CASO CLINICO

Fungemia asociada a colonización de catéter venoso permanente por *Fusarium oxysporum* en un paciente pediátrico con cáncer

ERNESTO PAYA G.¹, MARCELA ZUBIETA A.², TM M. CRISTINA DIAZ J.³ y
EDUARDO PIONTELLI L.^{4,5}

FUSARIUM OXYSPORUM FUNGEMIA RELATED TO CENTRAL VENOUS CATHETER IN A CHILDREN WITH CANCER

*We report a case of colonization and fungemia due to the opportunistic mold **Fusarium oxysporum** in a 4-year-old children with periferic abdominal neuroectodermic cancer and central venous catheter (Porth-a-Cath). The patient presented with a short-term febrile neutropenia and absence of clinical findings. Central quantitative blood cultures and semiquantitative culture of the tip were positive for **Fusarium oxysporum**. We think that early recovering of neutropenia and catheter removal contributed to the patient's good response despite no administration of antifungal therapy. Twenty months after, the children has not presented new episodes related to fungal infection.*

Key words: Catheter-related infection, Fungemia, **Fusarium oxysporum**, Cancer.

INTRODUCCION

Los hongos filamentosos son causa de graves cuadros diseminados en pacientes inmunosuprimidos, especialmente en los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva. Algunos géneros de hongos tales como *Aspergillus sp*, y *Mucor sp*, han sido reconocidos como patógenos en pacientes oncológicos;¹ sin embargo, en la medida que la sobrevivencia de los pacientes pediátricos con cáncer aumenta, los

protocolos de quimioterapia producen cuadros de neutropenia más prolongados y severos y el manejo de las infecciones bacterianas es más eficaz, nuevos agentes oportunistas son productores de cuadros infecciosos en estos pacientes. Entre estos agentes, los hongos del género *Fusarium* son capaces de producir cuadros diseminados especialmente en pacientes portadores de catéteres centrales debido posiblemente a la capacidad de adherirse a estos dispositivos.^{2, 3} Ciertas especies cosmopolitas

Hospital Dr. Exequiel González Cortés:

¹ Laboratorio de Microbiología, y ² Servicio de Pediatría.

³ Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Instituto de Ciencias Biomédicas, Programa de Microbiología.

⁴ Universidad de Valparaíso, Facultad de Medicina.

⁵ Cirujano dentista.

pertenecientes al género *Fusarium*, en especial *F. oxysporum*, *F. verticillioides* y *F. solani*, se encuentran frecuentemente en suelos naturales o cultivados, así como en la rizosfera y rizoplasma de muchas plantas.⁴ Varios integrantes del género son responsables de severas enfermedades en cultivos vegetales y en particular, las formas especiales de *F. oxysporum* son capaces de causar graves cuadros patológicos en más de 100 especies de plantas.⁵

Presentamos un caso de colonización de catéter y fungemia demostradas mediante cultivo semi-cuantitativo de Maki⁶ y hemocultivos cuantitativos respectivamente, causadas por *Fusarium oxysporum* en un paciente pediátrico con cáncer, portador de catéter venoso central permanente.

CASO CLINICO

Paciente de cuatro años de edad, sexo masculino, portador de un tumor neuroectodérmico periférico abdominal diagnosticado a los tres años siete meses de edad y parcialmente resecado. Para iniciar quimioterapia con protocolo para sarcoma de Ewing (Saint- Jude 1992) se le insertó un catéter venoso permanente Portha-Cath. Siete días después de completar un *block* de quimioterapia presentó fiebre de 38,5°C durante algunas horas, por lo cual consultó en la unidad de emergencia del hospital siendo internado. El examen físico realizado al ingreso no demostró foco infeccioso clínico y el aspecto del niño era bueno, sin signos de inestabilidad hemodinámica. El hemograma de ingreso mostraba un recuento de neutrófilos de 399/ mm³, hematocrito de 25%, y velocidad de eritrosedimentación de 60 mm/h. La PCR de ingreso fue de 34 mg/l. Se indicó tratamiento con cloxacilina + amikacina + cefotaxima, además de factor estimulante de colonias (filgrastim). La evolución fue rápidamente favorable, volviéndose afebril a las veinticuatro horas. Los estudios de imágenes, cultivos y bioquímicos hasta ese momento resultaron normales o negativos. La PCR descendió a 24 mg/l al segundo día y luego a 6 mg/l al tercer día; el recuento de neutrófilos subió a 2.200/ mm³. El episodio fue calificado como posiblemente viral por lo cual se decidió su alta con tratamiento y control ambulatorio. Cuatro días

