

Trasplante de médula ósea alogénico en un paciente con fusariosis diseminada y leucemia mieloide aguda

Agustín Matías Muñoz, Georgina Bendek, José Daniel Benso, Laura Ducatenzeiler, Lucas Fernández Otero, Alberto Giménez, Pilar Paulin, Cristian Seehaus e Irene Arma

RESUMEN

La infección diseminada por *Fusarium* se ha convertido en un problema creciente en las personas con neoplasias hematológicas malignas, principalmente en pacientes con leucemias agudas; se describen cada vez más casos en aquellos sometidos a un trasplante de médula ósea. No existe un tratamiento óptimo establecido para la fusariosis diseminada. La mortalidad global comunicada de esta infección oscila entre el 50 y el 80%. Se presenta a continuación el caso de un paciente de sexo masculino de 29 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, que presenta como complicación una fusariosis diseminada, y logra sobrellevar un trasplante alogénico de médula ósea en el Hospital Italiano de San Justo (Argentina) de forma exitosa.

Palabras clave: fusariosis diseminada, leucemia mieloide aguda, trasplante alogénico de médula ósea.

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH DISSEMINATED FUSARIOSIS AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA

ABSTRACT

Disseminated fusariosis has become an increasing problem in people with hematopoietic neoplasms, mainly in patients affected by acute leukemias, and even more in those who undergo hematopoietic cell transplantation. There is not an optimal treatment for disseminated fusariosis. The global mortality described in the literature is between 50% and 80%. We introduce a case of a 29 year old patient with diagnosis of acute myeloid leukemia complicated with disseminated fusariosis, who copes with an allogeneic hematopoietic cell transplantation with a successful outcome in the "Hospital Italiano de San Justo" (Argentina).

Key words: disseminated fusariosis, acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2017; 37(4): 142-145.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la década de 1970, la neumonía, la fungemia y la infección diseminada por *Fusarium* se han convertido en un problema creciente en las personas con neoplasias hematológicas malignas y con otros trastornos que provoquen inmunodepresión (incluido el sida)¹.

La fusariosis se produce con más frecuencia en pacientes con leucemia aguda (70-80% de los casos)^{2,3} y neutropenia prolongada (más del 90% de los casos)^{2,4}. En una revisión de 43 pacientes, la duración media de la neutropenia fue mayor de 3 semanas². También se describen cada vez más casos de fusariosis en los pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea⁵.

La infección suele manifestarse con fiebre y mialgias que no responden a los antibióticos antibacterianos de amplio espectro durante períodos de intensa neutropenia. Las lesiones cutáneas aparecen en el 60-80% de las infecciones, habitualmente como pápulas múltiples o nódulos dolorosos de localización profunda en las extremidades, pero también se han descrito en el tronco y la cara¹.

En los pacientes con neutropenia intensa, esta infección puede progresar con rapidez al fallecimiento, de una manera similar a la observada a la aspergilosis invasiva. En los pacientes en los que se observa una recuperación de los neutrófilos, la infección puede progresar con lentitud durante semanas hasta el fallecimiento o puede controlarse y al final lograrse la curación¹.

No existe un tratamiento óptimo establecido para la fusariosis diseminada. La mortalidad global comunicada de esta infección oscila entre el 50 y el 80%^{5,6}. La supervivencia casi siempre se asocia a la recuperación de la neutropenia, aunque el empleo de corticoides también dificulta la respuesta al tratamiento^{2,4,7}. En el análisis de los pacientes con buena respuesta frente a aquellos con mala respuesta en un estudio de 43 pacientes, los investigadores

Recibido 31/07/17

Aceptado 25/09/17

Servicio de Clínica Médica (A.M.M., G.B., J.D.B., L.D., A.G.C., P.P., C.S.). Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Clínica Médica (L.F.O.). Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear (I.A.). Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. (G.B., J.B., L.D., A.G., A.M., L.O., P.P.), Tomografía por emisión de positrones del HIBA (O.A., J-C-G.), Argentina.

