

Fungemia por complexo *Fusarium solani* em Coinfecção com *Aspergillus terreus* após Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas Haploidêntico por Anemia Aplásica Grave

Bárbara Bastelli ^{1,*}, Isabela Versiani Rocha ¹, Vinícius Ponzio da Silva ^{1,2}, Larissa Simão Gandolpho ^{1,2}, Amanda de Oliveira Rasseli ^{1,3}

¹ Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Hospital Nove de Julho, São Paulo, Brasil.

³ Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, Brasil.

* Correspondência: barbara.bastelli@gmail.com.

Citação: Bastelli B, Silva VP, Gandolpho LS, Rocha IV, Rasseli AO. Fungemia por complexo *Fusarium solani* em Coinfecção com *Aspergillus terreus* após Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas Haploidêntico por Anemia Aplásica Grave. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1):137.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcr137>

Recebido: 9 Outubro 2025

Aceito: 19 Novembro 2025

Publicado: 25 Novembro 2025

Resumo: As infecções fúngicas invasivas (IFIs) representam importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), especialmente na vigência de imunossupressão profunda e prolongada. Entre os agentes etiológicos emergentes, destacam-se os fungos filamentosos, notadamente *Aspergillus spp.* e *Fusarium spp.*, cuja coinfeção, embora rara, configura expressivo desafio diagnóstico e terapêutico. Relata-se um caso inédito de coinfeção por *Aspergillus terreus* e complexo *Fusarium solani* em paciente com anemia aplásica grave submetido a TCTH haploidêntico. O paciente evoluiu com quadro clínico compatível com infecção fúngica disseminada, caracterizada por fungemia por *Fusarium* e lesões cutâneas necróticas, apesar da terapia antifúngica combinada. A falência da enxertia hematopoética e a neutropenia prolongada configuraram os principais fatores determinantes do desfecho desfavorável. Este caso ilustra a complexidade e gravidade das coinfeções fúngicas invasivas em hospedeiros imunocomprometidos, enfatizando a necessidade de vigilância microbiológica rigorosa, diagnóstico precoce e novas abordagens terapêuticas integradas associadas à recuperação imunológica efetiva.

Palavras-chave: Coinfecção; Fusariose; Fungemia; *Aspergillus*; Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; Imunossupressão; Anemia Aplásica.



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

As infecções fúngicas invasivas (IFIs) constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), especialmente na presença de imunossupressão profunda, como nos casos de anemia aplásica grave [1, 2]. Nessa população, a combinação de neutropenia intensa e prolongada, imunossupressão celular induzida por agentes citotóxicos e comprometimento das barreiras mucocutâneas cria um ambiente altamente favorável à colonização e invasão por fungos oportunistas [1].

Entre os agentes etiológicos emergentes, destacam-se os fungos filamentosos, em particular *Aspergillus spp.*, o patógeno mais prevalente em receptores de TCTH, e *Fusarium spp.*, cuja incidência tem aumentado progressivamente, sobretudo em pacientes com doenças hematológicas subjacentes ou expostos a regimes imunossupressores intensivos [3,4]. A fusariose invasiva caracteriza-se por curso clínico agressivo, com tropismo cutâneo, pulmonar e hematogênico. Diferentemente da aspergilose, *Fusarium spp.* apresenta

maior propensão à fungemia, tornando a positividade de hemoculturas um marcador de doença disseminada e prognóstico reservado [4].

As coinfeções fúngicas por espécies filamentosas distintas, embora raras, representam um desafio clínico adicional, frequentemente associado à imunossupressão profunda, dificuldade diagnóstica e limitação terapêutica [1, 2, 4]. O presente relato descreve um caso raro de coinfeção por *Aspergillus terreus* e complexo *Fusarium solani* em paciente com anemia aplásica grave submetido a TCTH haploidêntico, ilustrando a complexidade diagnóstica e terapêutica desses quadros em hospedeiros imunocomprometidos.

