

Aspergilosis diseminada en un paciente inmunodeprimido

Sara Isabel Palencia Pérez*, José Luis Rodríguez Peralto**,
Aurora Guerra Tapia* y Luis Iglesias Díez*

Servicios de *Dermatología y **Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Resumen.—Los aspergilos son hongos saprofitos, aunque pueden actuar como patógenos, sobre todo en inmunodeprimidos, produciendo a menudo enfermedad invasiva de curso fulminante. Las manifestaciones cutáneas de la aspergilosis diseminada son infrecuentes, apareciendo en el 5% al 10% de los casos.

Presentamos un caso de infección cutánea y pulmonar por *Aspergillus flavus* en una mujer de 30 años de edad inmunodeprimida debido a un tratamiento quimioterápico por una leucemia aguda. La paciente desarrolló múltiples nódulos pulmonares y una única lesión nodular eritematosa dolorosa. El diagnóstico se estableció mediante el estudio histopatológico y el cultivo de una biopsia de la lesión cutánea. El organismo aislado fue *A. flavus*. Se realizó excisión quirúrgica de la lesión junto a tratamiento antifúngico con altas dosis de anfotericina B intravenosa, seguida de itraconazol por vía oral, obteniendo una buena respuesta.

Palabras clave: aspergilosis diseminada y cutánea, piel, inmunosupresión.

Palencia Pérez SI, Rodríguez Peralto JL, Guerra Tapia A, Iglesias Díez L. Aspergilosis diseminada en un paciente inmunodeprimido. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(8):507-10.

DISSEMINATED ASPERGILLOSIS IN AN IMMUNOCOMPROMISED PATIENT

Abstract.—Aspergilli are saprophytic fungi, although they can behave like pathogens, mainly in immunosuppressed patients, producing often an invasive illness of fulminant course. Cutaneous manifestations of disseminated aspergillosis are uncommon, occurring in 5 to 10 percent of cases.

We report a cutaneous and pulmonary infection by *Aspergillus flavus* in a 30-year-old woman, immunosuppressed after antineoplastic chemotherapy for acute leukaemia. She developed multiple pulmonary nodules and a single painful erythematous nodule. A diagnosis was made by histopathological studies and cultures of a skin biopsy specimen. The fungal organism isolated was *A. flavus*. The patient responded well to surgical removal of cutaneous lesion and antifungal therapy with high-dose intravenous amphotericin B followed by oral itraconazole.

Key words: aspergillosis cutaneous disseminated, skin, immunosuppression.

INTRODUCCIÓN

Los aspergilos son hongos que se encuentran distribuidos extensamente por la naturaleza. En el huésped sano actúan habitualmente como saprofitos, colonizando mucosas como la de los senos paranasales, tracto respiratorio alto y bajo, conducto auditivo externo y tracto gastrointestinal¹. Ocasionalmente pueden actuar como patógenos para el hombre, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos en los que constituye la infección fúngica oportunista más frecuente después de la candidiasis, constituyendo el 20% de todas las infecciones fúngicas en receptores de un trasplante de órgano².

La afectación cutánea es poco frecuente y se puede dividir según su patogenia^{3,4} en aspergilosis cutánea primaria, secundaria, por diseminación hematógena, y por contigüidad.

Correspondencia:

Sara Isabel Palencia Pérez. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid.

Aceptado el 1 de mayo de 2002.

Las manifestaciones clínicas dermatológicas no son específicas, siendo necesarios el examen histológico y el cultivo para su diagnóstico. El pronóstico es malo, superando el 90% de la mortalidad en formas invasivas², por lo que el diagnóstico precoz es fundamental para poder instaurar un tratamiento correcto.