Correspondencia: agustin.munoz@hospitalitaliano.org.ar

encontraron una asociación con neoplasias malignas en remisión (100% frente al 10%), recuentos de neutrófilos adecuados (100% frente al 66%) y ausencia de enfermedad de injerto contra huésped significativa (grado II o superior) (0% frente al 66%)².

Muchos expertos recomiendan que los pacientes con infecciones potencialmente mortales sean tratados con un antibiótico azólico de amplio espectro más anfotericina B¹. Se presenta a continuación el caso de un paciente de sexo masculino de 29 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, que presenta como complicación una fusariosis diseminada, y logra sobrellevar un trasplante alogénico de médula ósea en forma exitosa.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino de 29 años de edad, con antecedentes de tabaquismo y consumo de drogas ilegales (marihuana y cocaína), con diagnóstico —en agosto de 2016 en otro centro— de leucemia mieloblástica aguda mínimamente diferenciada y citogenético con FLT3, NPM1 e INV16 negativos. Realizó inducción con esquema 7+3 (citarabina y mitoxantrona) el 12 de agosto, con punción aspirativa de médula ósea control el día 15, el día 35 y el día 60 sin blastos, con citometría de flujo en la que no se detectan células neoplásicas. Cursó con una neutropenia prolongada luego de la inducción de aproximadamente 1 mes y múltiples complicaciones, infecciones, esquemas antibióticos y filgrastim, entre los cuales se destacan: a) celulitis necrosante de pie izquierdo por *Citrobacter koserii* que requirió amputación de los dedos 3-4-5 y b) lesiones nodulares dérmicas diseminadas con predominio de miembros (tomografía de senos, tórax y abdominopelvis sin particularidades), con rescate de *Fusarium solani* sensible a anfotericina/voriconazol/terbinafina con requerimiento de múltiples drenajes quirúrgicos y anfotericina B liposomal, inicialmente en dosis de 3 mg/kg y luego de 4 mg/kg asociada a voriconazol intravenoso durante 35 días; luego rotó a monoterapia con voriconazol oral 200 mg cada 12 horas y alta hospitalaria a fines de octubre. Días después del alta comenzó nuevamente con fiebre y desarrollo de otros nódulos subcutáneos, momento en el que los familiares deciden la derivación al Hospital Italiano de San Justo.

Al ingreso en el Hospital Italiano de San Justo, el 07/11/2016, se presenta febril, hemodinámicamente estable, con nódulos calientes y dolorosos en tejido celular subcutáneo de miembros superiores e inferiores y pectoral izquierdo, con hematocrito 25%, leucocitosis 15 000/mm³ con predominio de neutrófilos, y plaquetas 30 000/mm³. En las primeras 24 horas se realiza una reevaluación exhaustiva, concluyendo que la infección de piel y partes blandas micótica se encuentra activa, sin otro foco evidente. Algunas de estas lesiones son punzadas; en el examen microbiológico directo se observan filamentos tabicados que no crecen en cultivos. Desde el punto de vista hemato-

lógico se realiza una punción-biopsia de médula ósea con citometría de flujo con ausencia de células neoplásicas. Se indica imipenem considerando al paciente neutropénico febril (se suspende a las 48 horas por cultivos negativos) y anfotericina 5 mg/kg/día y voriconazol intravenoso en dosis de 4 mg/kg cada 12 horas como mantenimiento, cubriendo el rescate previo de *Fusarium solani*.

Con el objetivo de reevaluar la enfermedad micótica invasiva, durante el mes de noviembre se solicita una tomografía por emisión de positrones de cuerpo entero que muestra múltiples lesiones hipermetabólicas en miembros superiores e inferiores, así como a nivel esplénico y pectoral izquierdo (ver Fig. 1, columna noviembre 2016). En este contexto, se decide discontinuar el tratamiento hematológico intensivo para evitar neutropenias prolongadas y disminuir así el riesgo de progresión de la infección por *Fusarium*, e iniciar tratamiento con hipometilantes. Realiza un solo ciclo con azacitidina, que se discontinúa por toxicidad hematológica. Durante el mes de diciembre, por persistencia de la neutropenia, se realiza nueva punción-aspiración de médula ósea con citometría de flujo negativa para células neoplásicas, iniciando filgrastim con buena respuesta. Al encontrarse el paciente en remisión completa, el equipo tratante decide concentrar las fuerzas en el problema infectológico, suspendiendo transitoriamente el tratamiento oncohematológico.

