas sistêmicas vêm crescentemente sendo reconhecidas como uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes neutropênicos e em uso de corticóides. Entretanto, há inúmeras dificuldades no diagnóstico e tratamento destas infecções. As manifestações clínicas são frequentemente inespecíficas e o número de agentes antifúngicos é limitado. Sendo assim, é importante identificar os pacientes de risco para tais infecções, reconhecer síndromes específicas e tratar precocemente (JAHARGIDAR; MORRISON, 2002).

Espécies de *Fusarium* têm despertado o interesse de muitos pesquisadores pelo aumento de sua incidência como causa de infecção fúngica invasiva, com alta morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos (HERBRECHT; NEUVILLE; LETSCHER-BRU, 2000; JAHARGIDAR; MORRISON, 2002). Os membros do gênero *Fusarium sp* são fungos ubíquos encontrados comumente no solo e nas plantas. Em humanos, a infecção em geral ocorre por inoculação através da superfície corporal e pode acometer a pele, unhas, córnea

e articulações. Em indivíduos imunodeprimidos pode ocorrer infecção disseminada, sendo que a maioria dos casos ocorre naqueles com malignidade hematológica e neutropenia induzida por quimioterapia. Quanto maior o período de neutropenia, maior o risco de infecção. Nas infecções disseminadas, 2/3 dos pacientes desenvolvem lesões de pele (pápulas eritematosas de crescimento rápido que podem cursar com necrose ou ulceração central) e mialgias. O trato respiratório funciona como principal porta de entrada, seguido pelas unhas.

Um dos mais importantes aspectos clínicos da fusariose talvez seja sua relativa falta de responsividade aos antifúngicos disponíveis e, por consequência, sua alta taxa de mortalidade (JAHARGIDAR; MORRISON, 2002). Apesar do crescente número de casos de fusariose relatados na literatura mundial, pouco se conhece sobre a patogênese e o manejo de infecções causadas pelo *Fusarium sp* (BOUTATI; ANAISSIE, 1997; FLEMING; WALSH; ANAISSIE, 2002).

* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica – Juiz de Fora, MG. E-mail: angeloatalla@yahoo.com

** Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica – Juiz de Fora, MG.

*** Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica – Belo Horizonte, MG.

**** Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina – Juiz de Fora, MG.

2 RELATO DE CASO

MMIS, 62 anos, sexo feminino, branca, com diagnóstico de mieloma múltiplo em outubro de 2005, interna para realização de novo transplante de medula óssea. Primeiro transplante realizado em setembro de 2006. História prévia de HAS (em uso de hidroclorotiazida 25mg/dia e metoprolol 50mg/dia) e hipotireoidismo (em uso de levotiroxina 25mcg/dia). O exame físico apresentava como únicas alterações a presença de sopro sistólico +/4+ audível em foco pulmonar e pressão arterial de 150 x 90 mmHg.

Iniciou a primeira dose de melfalan no segundo dia de internação e no quinto dia recebeu infusão de células tronco hematopoiéticas, apresentando náuseas, dispnéia, rubor cutâneo facial e taquicardia durante o procedimento, que foi reiniciado e concluído sem intercorrências após a melhora do quadro. Evoluiu no quarto dia pós-transplante com diarreia sem dor abdominal ou febre associada, com cerca de sete evacuações diárias de fezes pastosas em pequena quantidade. Houve melhora do quadro de diarreia após dois dias, porém desenvolveu celulite em hemiface direita, sendo colhidas hemoculturas e iniciado tratamento com cefepime e vancomicina. Na hemocultura houve crescimento de *S. aureus* sensível a oxacilina. Manteve-se estável hemodinamicamente, porém iniciou febre de 39°C. Após cinco dias de antibioticoterapia já apresentava melhora importante do quadro de celulite, embora mantivesse picos febris diários.

No décimo dia pós-transplante a paciente ainda mantinha-se sem qualquer resposta medular, com leucometria global de 5 céls/mm³, hemoglobina de 8,23 g/dl e plaquetas de 15400 céls/mm³. Nesse mesmo dia iniciou candidíase oral e paroníquia em primeiro pododáctilo esquerdo, que se apresentava com onicomicose. No décimo primeiro dia foi iniciado tratamento com anfotericina B não-lipossomal na dose de 0,5 mg/kg/dia para o quadro de candidíase oral.

Decorridos doze dias do transplante, a paciente ainda encontrava-se severamente imunossuprimida, com leucometria global de 5 céls/mm³ e mantendo picos febris, iniciando dispnéia e esforço respiratório, acompanhados de crepitações em bases bilateralmente. Queixava-se ainda de mialgia generalizada, com dor mais intensa em membros inferiores. Submetida a radiografia do tórax em AP que mostrava aumento da área cardíaca e sinais de congestão pulmonar. Ecocardiograma normal. Iniciado ácido fusídico para tratamento da paroníquia.

