

RELATO DE CASO

ULCERA CUTANEA PROVOCADA POR HONGOS DEL GENERO *FUSARIUM*

**Ricardo Negroni, Olindo Martino, Ana María Robles, Tomás Orduna,
Alicia Arechavala, Silvia Brusca y Silvia Helou**

*Se presenta el caso de un paciente oriundo y procedente del Paraguay, de 40 años de edad, portador de una ulceración crónica en cara externa del pie izquierdo, de 2 meses de evolución, debida a una hialobifomicosis por *Fusarium oxysporum*. Se destacan las características clínicas, métodos de diagnóstico y terapéutica de esta micosis, además de las diferentes etiologías a considerar en el diagnóstico diferencial de una úlcera en personas procedentes del área tropical o subtropical.*

Palabras-claves: Úlcera. Fusarium. Diagnóstico diferencial.

El género *Fusarium* (Link y Fries, 1821) se ubica dentro de Fungi Imperfecti, Hyphomycetes y se caracteriza por poseer un micelio hialino, ramificado y tabicado, con esporóforos, en forma de fiálides, y conidias de tamaño y forma variables. El rasgo típico es la presencia de macroconidias falciformes, con varios septos, que exhiben, en el extremo que se implanta en el esporóforo, una muesca en forma de célula pie⁷. Estos microorganismos se encuentran ampliamente diseminados en el medio ambiente, y en particular en suelos ricos en restos vegetales y como fitopatógenos. Su distribución geográfica es universal⁹. Este género está integrado por numerosas especies cuya clasificación es dificultosa. Saccardo describió a fines del siglo pasado 182 especies, algunas de ellas productoras de enfermedades vegetales, tales como la marchitez de la papa (*F. oxysporum*), la fusariosis del trigo (*F. graminearum*), la marchitez del algodón (*F. vasitectum*) y la fusariosis del lino (*F. lini*)¹⁵.

La contaminación de alimentos por hongos de este género puede ocasionar micotoxicosis en los animales y, con menor frecuencia, en el hombre⁸.

Las infecciones humanas producidas por hongos del género *Fusarium* pueden ser localizadas o sistémicas. Las primeras se producen habitualmente como consecuencia

de lesiones traumáticas o quirúrgicas, así como por la infección secundaria de quemaduras. Las manifestaciones más frecuentes son: queratitis, úlceras traumáticas de la piel, micetomas eumicóticos, osteomielitis y osteoartritis^{3 8 15 17 18}.

Debido a que estos microorganismos pueden ser también simples colonizadores de heridas, el diagnóstico sólo podrá afirmarse en estos casos cuando se compruebe, por estudios histopatológicos, la penetración de las hifas en los tejidos⁴.

En los últimos años se han comprobado casos de infecciones profundas o diseminadas por hongos del género *Fusarium* en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria, en receptores de transplantes de riñón, transplantes de médula ósea y en enfermos neutropénicos. En estos últimos se produce un cuadro de fusariosis diseminada que recuerda, en varios aspectos, a la aspergilosis invasiva^{1 18}. Raramente se han observado lesiones granulomatosas, profundas y diseminadas en personas sin compromiso inmunológico^{16 18}.

Las especies más frecuentemente aisladas de casos humanos han sido *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. moniliforme* y *F. roseum*^{7 9}.

Se presenta el caso de un paciente proveniente del Paraguay con un cuadro de fusariosis localizada. Se describen los aspectos micológicos del diagnóstico y las diferentes etiologías a considerar frente a una úlcera crónica proveniente de regiones tropicales o subtropicales.

RELATO DEL CASO

Paciente oriundo del Paraguay, de 40 años de edad, residente sucesivamente en zonas

Unidad de Micología y Centro Municipal de Patología Regional y Medicina Tropical (CEMPRA) del Hospital F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

Dirección para correspondencia: Dr. Ricardo Negroni. Unidad Micología Hospital F.J. Muñiz. Uspallata 2272. (1282) Buenos Aires, Argentina. Fax: (54-1) 304-2386.

Recibido para publicación em 05/04/95.

rurales y urbanas de su país, quien concurrió a la consulta en el Hospital F.J. Muñiz, a comienzos del mes de febrero de 1993, por presentar una ulceración crónica en la cara externa del pie izquierdo de 2 meses de evolución (Figura 1).



Figura 1 - Úlcera crónica por *Fusarium oxysporum* post traumática, de 2 meses de evolución.