Presentamos una paciente con leucemia aguda bifenotípica que desarrolló una aspergilosis diseminada con afectación cutánea y pulmonar, con resolución de las lesiones tras realizar un tratamiento antifúngico adecuado.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 30 años, sin antecedentes personales de interés, que refería astenia progresiva de aproximadamente un mes de evolución. Se realizó un hemograma donde destacaba una leucocitosis de 53.900 leucocitos/ l con 80% de blastos. En una extensión de sangre periférica se encontraron blastos de tamaño medio-grande, con alta relación núcleo-citoplasma y nucléolos evidentes en número de dos o más. En la

bioquímica destacaba una lactatodeshidrogenasa (LDH) de 1.867 UI/l (90-230). Se realizó una radiografía de tórax que fue normal. El estudio hematológico demostró una leucemia aguda bifenotípica. Se instauró tratamiento quimioterápico para leucemia mieloide aguda tipo 3+7 (citarabina e idarrubicina), sin obtener respuesta, por lo que posteriormente se inició tratamiento quimioterápico para leucemia linfática aguda tipo ULM (vincristina, daunoblastina, prednisona), obteniendo una respuesta parcial.

Al finalizar el último ciclo, encontrándose la paciente afebril y asintomática, se realizó una radiografía de tórax donde se advirtió una imagen nodular de bordes mal definidos de 1,5 cm de diámetro, localizada en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo (LSI). Diez días más tarde una tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal confirmaba la existencia del nódulo periférico en segmento anterior del LSI, con un área de densidad de partes blandas en su interior y una semiluna posterolateral derecha de cavitación. Mostraba una pared irregular pero fina, con escasa reacción del parénquima adyacente. Su tamaño ya era de aproximadamente 2,6 cm. Se descubrió además la presencia de 5 nuevas lesiones nodulares.

Dado el contexto de inmunosupresión, estos nódulos pulmonares se consideraron más sugerentes de patología infecciosa oportunista (micosis) que de enfermedad metastásica.

A los pocos días le apareció una lesión nodular dolorosa en el costado, de 6 cm de diámetro, de superficie eritematosa y crecimiento rápido. Se realizó biopsia cutánea, enviando muestra para cultivo y para estudio histopatológico. En el cultivo se identificó *Aspergillus flavus* y el examen histológico mostraba en piel una lesión centrada en el tejido celular subcutáneo (fig. 1) donde se observaba un área de necrosis amplia de los lobulillos adiposos (figs. 2 y 3), en cuyo interior se reconocían abundantes nidos de hifas fúngicas tabicadas, positivas con las tinciones de PAS y metenamina plata.

Con el diagnóstico de aspergilosis con afectación cutánea y pulmonar se extirpó el nódulo subcutáneo y se inició tratamiento con anfotericina B liposomal por vía intravenosa a dosis de 5 mg/ kg/ d, suspendiéndose al mes del inicio por una dosis acumulada de 8,4 g. Posteriormente siguió realizando tratamiento con itraconazol 200 mg/ 12 h. En la TAC de seguimiento las lesiones pulmonares habían iniciado su regresión, con clara disminución de su tamaño y sin aparición de nuevos nódulos.

Dado que no se había conseguido una remisión de su leucemia se administró nuevo tratamiento quimioterápico tipo hiper-CAVD (ciclofosfamida, MESNA, adriamicina, vincristina, dexametasona, G-CSF, MTX, Ara-C, ácido folínico), con el que se obtuvo una remi-

