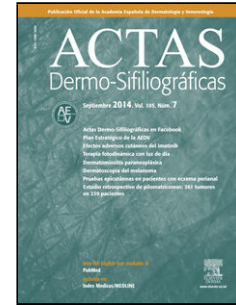


Journal Pre-proof

Fusariosis angioinvasiva con expresión cutánea tras trasplante de progenitores hematopoyéticos

B. Rodríguez Sánchez F. Arias Lotto M.M. Santos Sebastián M.
Campos Domínguez



PII: S0001-7310(24)00783-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2023.07.037>

Reference: AD 4101

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 21 April 2023

Accepted Date: 12 July 2023

Please cite this article as: Rodríguez Sánchez B, Arias Lotto F, Santos Sebastián MM, Campos Domínguez M, Fusariosis angioinvasiva con expresión cutánea tras trasplante de progenitores hematopoyéticos, *Actas dermosifiliograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.07.037>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Sección: Carta científico clínica

Fusariosis angioinvasiva con expresión cutánea tras trasplante de progenitores hematopoyéticos

Angioinvasive fusariosis with cutaneous manifestations after hematopoietic stem cell transplantation

B. Rodríguez Sánchez^a

F. Arias Lotto^b

M. M. Santos Sebastián^c

M. Campos Domínguez^a

^aServicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

^cServicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Autora para correspondencia: Belén Rodríguez Sánchez. Belrs222@gmail.com

Sr. Director:

Las infecciones fúngicas invasivas son un problema de importancia creciente en los huéspedes inmunocomprometidos, con una mortalidad alta¹.

Un adolescente hospitalizado de 16 años diagnosticado de anemia falciforme, presentaba cuatro nódulos purpúricos de 5 mm de diámetro, localizados en el cuello, el miembro superior derecho y el abdomen (fig. 1), de un día de evolución. El paciente había sido sometido a dos alotrasplantes sucesivos de progenitores hematopoyéticos, el último 9 días antes, y tenía un recuento de 0 neutrófilos por microlitro, por lo que llevaba un tratamiento profiláctico con anfotericina B liposomal a 3 mg/kg/día. Estaba afebril. Había sufrido una neumonía consolidativa días antes con una PCR de un lavado broncoalveolar negativa para hongos, aunque el marcador fúngico galactomanano había aumentado de 0,17 a 5,71. Ante la sospecha de infección fúngica invasiva, se realizaron biopsias para tinción con calcoflúor, además de para examen histológico y cultivo fúngico. También se tomaron hemocultivos. En la tinción de calcoflúor se observaron estructuras fúngicas, por lo que se aumentó la dosis de anfotericina B a 5 mg/kg/día y se añadió isavuconazol. En la tinción con hematoxilina-eosina se apreció, en la dermis media, un grupo de hifas hialinas y septadas de localización intravascular y en la dermis inmediatamente adyacente al vaso (figs. 2 y 3). En el cultivo fúngico creció *Fusarium verticillioides* sensible a anfotericina B, posaconazol y voriconazol. Los hemocultivos fueron negativos. Se cambió isavuconazol por voriconazol y se aportó filgrastim con lo que se obtuvo una recuperación parcial de la neutropenia, una respuesta clínica excelente, la resolución del cuadro y una reducción de los niveles de galactomanano a 0,18.

Las infecciones fúngicas invasivas son un problema grave en inmunodeprimidos, en particular en los pacientes con una neutropenia grave y prolongada. La resistencia a antifúngicos asociada a su uso profiláctico ha acentuado este problema².

Los hongos oportunistas responsables de estas infecciones incluyen levaduras (como *Candida* spp.) y hongos filamentosos. Estos últimos agrupan *Aspergillus* spp., agentes de mucormicosis (como *Rhizopus*, *Mucor* o *Rhizomucor*), hialohifomicosis (como *Fusarium*) y feohifomicosis (como *Alternaria*). Estos hongos son ubicuos en el ambiente y rara vez causan infecciones en inmunocompetentes. Sin embargo, en los pacientes neutropénicos, pueden invadir los vasos sanguíneos causando isquemia, infarto y necrosis de los tejidos, incluida la piel³.