La lesión era de bordes bien definidos, levemente sobreelevados, de coloración roja pálida, cubierta parcialmente por una escara con áreas descubiertas de tinte rojizo y aspecto limpio.

No era dolorosa. No se acompañaba de adenopatías regionales ni signos de linfangitis.

El paciente presentaba buen estado general, sin fiebre. En el mismo pie en que asentaba la lesión se observaban varias cicatrices pigmentadas, correspondientes a secuelas de traumatismos padecidos a los 7 años de edad. El resto del examen físico fue normal. Como antecedentes de la enfermedad actual, el paciente refirió haber sufrido una escoriación 2 meses antes de la consulta con la punta de una varilla de hierro en el pie izquierdo, mientras se encontraba trabajando en una obra en construcción en Caaguazú (Paraguay). Dicha herida fue tratada con remedios caseros (solución de agua caliente con hierbas) y la aplicación de antibióticos locales. A pesar de ello la lesión progresó extendiéndose en superficie y algo en profundidad. Por razones laborales se trasladó a Buenos Aires, efectuando consulta en el Hospital F.J. Muñiz, donde se internó. Se realizaron exámenes generales de laboratorio, radiología de tórax y del pie comprometido, PPD, intradermorreacción de

Montenegro (IDRM), biopsia de la lesión para estudio histopatológico y microbiológico de la misma (bacteriológico y micológico).

No hubo alteraciones en los exámenes complementarios, ni en las radiografías. La PPD y la IDRM fueron negativas, al igual que el estudio bacteriológico.

Estudio histopatológico. Se examinaron cortes de tejidos teñidos con hematoxilina-eosina y PAS. Se observó una reacción inflamatoria inespecífica, compuesta por polimorfonucleares neutrófilos, linfocitos, macrófagos y tejidos necrosados. En todos los cortes se visualizaron hifas hialinas de 4 a 10 μ m de diámetro, con septos. Estos filamentos tenían diámetros variables y ramificaciones irregulares, tomaron bien la coloración de PAS y no invadían estructuras vasculares (Figura 2).

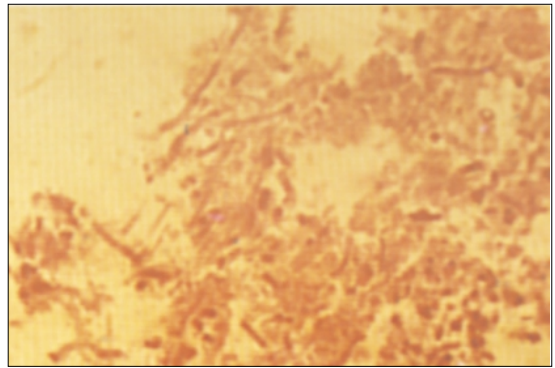


Figura 2 - Corte histopatológico de la biopsia de la úlcera cutánea, mostrando tejido necrótico, reacción inflamatoria inespecífica e hifas ramificadas. Hematoxilina-eosina, 250X.

Estudio micológico. El examen microscópico al estado fresco del material obtenido por raspado de la úlcera cutánea, en preparaciones montadas con solución salina isotónica e hidróxido de potasio al 40%, mostró la presencia de filamentos hialinos, ramificados, tabicados, de 4 a 10 μ m de diámetro.

Los cultivos de los materiales obtenidos por biopsia de piel (1 muestra) y por escarificación de la úlcera (2 muestras) presentaron el desarrollo de un hongo filamentososo, con micelio aéreo algodonoso, que producía un pigmento violáceo en los bordes de la colonia y por el reverso. Se utilizaron para los cultivos medios de agar-miel de Sabouraud, lactrimel,

agar infusión de cerebro y corazón y medio con banana, leche y harina de avena (B.A.L.) con agar. Todos los medios de cultivo tenían ampicilina 100µg/ml y no contenían cicloheximida.

Microscópicamente todos los cultivos exhibieron un aspecto semejante con hifas hialinas, ramificadas y tabicadas, esporóforos en forma de fialide afilada, microconidias sin tabique con forma de salchichas, macroconidias falciformes, tabicadas y con célula pie y clamidosporos intercalares o terminales, aislados o agrupados de 2 o 3 elementos.

