



Εν τω βάθει δερματική φουζαρίωση σε ανοσοεπαρκή ασθενή: διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις

Χριστίνα Σπυριδωνίδου, Σουλβάνα Καραμπάρπα, Ηλέκτρα Νικολαΐδου, Γεωργία Βρυώνη, Ευάγγελος Δασκαλάκης, Βασιλική Νικολάου, Ευθυμία Σουρά, Ελένη Ρεμουντάκη, Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός

Α' κλινική Αφροδισίων και Δερματικών νόσων, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

Deep cutaneous fusariosis in an immunocompetent patient: diagnostic and therapeutic challenges

Christina Spyridonidou, Sylvana Karamparpa, Electra Nicolaidou, Georgia Vroni, Evangelos Daskalakis, Vasiliki Nikolaou, Eleni Remountaki, Efthimia Soura, Alexandros I. Stratigos

First Department of Venereology and Dermatology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Andreas Syggros Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εν τω βάθει μυκητίαση του δέρματος από *Fusarium* spp αποτελεί μια σπάνια νοσολογική οντότητα, με μεγαλύτερη επίπτωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός ανοσοεπαρκούς άρρενος ασθενή 33 ετών με εν τω βάθει δερματική λοίμωξη από *Fusarium solani*, που νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο μας. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε αρχικά με ενδοφλέβια λιποσωμική αμφοτερικίνη Β και στη συνέχεια με ισαβουκοναζόλη, με πλήρη υποστροφή των βλαβών. Στόχος αυτού του άρθρου είναι η επαγρύπνηση των κλινικών ιατρών σχετικά με τη διαγνωστική προσέγγιση και την θεραπευτική αντιμετώπιση της εν τω βάθει δερματικής φουζαρίωσης, τόσο σε ανοσοεπαρκείς όσο και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: *Fusarium*, Φουζαρίωση, λιποσωμική αμφοτερικίνη Β, ισαβουκοναζόλη

ABSTRACT

Deep cutaneous fusariosis caused by *Fusarium* spp. is a rare clinical entity, occurring more frequently in immunocompromised patients. We present the case of a 33-year-old immunocompetent male with deep cutaneous infection caused by *Fusarium solani*, who was hospitalized in our institution. The patient was initially treated with intravenous liposomal amphotericin B followed by isavuconazole, resulting in complete resolution of the lesions. The aim of this article is to raise clinicians' awareness regarding the diagnostic approach and management of deep cutaneous fusariosis in both immunocompetent and immunocompromised patients.

KEYWORDS: *Fusarium*, fusariosis, liposomal amphotericin B, isavuconazole



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φουζαρίωση (fusariosis) αποτελεί λοίμωξη που προκαλείται από μύκητες του γένους *Fusarium*, οι οποίοι είναι σαπροφυτικοί μικροοργανισμοί του περιβάλλοντος και ανευρίσκονται κυρίως στο έδαφος, στα φυτά, στο νερό και στον αέρα. Στον άνθρωπο δρουν ως ευκαιριακά παθογόνα, με την πλειονότητα των λοιμώξεων να εμφανίζεται στο πλαίσιο ανοσοκαταστολής.¹ Ωστόσο, έχουν περιγραφεί περιστατικά φουζαρίωσης και σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, κυρίως μετά από τραυματισμό του δέρματος ή διαταραχή του επιθηλιακού φραγμού. Η φουζαρίωση μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως εντοπισμένη είτε ως συστηματική λοίμωξη. Οι εντοπισμένες μορφές αφορούν συχνότερα το δέρμα, τους όνυχες και τους οφθαλμούς, ιδιαίτερα μετά από τραυματισμό ή λύση της συνέχειας του δέρματος. Αντιθέτως, η συστηματική φουζαρίωση παρατηρείται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, με συχνότερη εντόπιση τους πνεύμονες, ενώ η αιματογενής διασπορά μπορεί να οδηγήσει σε προσβολή πολλαπλών οργάνων.¹ Κλινικά, η νόσος εκδηλώνεται με ερυθηματώδεις επώδυνες βλατίδες, οζίδια, έλκη ή αποστήματα. Η διάγνωση βασίζεται στην καλλιέργεια ιστού, στη μικροσκοπική εξέταση και στη βιοψία, ενώ επιβεβαιώνεται με μοριακές τεχνικές.² Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει λιποσωμική αμφοτερικίνη Β, βοριконаζόλη, ισαβουκοναζόλη και ποσακοναζόλη, καθώς και χειρουργικό καθαρισμό νεκρωτικών βλαβών, όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο.³ Η πρόγνωση στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς είναι συνήθως καλή, ενώ στους ανοσοκατεσταλμένους η λοίμωξη μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή συστηματική νόσο. Το ποσοστό θνητότητας στις διάχυτες λοιμώξεις κυμαίνεται μεταξύ 50–80% και προσεγγίζει το 100% σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.^{1,4}

