CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Micose oportunista emergente em doente imunocomprometido

Emerging opportunistic mycosis in a immunocompromised host

/ J. R. Silva[1] / B. Faria[2] / A. Carragoso[3]
/ O. Gaspar[4] / P. Ministro[5] / A. Queirós[6]

[1] Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
[2] Interno do Internato Complementar de Nefrologia
[3] Assistente Hospitalar de Medicina Interna
[4] Assistente graduado Microbiologia
[5] Assistente graduado Gastroenterologia
[6] Director do Serviço de Medicina 2 - Hospital São Teotónio EPE, Viseu

Correspondência:
José Roberto Silva
PC Bela Vista Lote 8,
3515-470 Abraveses – Viseu
e-mail: robertjo@netvisao.pt

/ Resumo

A propósito de um caso clínico de fusariose disseminada num doente imunocomprometido, os autores fazem uma breve revisão sobre esta micose emergente.

Palavras-chave: fusariose, imunocomprometido, micose emergente

/ *Abstract*

In reference to a clinical case of disseminated fusariosis, the author's make a review about this emerging mycosis.

Key words: *fusariosis, immunocompromised, emerging mycosis*

/ Introdução

Fusarium spp. são fungos filamentosos que têm emergido como causa de micose invasiva e disseminada em doentes imunodeprimidos, em particular naqueles que apresentam neutropenia persistente. O prognóstico das formas disseminadas de fusariose é muito reservado. Alguns estudos referem taxas de mortalidade próximas dos 100%, sobretudo associado à irreversibilidade da neutropenia [1].

Os autores pretendem relatar um caso clínico de fusariose disseminada numa doente imunocomprometida, que apesar do mau prognóstico *ab initio*, evoluiu favoravelmente após ter iniciado terapêutica precoce com voriconazole.

/ Caso Clínico

Mulher de 55 anos de idade com doença de Crohn sob terapêutica imunossupressora com infliximab endovenoso (presença de implantofix) em regime de Hospital de dia. Admitida por quadro de febre arrastada (uma semana de evolução), acompanhada de queixas respiratórias (tosse e dispneia), de um infiltrado pulmonar bilateral na radiografia do tórax e de neutropenia persistente. A doente apresentava-se então, sob o ponto de vista objectivo, consciente e orientada, febril (38,5º C), polipneica mas sem outros sinais objectivos de dificuldade respiratória, hemodinâmicamente estável e com fervores subcrepitantes das bases na auscultação pulmonar.

Sem outras alterações do exame objectivo sumário. Analíticamente apresentava-se neutropénica (mil neutrófilos), com PCR elevada (4,1 md/dl - N< 0,50 mg/dl) e hipoxémica grave (pO2 55 mmHg), não apresentando outras alterações analíticas de relevo. Iniciou desde a admissão, antibioterapia empírica com Ceftriaxone 1g endovenoso de 12 em 12 horas, após realização de colheitas de sangue, urina e de expectoração para estudo microbiológico em conformidade.



Figura 1: TAC toraco-abdomino-pélvica: infiltrado pulmonar bilateral com nódulos pulmonares perivasculares.



Figura 2: TAC toraco-abdomino-pélvica: enfartes esplénicos e enfartes e abcessos renais bilaterais.



Figura 3: Microscopia óptica (coloração azul de lactofenol): *Fusarium dimerum*.

Ao oitavo dia de internamento a doente não apresentava melhoria clínica, analítica ou radiológica com a antibioterapia instituída e com a administração de factores de crescimento de granulócitos. Tendo em conta o estado de imunodepressão, foi feita exclusão de pneumocistose pelo estudo do aspirado e lavado broncoalveolar, após realização de broncofibrocopia.

Apresentou negatividade para as serologias de doenças infecciosas solicitadas (hepatites, HIV). Foi realizado o despiste da Aspergilose pela pesquisa antigénica.

A tomografia computorizada toraco-abdomino-pélvica solicitada entretanto, mostrou um infiltrado pulmonar bilateral com nódulos pulmonares perivasculares (Fig. 1), enfartes esplénicos, enfartes e abcessos renais bilaterais (Fig. 2).
Nas hemoculturas houve isolamento de *Fusarium spp*, entretanto identificado como *Fusarium dimerum* (Fig.3).
Do restante estudo realizado, destacamos a normalidade cardíaca em termos funcionais e estruturais, relatada pelo ecocardiograma transtorácico, excluindo também a presença de vegetações.

Foi instituída terapêutica antifúngica combinada com voriconazole e anfotericina B lipossómica, esta suspensa por intolerância. Houve apirexia ao 5º dia de tratamento, melhoria clínica progressiva, resolução da neutropenia e melhoria radiológica progressiva e mantida.

Posteriormente, foram identificadas micobactérias *(Mycobacterium tuberculosis)* nas culturas de sangue, associando-se terapêutica antibacilar quádrupla. A doente foi orientada para a Gastroenterologia, onde prosseguiu terapêutica tendo em conta a sua patologia de base.