después del alta, al séptimo día de incubación, se observó desarrollo de un hongo filamentoso en los hemocultivos centrales tanto cualitativos en medio líquido (dos) como cuantitativos con recuento en placa (dos) (Figura 1). El hongo presentó un desarrollo abundante, con incontables UFC en las placas y con morfología macroscópica y microscópica distinta a los géneros *Mucor* o *Aspergillus*. El paciente fue ingresado para estudio y retiro del dispositivo. En este segundo ingreso el niño continuaba asintomático pese a lo cual se procedió a retirar el dispositivo cultivando mediante la técnica semicuantitativa de Maki tres segmentos del catéter, en su inicio, parte media y extremo distal. El recuento resultó positivo con incontables UFC en el extremo distal (Figura 2). El hongo fue identificado como *Fusarium oxysporum* en el Laboratorio de Micología de la Universidad de Valparaíso por uno de los autores (EPL), en breve, por sus características de esporulación en medio de *cornmeal agar* y agar de Czapek donde se apreciaron microconidios de paredes delgadas, curvos y más anchos en el centro, además de microconidios únicos en filídes cortas y ramificadas (Figura 3).

Con el objeto de descartar focos micóticos diseminados, el niño fue estudiado mediante radiografías de tórax y cavidades paranasales, TAC de abdomen y ecocardiografía los que resultaron normales, por lo que se decidió su alta y control ambulatorio.

Después del episodio el paciente recibió nue-

Figura 1. Hemocultivo cuantitativo central, en placa de agar sangre, mostrando incontables unidades formadoras de colonias de *Fusarium oxysporum*.

Figura 2. Cultivo mediante técnica semicuantitativa de Maki del extremo del catéter, mostrando colonias de *Fusarium oxysporum*.

vos ciclos de quimioterapia, sin evidencias de infección micótica. Actualmente el paciente se encuentra bien, luego de terminar la quimioterapia. La última TAC abdominal fue normal, con regresión completa de la masa tumoral.

DISCUSION

La infección diseminada por hongos es una complicación infecciosa frecuente y de mal pronóstico en los pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica. La candidiasis diseminada y las infecciones por hongos filamentosos oportunistas de los géneros *Mucor* y *Aspergillus* son las que comprometen con mayor frecuencia a estos pacientes. Sin embargo, cada vez más se observan cuadros producidos por otras especies de hongos filamentosos oportunistas.⁷ *F. oxysporum* es un hongo filamentoso que se encuentra ampliamente diseminado en el ambiente en forma saprófita. En condiciones normales se asocia muy infrecuentemente con enfermedad en huéspedes sanos produciendo lesiones corneales y endoftalmitis, en asociación con traumatismos oculares;⁸ esto lo diferencia de otros hongos filamentosos llamados patógenos, tales como *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* etc., los que pueden producir enfermedad en huéspedes inmunocompetentes.

La *fusariosis diseminada* es una entidad clínica descrita cada vez con mayor frecuencia, a partir de 1970, en pacientes portadores de

neoplasias malignas. Las leucemias mieloides o linfoides en etapa de tratamiento intensivo y el trasplante de médula ósea, ambos asociados a neutropenia profunda, son las condiciones basales más frecuentes. Casi todos los pacientes desarrollan un cuadro febril refractario al tratamiento con antimicrobianos, incluido el uso de anfotericina B. En la mitad de los casos es posible documentar la fungemia mediante hemocultivos; la mayoría de los pacientes desarrollan lesiones cutáneas consistentes en máculas y pápulas con centro necrótico. Estas lesiones pueden ser la clave del diagnóstico, deben ser buscadas activamente y sometidas a biopsia. Otros órganos involucrados son, en orden decreciente: pulmones, tráquea, cavidad oral, senos paranasales, riñones, tracto gastrointestinal y endocardio; menos frecuentemente están comprometidos hígado, bazo, cerebro, órbita, músculo, articulaciones y tejido celular subcutáneo. La letalidad asciende al 65%.¹⁵