En las infecciones por *Fusarium* se encuentran lesiones cutáneas en más del 70% de los pacientes con una infección diseminada⁴. Estas son típicamente múltiples y de distribución generalizada. Incluyen máculas o pápulas rojas o grises, algunas con necrosis o escara central con un aspecto que recuerda una ectima, pápulas purpúricas, pústulas o nódulos subcutáneos. Esta clínica es una consecuencia de la trombosis de los vasos de la dermis por las hifas del *Fusarium*, la extravasación posterior de eritrocitos y la ulterior necrosis dérmica focal y ulceración epidérmica¹. Los pacientes suelen presentar mialgias y fiebre persistente que no responde al tratamiento antibiótico y antifúngico empírico⁵.

Una vez sospechada la infección, se debe poner en marcha inmediatamente el proceso diagnóstico, que incluye la biopsia con una tinción fúngica inmediata (como calcoflúor o KOH), el examen histológico y el cultivo, la toma de hemocultivos y pruebas radiológicas para valorar la afectación pulmonar y de los senos¹. Los hemocultivos solo son positivos en un 40% de los pacientes con una fusariosis diseminada⁶, quizá debido al empleo de antifúngicos profiláctico o a las condiciones de recogida de la muestra. El diagnóstico definitivo requiere una histología que demuestre la presencia de estructuras fúngicas en el interior de los vasos, lo que explica la necesidad del examen microscópico urgente, ya sea con tinciones rápidas o con cortes histológicos congelados. Aun así, el cultivo es clave para filiar el tipo de hongo (*Aspergillus* y *Fusarium* son idénticos al microscopio) y para conocer su sensibilidad.

Con respecto al tratamiento de la fusariosis invasiva, no existen estudios que comparen la eficacia de la monoterapia y la terapia combinada. Sin embargo, las pobres respuestas observadas a la monoterapia han favorecido el uso de tratamientos combinados⁷. El *Fusarium* es intrínsecamente resistente a las equinocandinas y la flucitosina, y en nuestro medio presenta una mayor sensibilidad a la anfotericina B y al voriconazol que al isavuconazol^{7,8}. La combinación propuesta por las guías es anfotericina B asociada a voriconazol⁹. No obstante, lo que verdaderamente marca el pronóstico es la recuperación de la neutropenia, por lo que se deben también considerar transfusiones de leucocitos y factores de crecimiento¹. La mortalidad de los pacientes con una infección diseminada es del 80%¹.

Para la prevención es necesario controlar las posibles puertas de entrada del hongo. La principal es la vía aérea, seguida de la piel lesionada y mucosas. Debemos evitar las fuentes de *Fusarium* ambiental, como el agua de grifo, y esmerar la limpieza de las superficies⁵, con un detergente seguido de un desinfectante¹⁰. La piel lesionada es la responsable en el 33% de los casos, típicamente una paroniquia o úlcera traumática. Se estima que las onicomycosis por *Fusarium*

están infradiagnosticadas y representan el 6% de las onicomicosis en pacientes inmunocompetentes¹. Es importante una exploración cuidadosa de las uñas y las lesiones cutáneas, con la toma de cultivos y la administración de un tratamiento antifúngico apropiado. La profilaxis antifúngica en el paciente neutropénico es importante pero muchas veces insuficiente. En una serie, el 50 % de los pacientes con fusariosis diseminada estaba recibiendo tratamiento antifúngico profiláctico o empírico desde al menos una semana antes del diagnóstico¹, como ocurrió en nuestro caso.

En conclusión, ante un paciente neutropénico con unas lesiones cutáneas compatibles con micosis angioinvasiva, es importante realizar una rápida evaluación diagnóstica y un comienzo inmediato del tratamiento, que debe incluir un antifúngico a dosis altas y medidas para la recuperación de la neutropenia.

Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:

No

2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:

No

3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:

No

4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el

apartado de resultados y las conclusiones?:

Sí

Figura 1. Nódulos purpúricos de 5 mm de diámetro, localizados en cuello, miembro superior derecho y abdomen (flechas).