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Πρόκειται για άρρενα ασθενή, 33 ετών, με ελεύθερο ατομικό ιστορικό, ο οποίος προσήλθε στο τμήμα επειγόντων του νοσοκομείου μας λόγω αναφερόμενης έκθυσης εξανθήματος από 14ημέρου, αποτελούμενου από ήπια επώδυνες, ερυθηματώδεις βλατίδες και πλάκες, με κατά τόπους εξέλκωση, σε γραμμοειδή διάταξη κατά μήκος του αριστερού πλαγίου της ρινός, με συνοδό ήπιο οίδημα του αριστερού κάτω βλεφάρου (Εικόνα 1). Ο ασθενής ήταν απύρετος, χωρίς συστηματικά συμπτώματα. Στο πρότερο διάστημα ο ασθενής είχε λάβει αγωγή με αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, δοξκυκλίνη και τοπική αγωγή με μουπιροσίνη, χωρίς βελτίωση της κλινικής του εικόνας.

Με βάση την κλινική του εικόνα και την κατανομή των βλαβών, ο ασθενής αντιμετωπίστηκε αρχικά ως πάσχων από έρπητα ζωστήρα με πιθανή βακτηριακή επιλοίμωξη και έλαβε βαλακυκλοβίρη και κλαριθρομυκίνη. Μετά τετραημέρου και λόγω επιδείνωσης της κλινικής του εικόνας εισήχθη στο νοσοκομείο, όπου τέθηκε σε επιπρόσθετη εμπειρική αγωγή με σιπροφλοξασίνη και κλινδαμυκίνη, ενώ συνεχίστηκε η από του στόματος αγωγή με βαλακυκλοβίρη και η τοπική αγωγή με μουπιροσίνη (Εικόνα 2).

Κατά την εισαγωγή του ασθενούς, έγινε πλήρης κλινικοεργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος περιελάμβανε γενική αίματος, βιοχημικό έλεγχο, ΤΚΕ και CRP, από τον οποίο δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Ελήφθησαν ανοσολογικός (ANA, C3, C4, CoL) και ορολογικός έλεγχος (HIV, σύφιλη, HBV, HCV) που απέβησαν αρνητικοί, ενώ η ακτινογραφία θώρακος της εισαγωγής δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία, με παρουσία διάχυτου οιδήματος στην αριστερή παρειά χωρίς σαφή εικόνα οργανωμένου αποστήματος.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε άμεση μικροσκόπηση για μύκητες, μετά από λήψη υλικού από τις δερματικές βλάβες στην αριστερή επιφάνεια της ρινός. Τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν την παρουσία υφών μυκήτων στα ληφθέντα παρασκευάσματα και ήταν αρνητικά για Λεϊσμάνια. Εστάλησαν καλλιέργειες αίματος και καλλιέργειες πύου για κοινά μικρόβια και μύκητες. Πραγματοποιήθηκε χειρουργική βιοψία και εστάλησαν δείγματα ιστού για ιστολογική εξέταση, καλλιέργεια μυκήτων και άτυπων μυκοβακτηριδίων.

Μετά από επώαση 72 ωρών, εκ της καλλιέργειας πύου για κοινά μικρόβια αναπτύχθηκαν πολλαπλές αποικίες *Fusarium* spp. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε φλεγμονώδη στοιχεία σε όλο πάχος της επιδερμίδας, συμπεριλαμβανομένου του χορίου. Η χρώση PAS ανέδειξε την παρουσία κόκκων ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια.

Η καλλιέργεια ιστού για μύκητες, μετά από επώαση 96 ωρών, επιβεβαίωσε την παρουσία του μύκητα *Fusarium solani*. Η ταυτοποίηση έγινε με τη μέθοδο της φασματομετρίας μάζας (MALDI-TOF MS), που βασίζεται στο «πρωτεϊνικό αποτύπωμα» του μύκητα.

Ο ασθενής ετέθη αρχικά σε ενδοφλέβια λιποσωμική αμφοτερικίνη Β, σε δόση 3mg/kg, με βελτίωση της κλινικής του εικόνας και άμεση υποχώρηση της φλεγμονής (Εικόνα 3). Ωστόσο, λόγω επιδείνωσης της νεφρικής του λειτουργίας (κρεατινίνη 2,1mg/dl) έγινε διακοπή της αμφοτερικίνης και εν συνεχεία, έγινε έναρξη αγωγής με ισαβουκοναζόλη, βάσει του μυκητογράμματος, σε δόση 200mg/8ώρες ενδοφλεβίως για 3 ημέρες και ακολούθως σε από του στόμα-



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Κλινική εικόνα του ασθενούς κατά την αρχική εκτίμηση.



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Κλινική επιδείνωση του ασθενούς την τέταρτη ημέρα νοσηλείας.