A mediados de diciembre, el paciente desarrolla alteraciones del hepatograma con transaminasas aumentadas 10 veces, por lo que se discontinúa voriconazol (había cumplido 45 días totales), continuando monoterapia con anfotericina, situación no deseada pero inevitable. A principios de enero de 2017 se decide realizar nueva tomografía por emisión de positrones luego de 2 meses de tratamiento antimicótico efectivo. El examen realizado evidencia, en relación con el previo del mes de noviembre, desaparición de la mayoría de las lesiones hipermetabólicas descriptas en miembros superiores e inferiores, con persistencia del foco hipermetabólico en el bazo (ver Fig. 1, columna enero 2017). Esto último motiva al equipo tratante a realizar un trasplante de médula ósea alogénico histoiéntico (hermana), al presentar menor riesgo de reactivación del *Fusarium solani*. Continúa con anfotericina en dosis de 5 mg/kg/día. A fines de enero de 2017 inicia esquema de acondicionamiento con fludarabina y melfalán con reducción de dosis al 85%; las células madre se infunden el 2 de febrero, sin complicaciones inmediatas. El *engraftment* (salida de neutropenia) se produce el día más 18. Durante los primeros dos meses postrasplante no se observan signos clínicos de reactivación fúngica. El paciente es dado de alta hospitalaria en forma exitosa el 01 de abril con voriconazol vía oral 200 mg cada 8 horas (niveles séricos en rango terapéutico sin signos de hepatotoxicidad), con un tiempo total de internación desde el ingreso de 5 meses y un tratamiento ininterrumpido con antimicóticos. Durante el mes de mayo, a los 90 días del tras-