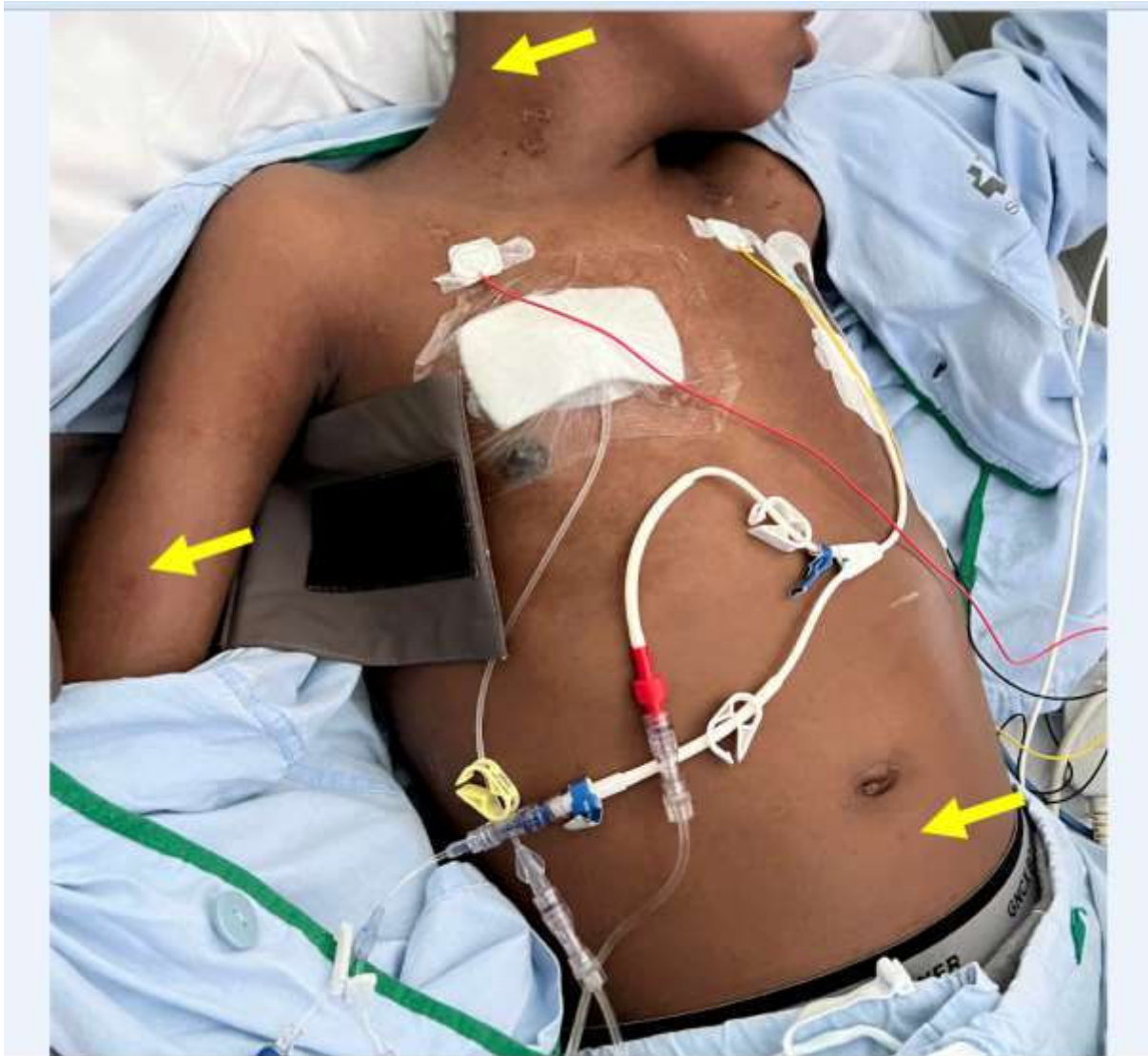
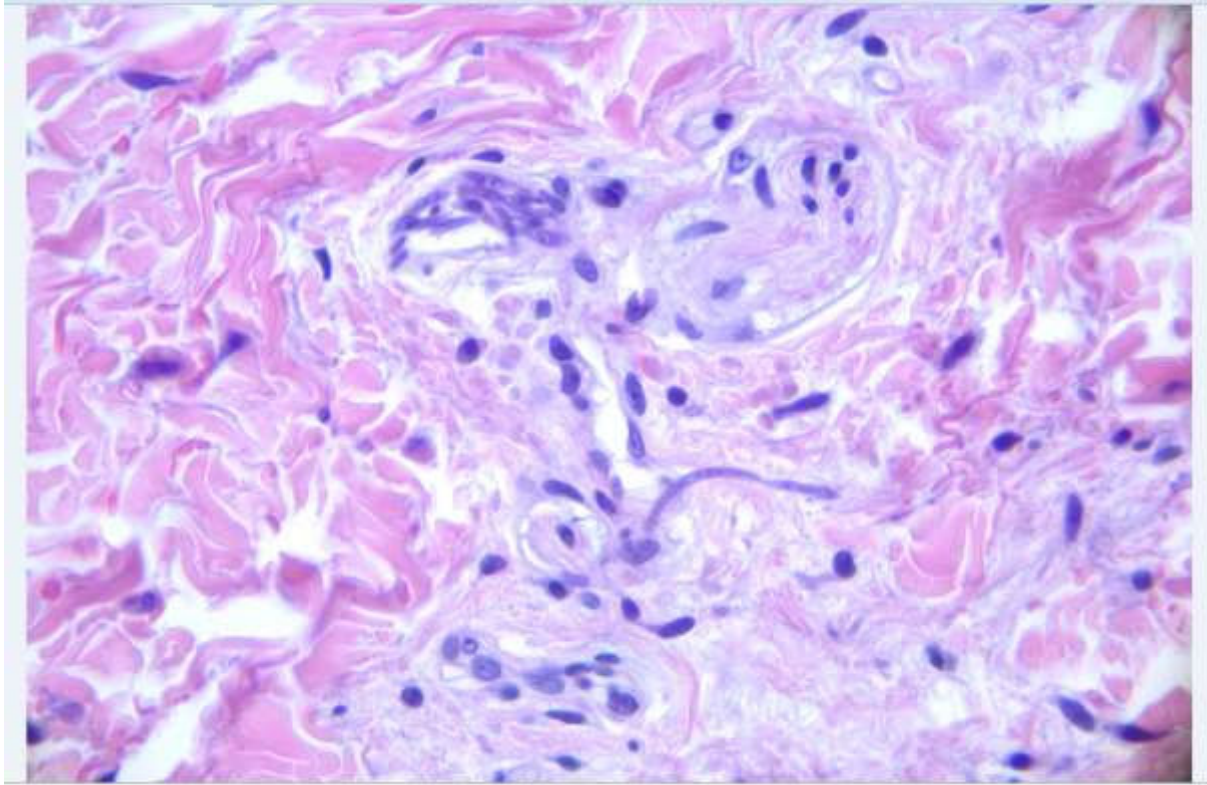