F. oxysporum se caracteriza por presentar colonias de crecimiento rápido (5 a 8 cm en diez días) de color blanco, salmón rosado a violeta; microconidios abundantes, a veces únicos, hialinos, generalmente sin septos, agrupados en falsas cabezas sobre monofiálides cortas y sin mesoconidios. Presenta macroconidios escasos, septados, hialinos, fusiformes, moderadamente curvados, aguzados en su ápice y con una visible célula pie en su base (Figura 3). Clamidoconidios redondos siempre presentes, terminales, intercalares en las hifas pero a menudo en los conidios, solitarios o en pares, ocasionalmente en racimos o en cadenas.⁹ El taxa presenta cierta variación morfológica en cultivos, una situación común en muchas especies del género y que dificulta la separación de especies similares; sin embargo, la producción de microconidios en falsas cabezas sobre monofiálides y los clamidoconidios son microcaracteres bastante estables en los cultivos aconsejados para su estudio.^{9, 10, 11} La diversidad genética observada en las cepas de *F. oxysporum* hace pensar que esta especie es una unidad taxonómica amplia y diversa y se considera más bien como un *complex* de especies integrado por lo menos por cinco taxa filogenéticamente diversos.¹² Este hongo es re-

Figura 3. Microscopía de *Fusarium oxysporum* mostrando característicos macroconidios falcados y microconidios en el extremo de filídes cortas.

sistente *in vitro* a anfotericina B, 5-fluocitocina e imidazoles.¹⁵

La fungemia por *Fusarium sp* es la más frecuente de las producidas por hongos filamentosos oportunistas en pacientes inmunosuprimidos;² sin embargo, no se han publicado casos en nuestro país hasta ahora. La presencia de catéter central es un factor asociado, debido posiblemente a la capacidad de adherencia de este hongo al material plástico.²⁻³

En el período de presentación del caso se estaba construyendo una ampliación en el hospital y coincidió con la aparición de casos de aspergilosis en otros pacientes oncológicos. Si bien no podemos demostrarlo, es posible que el origen de la colonización fueron conidios presentes en el polvo en suspensión.

En la literatura se reportan casos más severos que el nuestro, caracterizados por un cuadro febril acompañado de lesiones cutáneas (66%).⁸ En el caso presentado, el niño desarrolló un cuadro de neutropenia febril con buen estado general, con parámetros compatibles con infección viral y sin foco clínico. La rápida resolución de la neutropenia, en 24 horas – posiblemente gracias al uso de factor estimulador de colonias– permitió, a nuestro juicio, que la fungemia se resolviera en forma

espontánea en este paciente. Esto viene a confirmar que el mejor pronóstico de las infecciones micóticas depende fundamentalmente de la recuperación del recuento absoluto de neutrófilos más que de los fármacos antifúngicos administrados. En las series publicadas, la letalidad no varió sustancialmente entre los pacientes tratados con anfotericina B, los tratados con 5-fluocitocina, con ambos antifúngicos o con ninguno.¹⁵ Este paciente se encontraba absolutamente asintomático al momento de proceder a retirar el catéter, el que estaba profusamente colonizado de acuerdo al ha-

llazgo en el cultivo mediante la técnica de Maki. Es posible que muchos pacientes presenten colonización del extremo del catéter por hongos oportunistas durante un tiempo prolongado sin manifestar síntomas hasta que se produce la neutropenia. El paciente fue rigurosamente estudiado para descartar focos de infección micótica y se decidió no iniciar tratamiento antifúngico sistémico, ya que la experiencia con anfotericina B en estos casos es insatisfactoria y no se dispone de un tratamiento adecuado.¹³ La literatura informa de casos de buena respuesta a nuevos triazoles pero siempre que se resuelva la neutropenia.^{13, 14} Es conveniente enfatizar que la conducta expectante aplicada en este caso en particular se basó en su buena condición clínica y la negatividad de la exploración imagenológica pues en el supuesto que el paciente hubiese presentado elementos de infección diseminada es indicado, pese a todo, iniciar tratamiento con anfotericina B alcanzando rápidamente dosis de 1,25 mg/kg/día y administrar durante 4 a 6 semanas. El paciente fue sometido, luego de la remoción del catéter, a nuevos ciclos de quimioterapia durante un año, sin presentar nuevas infecciones fúngicas.

El diagnóstico de fungemia relacionada a catéter quedó demostrada en este caso, por el

aislamiento del hongo de los hemocultivos centrales con recuento de innumerables UFC en el estudio cuantitativo y de innumerables UFC según la técnica de Maki, elementos suficientes como para descartar una contaminación, situación a veces muy difícil de determinar al aislar hongos ubicuos en muestras clínicas.