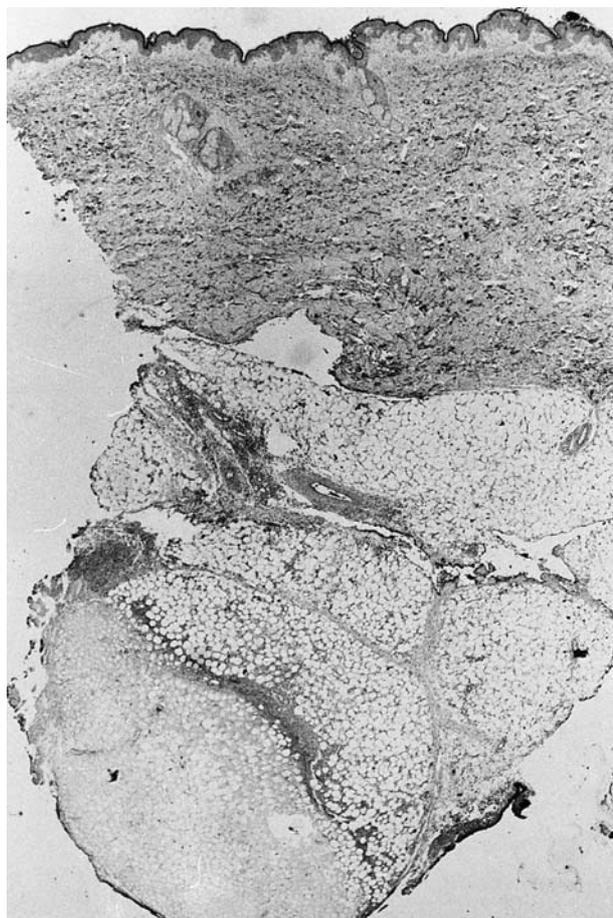


Fig. 1.—Imagen panorámica donde se observa en el tejido celular subcutáneo un área de rarefacción con necrosis grasa extensa.

sión completa de la enfermedad, sin presentar posteriormente signos de recidiva.

En el momento actual la paciente continúa realizando tratamiento con itraconazol por vía oral, perma-

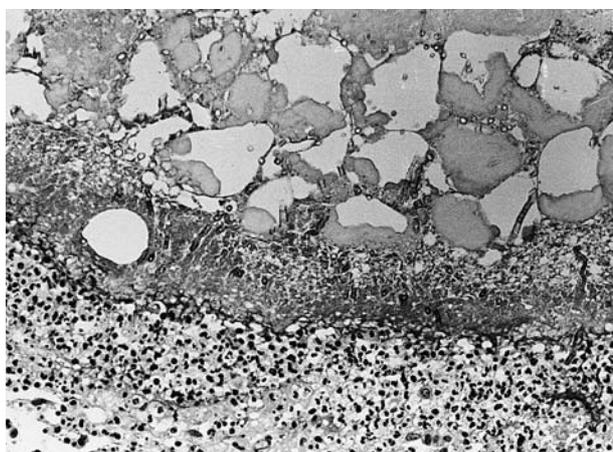


Fig. 2.—Área de necrosis del tejido adiposo donde se observan en la zona periférica hifas de *Aspergillus*.

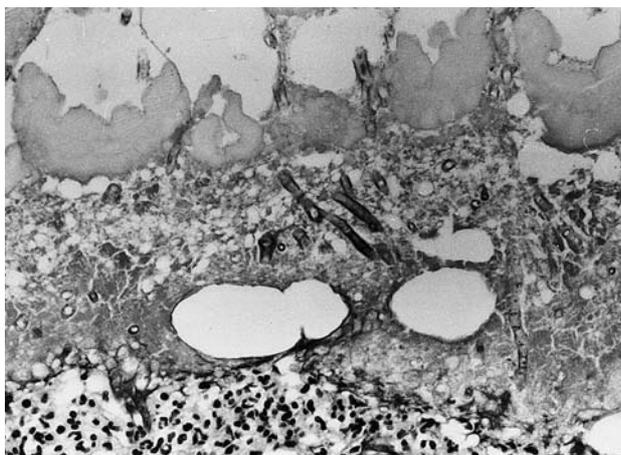


Fig. 3.—Detalle de la figura anterior en la que se reconocen claramente las hifas de *Aspergillus* distribuidas difusamente en el área de necrosis.

nece afebril y asintomática y no le han vuelto a aparecer nuevas lesiones.

DISCUSIÓN

La aspergilosis está causada por un hongo que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. En huésped inmunocompetente rara vez actúa como patógeno^{1, 4-9}, pero en pacientes inmunodeprimidos puede producir enfermedad invasiva de curso fulminante.