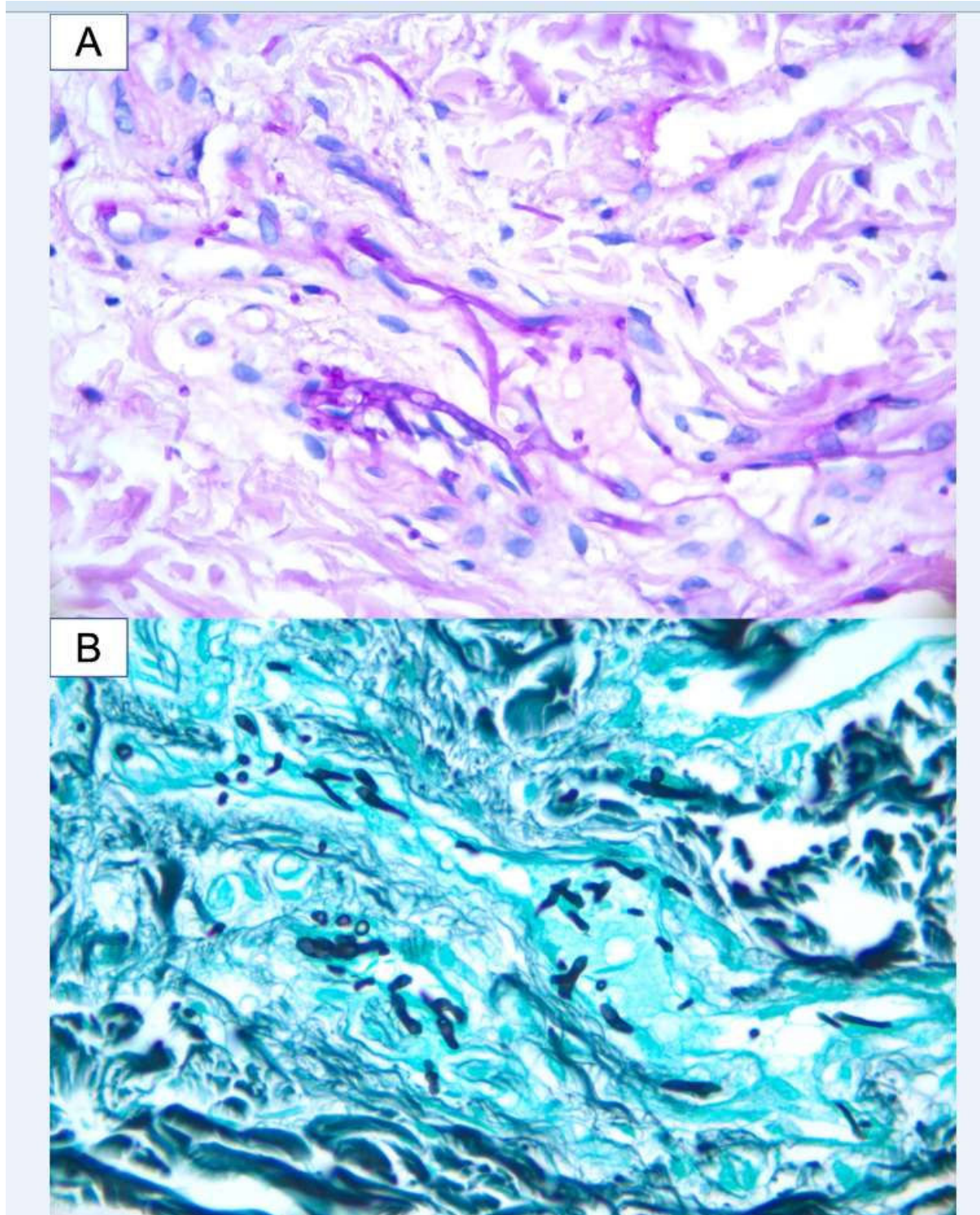