ΕΙΚΟΝΑ 3 | Κλινική εικόνα ασθενούς την πρώτη ημέρα από την έναρξη ενδοφλέβιας αμφοτερικίνης Β, υποχώρηση φλεγμονής.



ΕΙΚΟΝΑ 4 | Κλινική εικόνα ασθενούς υπό θεραπεία με ισαβουκοναζόλη, πλήρης υποστρόφη των βλαβών.

τος χορήγηση 200mg ημερησίως. Ο ασθενής παρουσίασε πλήρη υποστρόφη των βλαβών την 4^η ημέρα της αγωγής και έλαβε εξιτήριο με οδηγίες συνέχισης της από του στόματος αγωγής (Εικόνα 4). Έγινε

επανεκτίμηση του ασθενούς στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία, μετά τη λήψη συνολικά 45 ημερών ισαβουκοναζόλης, στην οποία παρέμενε ελεύθερος βλαβών.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φουζαρίωση αποτελεί μια σπάνια εν τω βάθει μυκητίαση, που εμφανίζεται συνηθέστερα σε ανοσοκατεσταλμένους, ιδίως σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, αλλά μπορεί να παρουσιαστεί και σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, συνήθως με δερματική εντόπιση.^{1,4} Η κλινική εικόνα είναι συχνά μη ειδική, μιμούμενη άλλες παθήσεις και οδηγώντας σε καθυστέρηση της διάγνωσης.

Η διάγνωση της φουζαρίωσης βασίζεται στον συνδυασμό ιστοπαθολογικής εξέτασης και καλλιέργειας ιστού. Το *Fusarium* αποτελεί σύμπλοκο ειδών με επικαλυπτόμενα μορφολογικά χαρακτηριστικά, γεγονός που καθιστά δύσκολη την ταυτοποίηση σε επίπεδο είδους. Η αλληλούχηση DNA και ιδιαίτερα η τεχνική Multi- Locus Sequence Typing (MLST) θεωρούνται σήμερα το gold standard για την ταυτοποίηση των ειδών *Fusarium*. Παράλληλα, τεχνικές όπως η PCR και η φασματομετρία μάζας (MALDI-TOF MS) χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο για την ταχύτερη διάγνωση στην κλινική πράξη.²

Η θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελεί συχνά πρόκληση λόγω της αυξημένης αντοχής στα αντιμυκητια-

σικά φάρμακα, ενώ συνιστάται έλεγχος ευαισθησίας στα αντιμυκητιασικά φάρμακα προ έναρξης της αγωγής. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η θεραπευτική αντιμετώπιση της διηθητικής φουζαρίωσης βασίζεται κυρίως στη βορικοναζόλη και τη λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ως θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής. Σε σοβαρές, διάχυτες λοιμώξεις προτείνεται συνδυασμένη αντιμυκητιασική αγωγή. Η ποσακοναζόλη και η ισαβουκοναζόλη αποτελούν εναλλακτικές ή salvage θεραπευτικές επιλογές σε περιπτώσεις αποτυχίας, τοξικότητας ή δυσανεξίας στην αγωγή πρώτης γραμμής. Παράλληλα, συστήνεται ο χειρουργικός καθαρισμός νεκρωτικών βλαβών, όπου αυτός είναι εφικτός. Η αποκατάσταση της ανοσολογικής λειτουργίας του ξενιστή, μέσω ελέγχου της υποκείμενης ανοσοκαταστολής, αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της λοίμωξης.³

Συμπερασματικά, το παρόν περιστατικό υπογραμμίζει τη σημασία της έγκαιρης κλινικής υποψίας, της ταχείας διάγνωσης και της εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης, με στόχο την άμεση αντιμετώπιση και τη βελτιστοποίηση της πρόγνωσης, τόσο σε ανοσοεπαρκείς όσο και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με δερματική φουζαρίωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 2007 Oct;20(4):695–704. doi:10.1128/CMR.00014-07. PMID:17934079; PMCID:PMC2176050.
2. van Diepeningen AD, Brankovics B, Iltes J, van der Lee TAJ, Waalwijk C. Diagnosis of *Fusarium* infections: approaches to identification by the clinical mycology laboratory. Curr Fungal Infect Rep. 2015;9(3):135–143. doi:10.1007/s12281-015-0225-2. PMID:26301000; PMCID:PMC4537702.
3. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, 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. 2021;21(8):e246–e257. doi:10.1016/S1473-3099(20)30784-2. PMID: 33606997.
4. Sheng M, Ritchie B, Afshari Mirak S, Tirumani S, Ramaiya N. Review of Fusariosis in Patients with Hematologic Malignancies. Radiol Imaging Cancer. 2025 Nov;7(6):e250174. doi: 10.1148/rycan.250174. PMID: 41104974; PMCID: PMC12670023.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ηλέκτρα Νικολαΐδου

email: electra.nicol@gmail.com