No décimo quarto dia pós-transplante houve o aparecimento de pápulas eritematosas com centro necrótico em perna esquerda e coxas direita e esquerda. Foi então suspenso cefepime e iniciado meropenem e metronidazol (visando ampliar cobertura para *Pseu-*

domonas e anaeróbios), sendo mantidas vancomicina e anfotericina B. Após dois dias houve disseminação das lesões papulares por todo o corpo e a paciente mantinha queixa de mialgia e fadiga intensas. Foi então colhida secreção de duas lesões cutâneas e enviado material para cultura.

No décimo sétimo dia pós-transplante apresentava-se com dor intensa nas lesões papulares, dispnéia ao repouso e taquicardia. Radiografia do tórax com opacidades alveolares em 2/3 inferiores dos campos pleuropulmonares. Evoluiu com grande esforço respiratório, sendo iniciada polimixina B, realizada transferência para CII e iniciada ventilação mecânica não-invasiva. Manteve gravidade do quadro, evoluindo no vigésimo dia pós-transplante com ventilação mecânica invasiva e choque refratário a reposição volêmica, necessitando de drogas vasoativas. Apesar das medidas de suporte, a paciente veio a óbito. Após três dias do óbito a cultura de material obtido de lesão cutânea evidenciou *Fusarium sp.*

3 DISCUSSÃO

Apesar de há muito tempo reconhecido como causa de infecção localizada envolvendo unhas, pele traumatizada ou a córnea (por uso de lentes de contato, por exemplo), infecção profunda ou disseminada por *Fusarium sp* não foi descrita até meados do século XX (GROLL; WALSH, 2003). Entre as infecções fúngicas, a aspergilose é a mais comum (incidência de 1-9% e mortalidade de 55-92%) nos diferentes tipos de transplantados (SILVA, 2010).

A real incidência da fusariose não é conhecida, pois o diagnóstico acurado de infecções por fungos filamentosos é difícil (PATTERSON; BARTON; SHEHAB, 1996). Atualmente, *Fusarium sp* são considerados patógenos emergentes e, em alguns centros, já representam a terceira causa mais comum de micose invasiva, após *Candida* e *Aspergillus* (HERBRECHT; NEUVILLE; LETSCHER-BRU, 2000). Um aumento da incidência de fusariose é esperado nos próximos anos (PATTERSON; BARTON; SHEHAB, 1996).

Os fungos do gênero *Fusarium sp* são comumente encontrados no solo e em restos orgânicos. Habitualmente, é considerado fitopatógeno, acometendo as raízes das plantas.

O crescimento das espécies clínicas geralmente ocorre em laboratório em três a cinco dias. Seus aspectos após o crescimento são semelhantes ao *Aspergillus sp*. As espécies que podem ser causadoras de doenças em humanos são: *F. oxysporum*, *F. solani*, *F. moniliformie* e *F. proliferatum* (RICHARDSON; WARNOCK, 1997).

Podem ser recuperados da flora normal de indivíduos saudáveis, e a presença de altos níveis de

anticorpos contra os polissacarídeos extracelulares fúngicos indicam contato frequente com os humanos (MARTINO et al., 1994).

A infecção disseminada por *Fusarium sp* é encontrada quase que exclusivamente em pacientes imunodeprimidos, em particular em neutropênicos ou em pacientes recebendo quimioterapia ou transplante de medula óssea (SEGAL; BOW; MENICHETTI, 2002). Os principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de tal infecção são: a presença de doença hematológica maligna, neutropenia induzida por quimioterapia, presença de cateteres concomitantes, uso de antibioticoterapia de amplo espectro, profilaxia com antifúngicos (como, por exemplo, fluconazol e anfotericina B para prevenir infecções por *Candida*) e doença de base associada (PATTERSON; BARTON; SHEHAB, 1996).

É importante ressaltar que quadros profundos ou prolongados de neutropenia aumentam o risco de infecção (MARTINO et al., 1994). Nossa paciente tinha como fatores de risco a neutropenia prolongada e profunda devido ao transplante de medula óssea, uso de antibioticoterapia de amplo espectro e uso de antifúngicos para tratamento de *Candida*. Embora ocorra influência de tais fatores como risco para o desenvolvimento da infecção, há relatos de infecção disseminada por *Fusarium sp* em queimados e como causa de osteomielite em indivíduos imunocompetentes (HOSPENTHAL; BENNETT, 2000).

Temos como possíveis portas de entrada para *Fusarium*: pele e anexos (33% dos casos), trato respiratório (30%), trato digestivo, cateter venoso central e desconhecida (37%). No caso descrito, identificou-se como porta de entrada onicomicose em primeiro pododáctilo esquerdo.