Figura 2. Grupo de hifas hialinas y septadas en localización intravascular y en la dermis inmediatamente adyacente al vaso. Tinción de hematoxilina-eosina.



Journal Pre-proof

Figura 3. Grupo de hifas hialinas y septadas en localización intravascular y en la dermis inmediatamente adyacente al vaso. A) Tinción de PAS B) Tinción de Grocott.



1. G.P. Bodey, M. Boktour, S. Mays, et al. Skin lesions associated with *Fusarium* infection. *J Am Acad Dermatol.* 47 (2002), pp. 659-666.
<https://doi.org/10.1067/mjd.2002.123489>
2. J.D. Jenks, O.A. Cornely, S.C. Chen, G.R. 3rd Thompson, M. Hoenigl. Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? *Mycoses* 63 (2020), pp. 1021-1032. <https://doi.org/10.1111/myc.13148>
3. B. E. Shields, M Rosenbach, Z. Brown-Joel et al. Angioinvasive fungal infections impacting the skin: Background, epidemiology and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* 80 (2019), pp. 869-880.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.059>
4. M. Nucci, E. Anaissie. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 20 (2007), pp.695-704. <https://doi.org/10.1128/CMR.00014-07>
5. F. Álvarez, C. Figueras, E. Roselló. Infecciones fúngicas invasivas emergentes. *An Pediatr (Barc).* 73 (2010), pp. 52.e1-52.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.04.009>
6. M. Hoenigl, J. Salmanton-García, T.J. Walsh et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis.* 21 (2021), pp. e246-e257.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30784-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30784-2)
7. J. Guarro. Fusariosis, a complex infection caused by a high diversity of fungal species refractory to treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 32 (2013), pp. 1491–1500. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1924-7>
8. A. Broutin, J. Bigot, Y. Senghor et al. In vitro susceptibility of *Fusarium* to Isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 64,2 (2020), pp. e01621-19.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01621-19>
9. A. P. Berger, B. A. Ford, Z. Brown-Joel et al. Angioinvasive fungal infections impacting the skin: Diagnosis, management, and complications. *J Am Acad Dermatol.* 80 (2019), pp. 883-898. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.058>
10. C. Uriburu, M. Rovira. Profilaxis de las infecciones en el paciente neutropénico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 23,5 (2005), pp. 14-18.
<https://doi.org/10.1157/13091241>