2. Relato de Caso

Paciente masculino, 17 anos, natural da Bolívia, previamente hígido, foi admitido com quadro de febre prolongada, perda ponderal, astenia e epistaxe. O hemograma inicial evidenciou pancitopenia grave, com neutropenia profunda ($<100/\text{mm}^3$), hemoglobina de 5,8 g/dL e plaquetas de $4.000/\text{mm}^3$. A biópsia de medula óssea demonstrou hipocelularidade difusa sem presença de blastos, confirmando o diagnóstico de anemia aplásica grave. Durante a internação, em vigência de neutropenia persistente, o paciente manteve quadro de febre contínua. A tomografia computadorizada de tórax revelou consolidação pulmonar compatível com pneumonia bacteriana, posteriormente corroborada pelo isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em lavado broncoalveolar, além de múltiplos nódulos bilaterais com halo em vidro fosco (Figura 1), achado sugestivo de infecção fúngica invasiva.

Frente a esse cenário, procedeu-se à investigação complementar com dosagens seriadas de galactomanana sérica, todas com resultados negativos, e à realização de broncoscopia com lavado broncoalveolar, cuja cultura fúngica e demais pesquisas foram negativas. O exame anatomopatológico de biópsia pulmonar evidenciou hemorragia alveolar difusa, sem alterações morfológicas compatíveis com infecção fúngica. Diante desses achados, foi instituída antibioticoterapia de amplo espectro direcionada e profilaxia antifúngica com voriconazol.

Figura 1. Tomografia computadorizada de tórax, corte axial, evidenciando opacidades em vidro fosco com sinal do halo bilateral, com predominância no lobo inferior esquerdo, achado sugestivo de infiltrado angiocêntrico com hemorragia perilesional, sugestivo de pneumopatia fúngica invasiva.



Após estabilização clínica, iniciou-se o preparo para o transplante haploidentico de células-tronco hematopoéticas, com regime de condicionamento mieloablativo composto por ciclofosfamida (50 mg/kg/dia por 4 dias) e globulina antitímócito (2,5 mg/kg/dia por 3 dias). No pós-transplante precoce (D+6), desenvolveu gengivite ulcerativa necrosante, e a cultura da mucosa oral isolou *Aspergillus terreus*. Considerando o uso profilático prévio de voriconazol e os níveis séricos subterapêuticos do fármaco em dosagens seriadas, optou-se pela substituição por isavuconazol, com o objetivo de ampliar o espectro antifúngico e otimizar a exposição plasmática.

Nos dias subsequentes (D+10), o paciente evoluiu com sinusopatia fúngica extensa e surgimento de lesões cutâneas ulceradas e necróticas em membros inferiores e couro cabeludo (Figura 2). A avaliação histopatológica e microbiológica de amostras de pele e seios paranasais confirmou a presença de complexo *Fusarium solani*, com angioinvasão evidente. Foi realizado desbridamento cirúrgico dos seios da face para redução de carga fúngica e obtenção de material diagnóstico, mantendo-se a terapia antifúngica com isavuconazol.

Figura 2. Lesões cutâneas nodulares e eritemato-violáceas em membros inferiores (A e C) e couro cabeludo (B), com centro necrótico ou ulcerado. As lesões foram submetidas à biópsia e cultura micológica, identificando complexo *Fusarium solani*, confirmando infecção fúngica invasiva.