A la luz de este caso y de la experiencia de distintos centros hospitalarios relativa a la infección por hongos oportunistas en pacientes con cáncer, insistimos en la necesidad de profundizar el conocimiento y perfeccionar las técnicas de estudio de la micología médica en nuestro medio.

RESUMEN

Presentamos un caso de colonización de catéter venoso central de tipo Porth-a-cath y fungemia por el hongo filamentoso oportunista *Fusarium oxysporum*, en un paciente de cuatro años portador de un tumor neuroectodérmico periférico abdominal. El cuadro consistió en un episodio de neutropenia febril de corta duración, sin foco clínico, con hallazgo de *Fusarium oxysporum* en hemocultivos centrales cuantitativos y cultivo mediante técnica de Maki del extremo distal del dispositivo. La rápida recuperación de la neutropenia y el retiro del dispositivo permitieron a nuestro juicio la regresión del cuadro, a pesar de no usar antifúngicos por vía general. El paciente no ha presentado nuevos episodios atribuibles a micosis hasta 20 meses después del episodio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- PIZZO P, RUBIN M, FREIFELD A et al. The child with cancer and infection. Non bacterial infections. J Pediatr 1991; 119: 845-56.
- 2.- RAAD Y, HACHEM R. Treatment of central venous catheter-related fungemia due to *Fusarium oxysporum*. CID 1995; 20: 709-11.
- 3.- SCHELL A W. New aspects of emerging fungal pathogens. A multifaceted challenge. Clin Lab Med 1995; 15: 365-87.
- 4.- HENNEQUIN C, LAVARDE J, POIROT L et al. Invasive *Fusarium* infection: a retrospective survey of 31 cases. J Med Vet Mycol 1997; 35: 107-14.
- 5.- ARMSTRONG G N, ARMSTRONG J K. *Formae speciales* and races of *Fusarium oxysporum* causing wet diseases. In Nelson P E, Tousson T A, Cook R J. eds. *Fusarium* diseases, Biology and Taxonomy. Pennsylvania University Press, Pennsylvania. 1981; pp: 391-9.
- 6.- MAKI D G, WEISE C E, SARAFIN H W. A semiquantitative method for identifying intravenous-catheter-related infection. NEJM 1977; 296: 1305-9.
- 7.- MEUNIER F. Infecciones en pacientes con leucemia aguda y linfoma; en Mandell G, Bennett J, Dolin R eds. Mandell, Douglas & Bennett's: Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. Panamericana Bs. Aires 1997: 3002-15.
- 8.- BENNETT J. Hongos diversos y Prototheca; en Mandell G, Bennett J, Dolin R eds. Mandell, Douglas & Bennett's: Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. Panamericana Bs. Aires 1997: 2682-6.
- 9.- NELSON P E, TOUSSON T A, MARASAS W. *Fusarium* species. An illustrated manual for identification. Pennsylvania State University Press. 1983.
- 10.- BURGESS L W, NELSON P E, SUMMEREL B A. Variability and stability of morphological characters of *F. oxysporum* isolates from soils in Australia. Mycol 1989; 8: 818-22.
- 11.- GUARRO J, GENE J. *Fusarium* infections: Criteria for the identification of the responsible species. Mycos 1992; 35: 109-14.
- 12.- O'DONELL K, CIGELNIC E. Two divergent intragenic rDNA ITS2 type within a monophyletic lineage of the fungus *Fusarium* are non-orthologous. Mol Phylo Evol 1997; 1: 1-14.
- 13.- ANAÏSSIE E J, KONTOYIANNIS D P, VARTIVARIAN S et al. Effectiveness of an oral triazole for opportunistic mold infections in patients with cancer: experience with SCH39304. CID 1993; 17: 1022-31.
- 14.- SHAOXY W, NINGRO G, GUIXIA L. A rare case of *Fusarium verticilloides* facial granuloma successfully treated by itraconazole. J Mycol Med 1996; 6: 88-90.
- 15.- MERZ W, KARP J, HOAGLAND M et al. Diagnosis and successful treatment of fusariosis in the compromised host. J Infect Dis 1988; 158: 1046-55.

Correspondencia a:
Ernesto Payá González.
Ramón Barros Luco 3301.
San Miguel, Santiago, Chile.
Fono: 56 (2) 4605358. Fax: 56(2): 4605203
Email: epaya@entelchile.net