A apresentação clínica do quadro de fusariose é inespecífica. Febre (93%), lesões cutâneas (67%) e infiltrados pulmonares (47%) são as manifestações clínicas mais encontradas (NUCCI et al., 2001). Na análise microbiológica, ramificações dicotômicas são comuns, tornando *Fusarium sp* indistinguíveis de *Aspergillus sp* quando vistos no tecido. Em neutropênicos, o diagnóstico é ainda mais dificultado, sobretudo no início do quadro, já que esses pacientes têm a resposta inflamatória suprimida (GAGLANI et al., 1996).

A forma mais comum de apresentação é a febre persistente irresponsiva à antibioticoterapia de amplo espectro, em paciente neutropênico, sendo também frequentes mialgia severa e rebaixamento do nível de consciência. As lesões de pele se caracterizam por máculas ou pápulas eritematosas dolorosas, que evoluem para úlceras necróticas (ectima gangrenoso), mais comuns nas extremidades, e geralmente se desenvolvem nos primeiros dias da febre. Pode haver

infarto ou hemorragia pulmonar, apresentando-se como hemoptise e dor pleurítica, com imagens de infiltrados inespecíficos e lesões nodulares ou cavitações. Outras manifestações clínicas incluem sinusite, enterocolite, ceratite, infecção de cavidade oral. Infecção disseminada pode envolver coração, fígado, rins, baço, cérebro. No caso relatado, a paciente apresentou febre diária, mialgia, lesões cutâneas compatíveis, evoluindo com piora pulmonar progressiva, havendo opacidades alveolares bilaterais, sugerindo, portanto, disseminação da infecção (NUCCI et al., 2004).

O diagnóstico diferencial inclui aspergilose invasiva e outras infecções por fungos filamentosos oportunistas. Apesar da *Candida*, *Aspergillus* e *Rhizopus sp* serem capazes de causar lesões de pele semelhantes em infecções disseminadas, a fusariose é a causa mais comum deste tipo de apresentação (STURM; GRAVE; KWEE, 1989). Histologicamente e clinicamente a fusariose se assemelha bastante à aspergilose invasiva, sendo que as lesões de pele ocorrem em maior frequência na fusariose (70%) que na aspergilose (5%). As lesões pulmonares também são semelhantes entre as duas patologias, com nódulos ou cavitações (RICHARDSON; WARNOCK, 1997).

Além disso, é muito importante o diagnóstico diferencial com ectima gangrenosa, lesões de pele com as mesmas características daquelas da fusariose e que estão relacionadas à bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* e em menor frequência por *Escherichia coli* (HERBRECHT; NEUVILLE; LETSCHER-BRU, 2000). No caso relatado, a paciente foi tratada com essa suspeita diagnóstica e o esquema de antibióticos foi modificado na tentativa de aumentar a cobertura contra esses patógenos.

A anfotericina B permanece como primeira linha de tratamento nas infecções disseminadas por *Fusarium*, porém na maioria dos casos parece incapaz de influenciar a evolução fatal da doença. Anfotericina lipossomal (5mg/kg/dia) é preferível à convencional (1-1,5 mg/kg/dia), pois permite o uso de doses mais elevadas com menor toxicidade. A associação de fatores estimuladores de colônia pode resultar em uma evolução mais favorável ao paciente, já que pode haver até resolução do quadro quando há recuperação da medula óssea, porém sem impacto na diminuição da mortalidade. O itraconazol é suficiente para tratamento de infecção localizada em imunocompetentes. Debridamento cirúrgico, excisão de tecido com infecção invasiva localizada e retirada de cateteres ajudam a limitar a infecção. No caso descrito, as doses utilizadas de anfotericina foram inferiores às recomendadas para fusariose, devido à dificuldade diagnóstica, sendo que a neutropenia mantida contribuiu ainda para a evolução fatal. Além disso, anfotericina B lipossomal

não é disponível na maioria dos hospitais brasileiros, devido ao seu custo elevado.

O prognóstico é reservado, com letalidade elevada (acima de 70%), apesar dos antifúngicos, sendo influenciado negativamente por idade avançada, uso de corticóides, menos de 100 neutrófilos/mm³, ausência de recuperação medular, múltiplas localizações pulmonares da infecção, dose acumulada de anfotericina menor que 25mg/kg. O fator mais importante que contribui para o sucesso do tratamento é a recuperação da neutropenia.

4 CONCLUSÃO

A fusariose é afecção grave em pacientes imunocomprometidos, sobretudo naqueles portadores de neoplasias hematológicas. A mortalidade é alta e as opções terapêuticas são limitadas, devido tanto às condições de imunidade do doente quanto à relativa

resistência do fungo aos antifúngicos empregados rotineiramente.