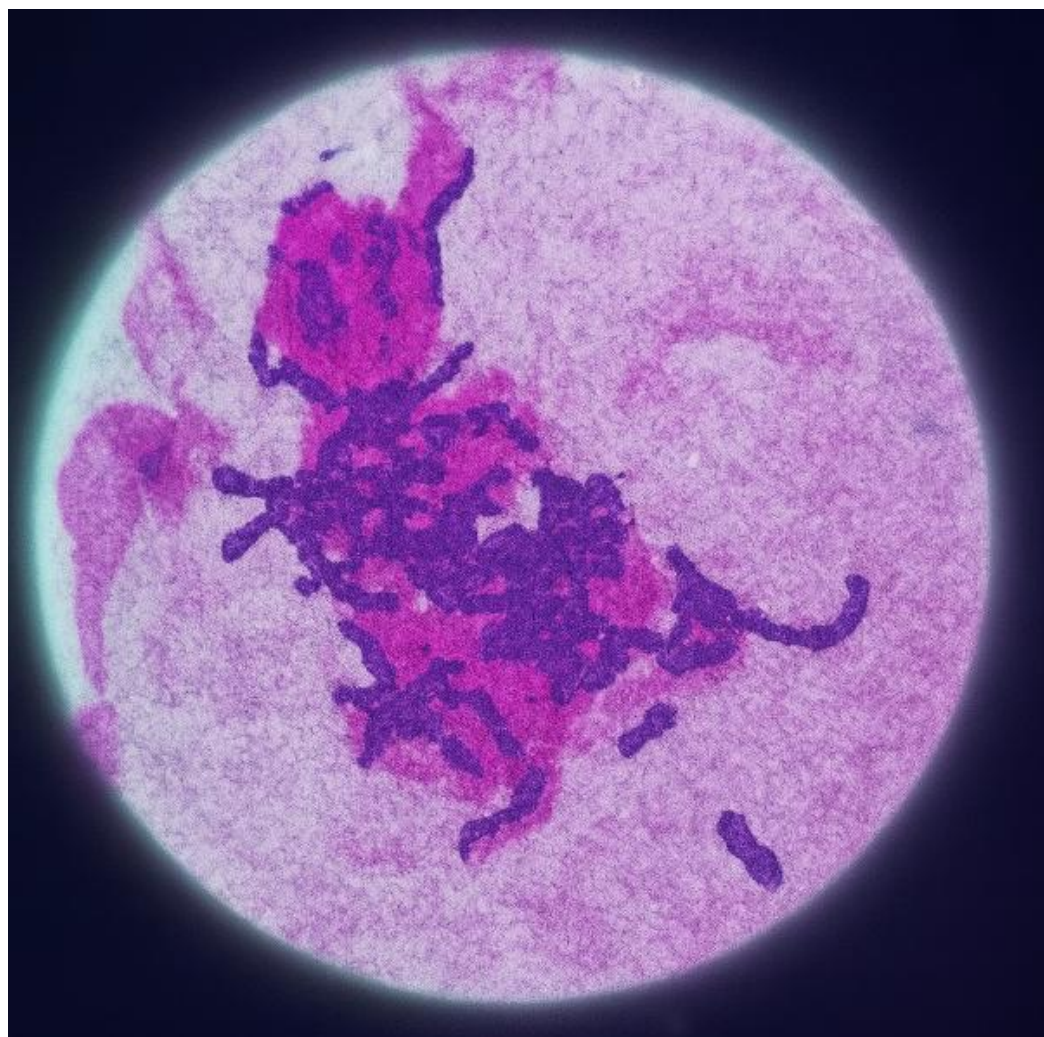
Diante da deterioração clínica progressiva e da febre refratária, foi instituída anfotericina B lipossomal (5 mg/kg/dia IV) em associação ao isavuconazol, com posterior aumento da dose para 7,5 mg/kg/dia IV, como estratégia de resgate terapêutico frente à fusariose disseminada. O paciente evoluiu com hipotensão, hipoxemia e hematoquezia, sendo as hemoculturas periféricas positivas para o complexo *Fusarium solani* (Figura 3), confirmando fungemia ativa. Manteve-se em aplasia hematopoética persistente, apesar do uso de fatores estimuladores de colônias granulocíticas e de suporte intensivo. Não houve evidência de enxertia medular, e o quadro evoluiu com falência de múltiplos órgãos, refratária às medidas terapêuticas instituídas, culminando em óbito no D+30 pós-transplante.

3. Discussão

Coinfecções por fungos filamentosos invasivos, como *Aspergillus terreus* e *Fusarium spp.*, em receptores de TCTH são eventos raros, porém associados a mortalidade extremamente elevada, sobretudo na presença de imunossupressão profunda e prolongada [1,2]. Entre os agentes envolvidos, *A. terreus* destaca-se por sua resistência intrínseca à anfotericina B, o que impõe grande desafio terapêutico, especialmente quando associado a fungos filamentosos de susceptibilidade variável, como *Fusarium spp.* [4,7]. A neutropenia

prolongada continua sendo o principal fator de risco e o determinante mais crítico para o desfecho de IFIs após TCTH. A recuperação neutrofílica é, de forma consistente, o melhor preditor de resposta terapêutica, superando inclusive a escolha do antifúngico quando a aplasia se mantém. Essa observação reforça a mensagem central do relato: sem reconstituição imune, mesmo abordagens antifúngicas agressivas tendem a fracassar [5–7].

Figura 3. Microscopia de cultura de sangue periférico evidenciando conídios fusiformes multicelulares característicos de *Fusarium spp.* (complexo *F. solani*).