Colonia gigante en medio de Czapek, a los 10 días de incubación a 28°C se observó una colonia circular de 6cm de diámetro con

micelio aéreo corto, blanco, veloso en la parte periférica y rastrero y grisáceo en la zona media. La parte central de la colonia presentó un micelio aéreo verde grisáceo con centro elevado. El reverso fue incoloro, salvo en la parte central que presentó un punto verde.

Colonia gigante en medio de agar-miel de Sabouraud, a los 10 días de incubación a 28°C mostró una colonia circular de 7cm de diámetro, con micelio aéreo corto, veloso y zonada en forma concéntrica. La parte periférica era blanco-grisácea, la zona media era de color violeta intenso y el centro era elevado y gris. Por el reverso se observó un pigmento violáceo difusible al medio de cultivo (Figuras 3 y 4).



Figura 3 - Colonia gigante de *Fusarium oxysporum* en agar-miel de Sabouraud a los 10 días de incubación a 28°C.



Figura 4 - Preparación por disociación del cultivo anterior, montada en azul lactofenol, observada con 250X, mostrando hifas hialinas, ramificadas y tabicadas, clamidosporos terminales y macroconidias falciformes tabicadas.

Microcultivo en agar-papa glucosado, a los 7 días de incubación a 28°C micelio filamentos, hialino, ramificado y tabicado de 3 a 5µm de diámetro, con clamidoconidias intercalares o terminales, aisladas o en grupos de 2 ó 3 elementos, esféricas y rugosas, tomaban intensamente el azul lactofenol y medían 8 a 13µm de diámetro. Los esporóforos eran fialides afiladas, que salían en ángulo recto del micelio vegetativo, algunos presentaban un tabique transversal, eran simples o trifurcados y medían 16 a 24µm de largo por 2 a 4µm de ancho. Los esporos fueron microconidias sin tabiques en forma de salchicha, mesoconidias en forma de didimosporos y macroconidias

falciformes, tabicadas de 20 a 24µm de largo por 2 a 3µm de ancho y con célula pie. Se observaron con frecuencia agrupaciones de esporóforos (esporodoquios). Los caracteres descriptos permitieron clasificar provisoriamente al hongo aislado como *Fusarium oxysporum*.

Se inició tratamiento con anfotericina B a razón de 0.3mg/kg/día, en dosis progresivamente crecientes hasta llegara 1mg/kg/día.

La evolución fue buena pero lenta, y al completar la dosis de 1g de anfotericina B se decidió continuar con itraconazol 400mg/día per os, asociado a ciclopiroxolamina de aplicación local (crema) durante 1 mes.

DISCUSION

Los aspectos clínicos exhibidos en el presente caso permiten catalogarlo como una fusariosis cutánea focalizada, de origen probablemente traumático, en un paciente sin antecedentes clínicos de depresión inmune. Puede descartarse la simple contaminación de la herida por la observación reiterada de hifas invadiendo los tejidos correspondientes en los exámenes microscópicos de muestras obtenidas por biopsias de piel o escarificación de la úlcera. Los caracteres observados en estos filamentos son los descritos para el género *Fusarium*, aunque su diferenciación con los filamentos de *Aspergillus*, *Acremonium* o *Pseudallescheria boydii* es difícil¹⁵. Sin embargo, las hifas de *Fusarium* suelen ser más rígidas, presentan diámetros diferentes, y su ramificación es irregular y no dicotómica como en *Aspergillus*¹. A diferencia de lo observado en los casos diseminados, no comprobamos en este paciente la invasión de estructuras vasculares.

La especie aislada, *F. oxysporum*, es la más frecuentemente hallada como agente productor de lesiones cutáneas e infecciones sistémicas en el hombre^{7 11 14}. Su clasificación es provisoria dado que la identificación de certeza de estos microorganismos sólo es realizada en centros de referencia en taxonomía.

Estos hongos habían sido agrupados hace algunas décadas en el género *Cephalosporium*, y un hongo, semejante al encontrado en este caso, fue clasificado por uno de nosotros como *Cephalosporium falciforme*¹⁶.

Los vegetales que penetraron en la piel como consecuencia del traumatismo inicial constituyeron la fuente probable de infección, ya que las hierbas aplicadas en la herida con fines terapéuticos habían sido hervidas.

El tratamiento de elección es la anfotericina B, aunque la ausencia de respuesta a la misma ha sido observada tanto en fusariosis diseminada como localizada^{1 3}. La utilidad de los compuestos azólicos en los tratamientos de la infección por *Fusarium spp*, así como de las pruebas de sensibilidad de antifúngicos *in vitro*, es materia de controversia^{1 8}.