Em virtude do mau prognóstico e da falta de drogas antimicóticas eficientes, a detecção precoce da infecção e a resolução da neutropenia são essenciais. Em paciente gravemente imunocomprometido com febre persistente, apesar de antibioticoterapia adequada, ou se houver crescimento de fungo em hemoculturas, deve ser aventada a possibilidade de infecção por *Fusarium*. Ao diagnóstico, faz-se então necessária a administração de fatores de crescimento de células hematopoiéticas e a remoção, sempre que possível, de qualquer foco primário suspeito de infecção, como unhas infectadas e acessos venosos periféricos ou centrais.

Fusariose, em sua forma disseminada, é uma infecção rara, de difícil suspeita diagnóstica e mesmo com o tratamento, na maioria das vezes a evolução é fatal.

Fusariosis after autologous bone marrow transplantation: case report and associated conditions

ABSTRACT

Fungi from the *Fusarium* sp genus, commonly found in the soil and organic residues, are recognized as causal agents of localized infection affecting the nails, injured skin and cornea. *Fusarium* sp disseminated infection is almost exclusively found in immunosuppressed patients, chiefly those rendered neutropenic or undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Fusarium* sp organisms are now considered emergent pathogens, already being the third most common invasive mycosis, after *Candida* and *Aspergillus*, in some centers. We report the case of a 62-year-old woman with multiple myeloma, who developed disseminated fusariosis after her second autologous bone marrow transplantation. On the twentieth day after the transplantation she needed intensive care and died. Disseminated fusariosis is a rare infection, difficult to be suspected in the differential diagnosis, and mostly having a fatal course.

Keywords: Bone Marrow Transplantation. Opportunistic Infections. Fungemia.

REFERÊNCIAS

BOUTATI, E. I.; ANAISSIE, E. J. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years experience at a cancer center and implication for management. **Blood**, Washington, D.C., v. 90, p. 999-1008, 1997.

FLEMING, R. V.; WALSH, T. J.; ANAISSIE, E. J. Emerging and less common fungal pathogens. **Infectious Disease Clinics of North America**, Maryland Heights, v. 16, p. 110-115, 2002.

GAGLANI, M. J. et al. Infections complicating lawn mower injuries in children. **Pediatrics Infectious Disease Journal**, Dallas, v. 15, p. 452-455, 1996.

GROLL, A. H.; WALSH, T. J. Invasive fungal infections in the neutropenic cancer patient. **Journal of Hematology & Oncology**, London, v. 6, p. 18-26, 2003.

HERBRECHT, R.; NEUVILLE, S.; LETSCHER-BRU, V. Fungal infections in patients with neutropenia: challenges in prophylaxis and treatment. **Drugs Aging**, Boston, v. 17, p. 339-351, 2000.

HOSPENTHAL, D. R.; BENNETT, J. E. Miscellaneous fungi and *Prototheca*. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (Ed.). **Principles and practice of infectious diseases**. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 2774-2776.

JAHARGIDAR, B. N.; MORRISON, B. A. Emerging fungal pathogens in patients with hematologic malignancies and marrow/stem cell transplant recipients. **Seminars in Respiratory Infections**, London, v. 17, p. 113-120, 2002.

MARTINO, P. et al. Clinical patterns of fusarium infections in immunocompromised patients. **Journal of Infection**, New York, v. 28, p. 7-15, 1994.

- MEUNIER, F. Current clinical issues on mycoses in neutropenic patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Birmingham, v. 6, p. 135-140, 1996.
- NUCCI, M. et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 38, p. 1237-1242, 2004.
- NUCCI, M. et al. Estudo epidemiológico multicêntrico de infecção por Fusarium sp em pacientes com leucemia e transplante de medula óssea. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 23, p. 172-172, 2001.
- PATTERSON, T. S.; BARTON, L. L.; SHEHAB, Z. M. Amphotericin B lipid complex treatment of a leukemic child with disseminated fusarium solani infection. **Clinical Pediatrics**, Philadelphia, v. 35, p. 257-260, 1996.
- RICHARDSON, M. D.; WARNOCK, D. W. **Fungal infections: diagnosis and management**. 2nd ed. London: Blackwell Science, 1997.
- SEGAL, B. H.; BOW, E. J.; MENICHETTI, F. Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. **Infectious Diseases Clinics of North America**, Maryland Heights, v. 16, p. 38-43, 2002.
- SILVA, R. F. Infecções fúngicas em imunocomprometidos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 36, p. 142-147, 2010.
- STURM, A. W.; GRAVE, W.; KWEE, W. S. Disseminate fusarium oxysporum infection in patient with heatstroke. **Lancet**, London, v. 1, p. 968-975, 1989.

Enviado em 22/3/2010

Aprovado em 3/6/2010