A fusariose disseminada, por sua vez, representa uma das formas mais agressivas de infecção fúngica invasiva, marcada por angioinvasão extensa, rápida progressão clínica e alta mortalidade. Diferentemente da aspergilose, em que a fungemia é incomum, *Fusarium spp.* apresenta notável tropismo hematogênico, com hemoculturas positivas em até 60% dos casos, evento fortemente associado à doença disseminada e pior prognóstico [3,4].

No presente relato, a identificação dos fungos foi realizada por métodos morfológicos e cultura, sem caracterização molecular ou testes de susceptibilidade. Essa limitação é relevante no cenário atual, em que dados filogenéticos multilocus levaram à reclassificação de espécies do complexo *Fusarium solani* para o gênero *Neocosmospora*, incluindo *N. keratoplastica* e *N. falciformis* [11–13]. Nesse contexto, na ausência de sequenciamento genético, optou-se por manter a nomenclatura clínica tradicional “*Fusarium solani* species complex (FSSC)”, ainda amplamente utilizada na prática médica. Essa limitação, contudo, possui potenciais implicações terapêuticas, visto que espécies crípticas dentro do FSSC

podem apresentar perfis de suscetibilidade distintos e resistência variável aos triazólicos e polienos, influenciando diretamente a condução terapêutica e o prognóstico [4,7,11–13].

O diagnóstico de coinfecção fúngica invasiva exige a integração de dados clínicos, histopatológicos e microbiológicos. No presente caso, a demonstração de hifas hialinas septadas em biópsias de múltiplos sítios, mucosa oral, pele, seios paranasais e corrente sanguínea, confirmou o padrão de hialohifomicose disseminada. Entretanto, o exame histopatológico isolado não permite distinguir morfologicamente *Fusarium spp.* de *Aspergillus spp.*, o que tornou a cultura micológica essencial para a identificação definitiva dos agentes, sobretudo em cenários de coinfecção [3,4].

Entre os biomarcadores séricos, a beta-D-glucana apresenta sensibilidade limitada na fusariose, podendo permanecer negativa mesmo em infecção disseminada [4]. A galactomanana, embora útil na aspergilose invasiva, pode apresentar reatividade cruzada com outras hialohifomicoses, incluindo *Fusarium spp.*, reforçando a importância da interpretação integrada dos achados laboratoriais e microbiológicos [3,4,8]. No caso descrito, as hemoculturas foram positivas para o complexo *Fusarium solani*, confirmando fungemia ativa e caracterizando a disseminação hematogênica típica da fusariose invasiva. Esse achado reforça o caráter altamente angioinvasivo da infecção e o prognóstico reservado associado a esse padrão de envolvimento sistêmico [3,4].

A conduta antifúngica foi estabelecida de forma escalonada, orientada pelos achados microbiológicos e pela evolução clínica. O uso de voriconazol como profilaxia no período peri-transplante foi adotado conforme estratégia profilática de primeira linha em receptores de TCTH submetidos a regimes mieloablativos, especialmente em instituições com alta prevalência de aspergilose invasiva [1,4,7].

Após o isolamento de *Aspergillus terreus*, e diante de níveis séricos subterapêuticos de voriconazol, optou-se pela substituição por isavuconazol, antifúngico triazólico de amplo espectro e perfil farmacocinético mais previsível, embora com atividade variável frente ao complexo *Fusarium solani* (FSSC). Essa escolha também levou em consideração a resistência intrínseca de *A. terreus* à anfotericina B, o que inviabilizava seu uso isolado [4,7,9,10]. Diante da confirmação de fusariose invasiva em biópsias de pele e seios paranasais e da progressão clínica refratária, instituiu-se anfotericina B lipossomal em combinação com isavuconazol, visando expandir a cobertura antifúngica diante da heterogeneidade de suscetibilidade do FSSC e da resistência intrínseca de *Fusarium spp.* às equinocandinas [4,7].

Em contextos de coinfecção por fungos com perfis de resistência contrastantes, como *A. terreus* e FSSC, regimes combinados podem representar uma estratégia de resgate racional, ainda que a evidência de sinergismo clínico permaneça limitada. Apesar da abordagem terapêutica agressiva, a ausência de recuperação neutrofílica permaneceu como fator determinante para o desfecho desfavorável, reiterando seu papel central na resposta às infecções fúngicas invasivas [4–7,9,10]. Por fim, faz-se necessário destacar duas limitações técnicas que restringem a individualização do tratamento neste caso: (i) ausência de testes de sensibilidade (MICs), que poderiam orientar preferências entre triazólicos e polienos para o FSSC; e (ii) ausência de identificação molecular, que impediria reconhecer espécies dentro do complexo com padrões de suscetibilidade mais favoráveis ou desfavoráveis. Apesar disso, frente à piora hemodinâmica, lesões cutâneas angioinvasivas, sinusopatia extensa e, por fim, fungemia por FSSC, a opção por uma terapia combinada de amplo espectro foi clinicamente justificada pela gravidade do caso, ainda que com probabilidade de êxito reduzida na ausência de enxertia.