Recientemente se han registrado dos casos, uno de úlcera de pierna y otro de micetoma por *Fusarium*, que tuvieron buena evolución con ketoconazol por vía oral^{2 10}, aunque debe señalarse que faltan estudios prospectivos que avalen estos resultados preliminares.

En relación a los tratamientos aplicados al paciente, la anfotericina B por vía I.V. provocó escasas modificaciones, en tanto que la asociación de itraconazol por vía oral con la aplicación local de ciclopiroxolamina produjo un rápido retroceso, hasta llegar a la cicatrización completa en 4 meses. (Figura 5). El debridamiento y la remoción de los tejidos necrosados puede mejorar el pronóstico de esta micosis¹⁸.

La úlcera cutánea en un paciente proveniente de regiones con clima tropical o subtropical representa un desafío para el médico tratante, debido a la rica gama de posibilidades etiológicas que involucra



Figura 5 - Cicatrización completa de la úlcera a los 4 meses postratamiento.

(Tabla 1)^{5 6 12 13}. El relevamiento cuidadoso de los antecedentes epidemiológicos (medio ambiente, actividad laboral, costumbres), como también de la historia natural del

Tabla 1 - Úlcera crónica de procedencia tropical o subtropical.

| Diagnóstico diferencial | |
|--|--|
| Entidad clínica | Etiología |
| Úlcera tropical (Úlcera fagedénica tropical) | <i>Borrelia vincenti</i> <i>Fusobacterium fusiforme</i> + Deficiencias nutricionales + Trauma |
| Leishmaniasis cutánea | <i>Leishmania spp.</i> |
| Tuberculosis (TBC) | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| TBC orificial-Úlcera TBC | <i>M. bovis</i> |
| Escrofuloderma-Lupus vulgar | |
| Eritema indurado de Bazin (var. ulcerada Hutchinsonson) | |
| Micobacteriosis cutáneas | <i>Mycobacterium ulcerans</i> |
| Úlcera de Buruli | |
| Granuloma de las piscinas (período tardío) | <i>M. marinum</i> |
| Difteria cutánea (Veld sore) | <i>Corynebacterium diphtheriae</i> |
| Pian ó Frambesia ó Buba (Yaws) (Etapa tardía) | <i>Treponema pertenue</i> |
| Sífilis (Maligna precoz) (Terciana-Gomas ulcerados) | <i>Treponema pallidum</i> |
| Ectima piógeno | <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Loxoscelismo cutáneo | <i>Loxosceles spp.</i> |
| Micosis | |
| Paracoccidioidomicosis | <i>P. brasiliensis</i> |
| Histoplasmosis | <i>Histoplasma capsulatum</i> |
| Blastomicosis | <i>Blastomyces dermatitidis</i> |
| Esporotricosis | <i>Sporothrix schenckii</i> |
| Cromoblastomicosis | <i>Fonsecaea pedrosoi</i> * |
| Criptococosis | <i>Cryptococcus neoformans</i> |
| Hialohifomicosis | <i>Fusarium spp -Acremonium spp</i> |
| Coccidioidomicosis | <i>Coccidioides</i> |
| Entidad clínica | Etiología |
| Pioderma gangrenoso | Desconocida (Ectima gangrenoso) |
| Úlcera varicosa | Insuficiencia venosa |
| Cáncer de piel | Desconocida |
| Epitelioma basocelular (Ulcus rodens) | |
| Epitelioma espinocelular | |
| Amebiasis cutánea | <i>Entamoeba histolytica</i> |
| Mal perforante | Trastornos neuro-vasculotróficos: Alcoholismo - Hansen-DBT-Sífilis (Tabes) Tabaquismo -Siringomielia |
| Anemialcálciforme | Hemoglobina S |

* Género y especie más frecuente en América del Sur. Además puede ser producida por *Cladosporium canionii*, *Phialophora verrucosa*, *Fonsecae compactum* y *Rhinoeladialla exophiala*.

proceso mórbido, adquieren una importancia fundamental para la orientación diagnóstica, la cual deberá complementarse con el auxilio del

laboratorio de microbiología, frecuentemente asociado al estudio anatómo-patológico, que permitirá el diagnóstico de certeza.