/ Discussão

Tem sido exponencial a frequência e a diversidade de infecções fúngicas emergentes, em particular nos indivíduos imunocomprometidos. A Fusariose representa uma das infecções oportunistas que se tem destacado pela sua gravidade e consequente mau prognóstico.
Os *Fusarium spp.* são fungos ubíquos, encontrados frequentemente no solo e nas plantas e são responsáveis por um vasto espectro de infecções emergentes nos seres humanos, incluindo infecções superficiais, localmente invasivas e disseminadas. As diversas formas clínicas dependem muito do estado imune do hospedeiro, sendo que as formas superficiais e locais ocorrem em doentes imunocompetentes e a fusariose disseminada ocorre preferencialmente em doentes imunodeprimidos, em particular com doenças malignas hematológicas, transplantados de medula óssea e queimados[2]. Desde 1973, altura em que foi pela primeira vez descrita uma forma disseminada de Fusariose, que o número de casos tem aumentado, sobretudo nos doentes imunodeprimidos e neutropénicos.

A forma clínica de apresentação mais frequente de fusariose disseminada passa pela combinação de lesões cutâneas (extremidades em 60 - 80% dos casos), sintomatologia geral (febre, mialgias, astenia) e positividade das hemoculturas para *Fusarium spp*, associadas ou não ao envolvimento pulmonar ou sistémico. As portas de entrada deste fungo no hospedeiro passam pelo tracto respiratório e gastrointestinal colonizado, onicomicoses, lesões cutâneas da pele ou catéteres venosos centrais. O diagnóstico da fusariose assenta na identificação fúngica pelas culturas de produtos biológicos (sangue) ou em amostras de tecidos obtidos por biópsia dirigida, na presença de um contexto clínico específico [3].

Fusarium spp. são muito resistentes aos antifúngicos, pelo que determinam uma elevada mortalidade nos doentes imunodeprimidos. Têm sido descritos sucessos com a terapêutica antifúngica isolada ou combinada com anfotericina B, voriconazole, posaconazole e caspofungina. Não existe no momento ainda um consenso relativamente à opção inicial pela terapêutica isolada ou combinada, o que é consensual é que havendo insucesso terapêutico com a terapêutica isolada, a combinação terapêutica deve ser considerada [4].

A opção pela formulação lipossómica da anfotericina B é mais segura, mantendo a eficácia antifúngica, por outro lado,

estudos recentes têm demonstrado, num elevado número de micoses emergentes, resistência *in vitro* à anfotericina B e aos azóis clássicos, sendo que nestes casos os novos triazóis, tais como o voriconazole e o posaconazole, desempenham um papel importante no tratamento destas infecções oportunistas[5]. O prognóstico é muito reservado e é determinado pelo grau de imunodepressão do hospedeiro e pela extensão da infecção, sendo que, em doentes persistentemente neutropénicos, a taxa de mortalidade é de aproximadamente 100%[6]. No nosso caso clínico, na base da imunodepressão da doente, podemos encontrar a terapêutica crónica com o imunossupressor Infliximab, associada à doença de Crohn. O Infliximab é um anticorpo monoclonal inibidor da actividade TNF - alfa , responsável pela inflamação presente na doença inflamatória intestinal.

Nos últimos anos (1999) esta possibilidade terapêutica tem sido utilizada especialmente nos casos de doença de Crohn moderada a grave e nos casos refractários à restante terapêutica preconizada. No entanto, a ocorrência de efeitos adversos associados ao fármaco, quer precoces / infusionais quer tardios (infecções / tuberculose, micoses oportunistas, doenças sistémicas imunomediadas, doenças desmielinizantes, neoplasias), obrigam à vigilância apertada no seguimento destes doentes [7].

Não encontrámos na literatura referência a fusariose em doentes tratados com infliximab, sendo este provavelmente o primeiro caso descrito.

Os autores consideram que a fusariose deverá ser incluída como infecção oportunista em doentes que se encontram sob esta terapêutica imunossupressora.

/ Bibliografia

1- Nucci M, Anaissie E. "Fusarium infections in immunocompromised patients." *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(4):695-704

2- Martino P, Gastaldi R. "Clinical patterns of Fusarium infections in immunocompromised patients." *J Infect* 1994; 28 (Suppl 1):7-15

3- Guarro J, Gene J. "Opportunistic fusarial infections in humans." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14(9): 741-54.

4- Cornely OA, Vehreschild JJ, Ullmann AJ. "Is there a role for polyenes in treating invasive mycosis?." *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19(6):565-70.

5- Raad I, Hachem R. "Rare and Emerging Fungal Pulmonary Infections." *Mycosis.* 2007; 50:227-231.

6- Jensen Tg, Gahrn B. "Fusarium fungaemia in immunocompromised patients." *Clin Microbiol Infect. 2004*; 10(6):499-501.

7- Panés J, Gomollón F. "Crohn's Disease: a review of current treatment with a focus on biologics." *Drugs 2007*; 67(17):2511-37.