Medidas adjuvantes como otimização do suporte hematológico (uso de G-CSF), controle cirúrgico de foco (desbridamento de seios paranasais) e suporte intensivo foram adotadas de acordo com a evolução clínica. Em cenários selecionados e conforme disponibilidade institucional, transfusão de granulócitos e imunomodulação (p.ex., IFN- γ) são mencionadas em relatos e séries pequenas, mas sua efetividade depende criticamente de um ambiente permissivo à enxertia e de controle da toxicidade cumulativa; a

aplicabilidade permaneceu limitada neste caso pela aplasia sustentada. Quanto a novas moléculas antifúngicas, há expectativa de fármacos em desenvolvimento com perfis promissores contra fungos filamentosos, mas sua disponibilidade e evidência clínica robusta em FSSC ainda são restritas; portanto, seu papel atual permanece potencial e não definitivo [6,7,9,10].

4. Conclusão

O presente caso ilustra a complexidade diagnóstica e terapêutica das coinfeções fúngicas invasivas em receptores de TCTH, particularmente na vigência de neutropenia prolongada e falência de enxertia hematopoética. A identificação concomitante de *Aspergillus terreus* e *Fusarium solani* ressalta a importância de uma abordagem microbiológica integrada, que combine métodos morfológicos, culturais e moleculares para o diagnóstico preciso.

O caso também evidencia as limitações ainda existentes no diagnóstico e tratamento antifúngico em contextos de alta complexidade, nos quais a ausência de testes de sensibilidade e de caracterização molecular restringe a individualização terapêutica e o uso racional de antifúngicos. Por fim, a evolução desfavorável reforça o papel crucial da reconstituição imune como determinante fundamental de resposta, independentemente do regime antifúngico empregado.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido do participante, em conformidade com as diretrizes éticas estabelecidas pela Resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, antes do início da coleta de dados/procedimentos.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Referência

1. Li C, Xu W, Zhang H, et al. Invasive fungal disease in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter epidemiological study (CAESAR 2.0). *Clin Infect Dis*. 2025;80(4):807-16.
2. Abad CLR, Razonable RR. A review of endemic mycoses after hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(6):e14155.
3. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):695-704.
4. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:27-46.
5. Walker J, Smith J, Jones M, et al. Challenges in management of invasive fungal infections in stem cell transplant. *Transpl Infect Dis*. 2023;25 Suppl 1:e14175.
6. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: update on epidemiology, risk factors and prognosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020005.
7. Panagopoulou P, Roilides E. An update on pharmacotherapy for fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(11):1453-82.
8. Tang Z, Liu Y, Wang J, et al. Current status and new experimental diagnostic methods of invasive fungal infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Microbiol*. 2024;206(5):237.
9. Bosetti S, Rossi G, Bianchi L. Isavuconazole-breakthrough disseminated *Fusarium fujikuroi* infection in a patient with allogeneic hematopoietic stem cell transplant: diagnostic and therapeutic challenges. *Healthbook Times Onco-Hema* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 24]; Available from: <https://onco-hema.healthbooktimes.org/article/73784>.
10. Isavuconazole – lack of efficacy in treatment of *Fusarium* infection. *Reactions Weekly*. 2025;1990(1):164.
11. Lombard L, Crous PW, Wingfield MJ, et al. Generic concepts in Nectriaceae. *Stud Mycol*. 2015;80:189-245.
12. Geiser DM, Jiménez-Gasco MD, Kang S, et al. One fungus, one name: defining the genus *Fusarium* in a scientifically robust way that preserves longstanding use. *Phytopathology*. 2013;103(5):400-8.
13. Zhang N, O'Donnell K, Sutton DA, et al. Members of the *Fusarium solani* species complex that cause infections in both humans and plants are common in the environment. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):2186-90.