SUMMARY

A case of cutaneous hialobhyphomycosis, due to *Fusarium oxysporum*, in a 40 years old man is presented. The patient came from Paraguay where he worked in a tropical rural area. His disease had begun 2 months before his admission as a skin ulcer located in the left leg. Clinical characteristics,

diagnosis methods, differential diagnosis with other ulcers of the legs in tropical areas as well as therapeutic measures are discussed in this presentation.

Keys-words: Skin ulcer. *Fusarium*. Differential diagnosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anaissie E, Kantarjian H, Ro J, Rolston K, Fainstein V, Bodey G. The emerging role of *Fusarium* infections in patients with cancer. *Medicine* 67:77-83, 1988.
2. Baudraz-Rosselet J, Monod M, Borridori L, Ginalsky JM, Vion B, Boccard C, Frenk E. Micetoma of the foot due to *Fusarium sp* treated with oral ketoconazole. *Dermatology* 184:303-305, 1992.
3. Del Palacio Hernanz A, Gutierrez Díaz A, Gutierrez Díaz E. Ulcera corneal por *Fusarium solani*. *Revista Iberoamericana de Micología* 2:29-35, 1985.
4. Del Palacio Hernanz A, Perez Revilla A, Coello Nogues A. *Fusarium solani* en herida de fractura abierta. *Revista Iberoamericana de Micología* 4:63-68, 1987.
5. Farmer E. Dermatologic diseases. In: Strickland GT (ed) *Hunter's tropical medicine*, 7th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, part 1, p.71-81, 1991.
6. Gatti JC, Cardama JE. *Manual de Dermatología. Ulceraciones y gangrenas*. 11^{va} edición, Editorial El Ateneo, Buenos Aires, p.80-84, 1989.
7. Guarro J, Gené J. *Fusarium* infections. Criteria for the identification of the responsible species. *Mycoses* 35:109-114, 1992.
8. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Infections due to miscellaneous molds. In: Kwon-Chung, Bennett JE (ed) *Medical Mycology*, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 733-767, 1992.
9. Lacaz C, Porto E, Costa Martin JE. Hialohifomicose. In: Lacaz C, Porto E, Costa Martin JE (ed) *Micología médica*, Sarvier, Sao Paulo, p. 421-430, 1991.
10. Landau M, Srebrnik A, Wolf R, Bashi E, Brenner S. Systemic ketoconazole treatment for *Fusarium* leg ulcers. *Internal Journal of Dermatology* 31:511-512, 1992.
11. Matsuda T, Matsumoto T. Disseminated hyalohyphomycosis in a leukemic patient. *Archives of Dermatology* 122:1171-1175, 1986.
12. Pettit JHS. Clinical Problems in the Tropics: Dermatologic Problems. In: Manson-Bahr PEC, Bell DR (ed) *Manson's Tropical Diseases*, 19th edition. Bailliere-Tindall, London, p. 1054-1070, 1987.
13. Pierard GE, Franchimont C, Vardar M, Zaghoul A. Ulceres tropicaux. In: Pierard GE, Caumus E, Franchimont C, Arrese Estrada J.(ed) *Dermatologie tropicale*. Editions de L'Universite de Bruxelles/AUPELF, Bruxelles, p. 579-583, 1993.
14. Neumeister B, Bartmann P, Gaedicke G, Marre R. A fatal infection due to *Fusarium oxysporum* in a child with Wilm's tumour. Case report and review of the literature. *Mycoses* 35:115-119, 1992.
15. Rippon JW. Hialohifomicosis. In: Rippon JW (ed) *Tratado de micología médica*, 3^{ra} edición, Interamericana. Mc Graw Hill, México, p. 787-805, 1990.
16. Rubinstein P, Negroni R. Cephalosporosis diseminada (1 caso). In: *Memorias del VII Congreso Ibero-Latinoamericano de Dermatología*, Caracas, Venezuela, p.1308-1313, 1971.
17. Thomas PA, Geraldine P. Fungal keratitis due to *Fusarium* and other fungi. *Journal de Mycologie Médicale* 2:121-131, 1992.
18. Warnock DW, Johnson EM. Clinical manifestations and management of hyalo-hyphomycosis in the compromised patient. In: Warnock DW, Richardson MP (ed) *Fungal infection in the compromised patient*, 2nd edition, John Wiley & Sons Ltd, Chischester, New York, p.247-310, 1991.