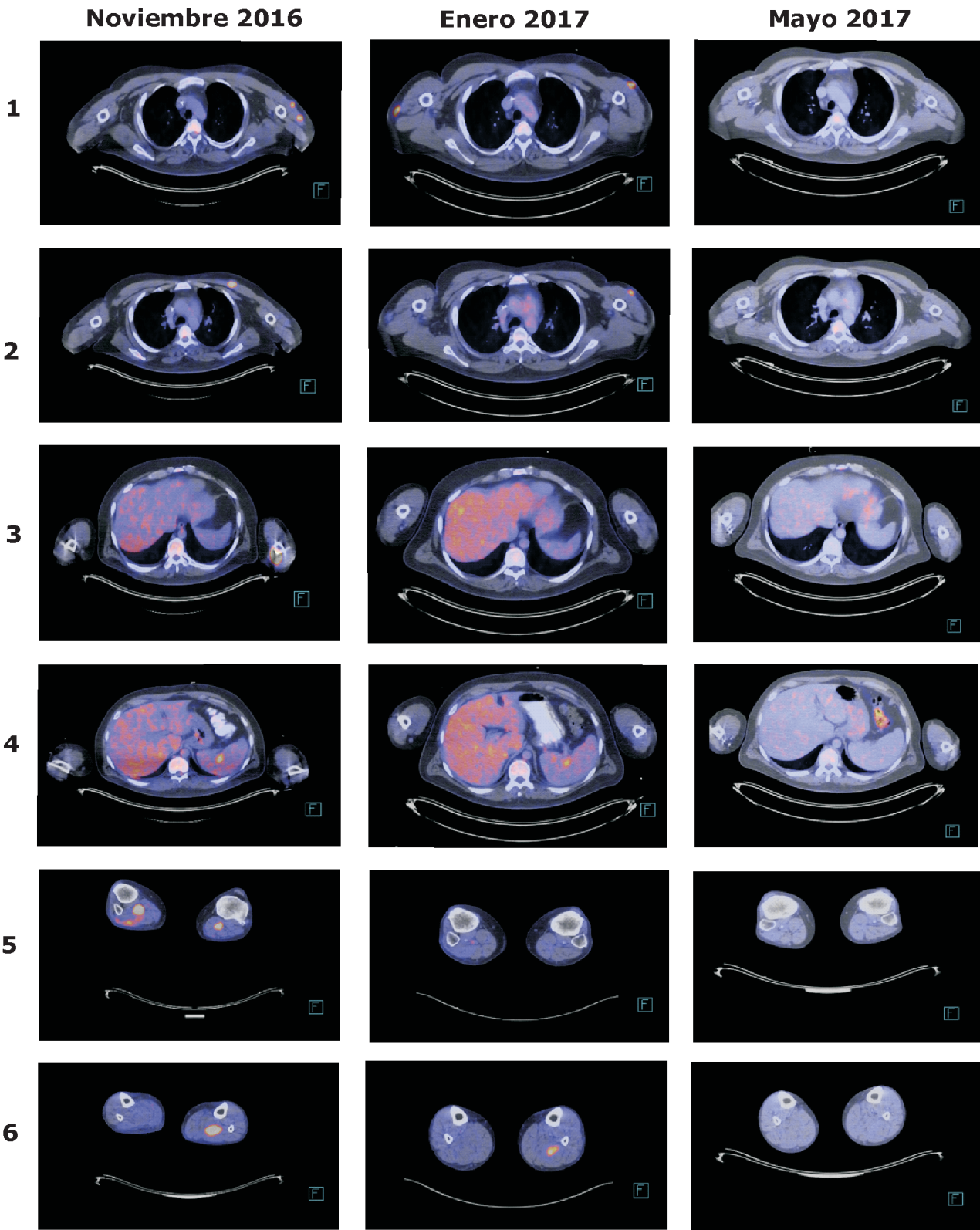


Figura 1. Imágenes de la evolución de la tomografía por emisión de positrones

plante, se realiza nueva tomografía por emisión de positrones que informa desaparición de la lesión hipermetabólica a nivel esplénico, así como de las de miembros superiores; solo persiste una tenue fijación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en los compartimentos musculares posteriores de ambas piernas (ver Fig. 1, columna mayo 2017). Se decide suspender finalmente el tratamiento de mantenimiento con voriconazol, considerándose curada la infección por *Fusarium*. Al momento de escribir este artículo, 5 meses después del trasplante, el paciente se encuentra en un excelente estado general, *engraftment* adecuado de la serie roja, blanca y plaquetas, sin requerimientos transfusionales, con un quimerismo al día más 30 y más 60 100% del donante, inmunosuprimido con sirolimus, sin signos de enfermedad injerto contra huésped (EICH), y sin rasgos de la infección micótica invasiva.

COMENTARIOS FINALES Y CONCLUSIONES

Se presenta un desenlace exitoso de un trasplante de médula ósea alogénico en un paciente oncohematológico con fusariosis diseminada, de elevadísima morbimortalidad en publicaciones previas. Consideramos que las siguientes variables contribuyeron al excelente resultado de la intervención: la remisión completa de la enfermedad de base posterior a la inducción, minimizar al máximo los periodos de neutropenia, ausencia de EICH y, por consiguiente, administración de corticoides por escasos periodos de tiempo. Estimamos de gran importancia la presentación de este caso, ante la ausencia de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evalúen el tratamiento óptimo de la fusariosis diseminada en pacientes que se deben someter a un trasplante de médula ósea.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas, principios y prácticas. 7.a edición. Barcelona: Elsevier España; 2012. pp. 3363-4.
2. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years experience at a cancer center and implications for management. *Blood*. 1997; 90:999-1008.
3. Krcmery V, Jesenska Z, Spanik S, et al. Fungemia due to *Fusarium* spp. in cancer patients. *J Hosp Infect*. 1997; 36:223-8.
4. Martino P, Gastaldi R, Raccach R, et al. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *J Infect*. 1994; 28(suppl. 1):7-15.
5. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1237-42.
6. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20:695-704.
7. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003; 98:315-9.