Los factores predisponentes fundamentales son la neutropenia (pacientes con enfermedades hematológicas o en tratamiento quimioterápico) y las dosis altas de corticosteroides (que deterioran la función de los macrófagos), ya que para prevenir la infección se requiere una función normal de neutrófilos y macrófagos. También se consideran de alto riesgo^{3, 5} la diabetes, el período neonatal, las inmunodeficiencias primarias o adquiridas y el daño tisular debido a intervenciones quirúrgicas o a infección bacteriana concomitante. Los factores ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad, incluyendo los circuitos de ventilación de los hospitales, catéteres intravenosos (que constituyen una puerta de entrada para los organismos), materiales reutilizables, etc.².

Aspergillus sp. es generalmente patógeno respiratorio, por lo que la infección primaria suele ocurrir por la inhalación de esporas, siendo los órganos principalmente afectados el pulmón y los senos paranasales. La extensión a otros órganos ocurre en un 30% de los casos², siendo en la piel en el 5% al 10%. *A. fumigatus* es la causa más frecuente de infección diseminada, mientras que *A. flavus*, como en nuestro caso, se asocia habitualmente a enfermedad primaria cutánea¹⁰.

La aspergilosis cutánea es infrecuente, aunque existen varios casos publicados. La afectación cutánea puede clasificarse^{3, 4} en primaria, causada por inoculación de *Aspergillus* en piel dañada (lugares de punción de catéteres intravenosos, inoculación traumática, vendajes oclusivos, quemaduras, cirugía), y secundaria, por diseminación hematógena generalmente desde un foco de entrada pulmonar o por contigüidad, llegando desde una cavidad vecina, tal como senos paranasal o maxilar.

Las lesiones de la aspergilosis primaria cutánea generalmente se inician como una placa de celulitis que rápidamente progresa a una úlcera necrótica con escamocostra negruzca. Las lesiones cutáneas de la forma diseminada se inician como pápulas, nódulos o placas dolorosas, únicas, como en el caso de nuestra paciente, o múltiples, que crecen rápidamente, desarrollando en el centro vesiculoampollas hemorrágicas con ulceración posterior, que se cubre de una costra negruzca. Por último, los pacientes con sinusitis por *Aspergillus* pueden desarrollar úlceras necróticas con costras negruzcas en los orificios nasales externos, septo nasal, paladar y piel suprayacente al puente nasal².

Las especies de *Aspergillus* son contaminantes atmosféricos comunes y su cultivo a partir de escamas cutáneas, pus u otros exudados tiene escaso valor, ya que se puede considerar una contaminación de la muestra o el medio. Mayor valor tiene el aislamiento por cultivo de una biopsia obtenida con técnica estéril y de una zona ulcerada, principalmente si el estudio histológico demuestra la presencia de granulomas, áreas de supuración y formación de abscesos o la presencia de hifas tabicadas y ramificadas con mínima respuesta inflamatoria mixta, como fue demostrado en la biopsia realizada en nuestra paciente. Los hongos se visualizan mejor con la tinción de plata metenamina¹¹. La identificación de las especies se obtiene por el estudio morfológico, macroscópico y microscópico de la colonia¹².

La enfermedad primaria pulmonar, cutánea o de los senos produce generalmente una enfermedad diseminada con un pronóstico muy malo y una mortalidad mayor del 90%². El tratamiento¹³ de elección es la anfotericina B intravenosa a dosis altas¹⁰. El itraconazol oral se ha utilizado como tratamiento alternativo¹⁴⁻¹⁶. La excisión quirúrgica de lesiones cutáneas primarias puede ayudar al tratamiento, pero no evita la diseminación en pacientes con neutropenia persistente². En nuestra paciente se realizó extirpación de la lesión cutánea administrando anfotericina B intravenosa a dosis de 5 mg/kg/d durante un mes y posteriormente itraconazol por vía oral, obteniendo una buena respuesta.

La forma diseminada de la aspergilosis es cada vez más frecuente debido al mayor uso de tratamientos

inmunosupresores y a la prolongación de la vida en pacientes con enfermedades crónicas y debilitantes; por tanto se debería incluir en el diagnóstico diferencial de los casos de fiebre persistente a pesar del uso de antibióticos, neumonías y sinusitis necrotizantes, entre otros; incluso en pacientes no inmunosuprimidos, ya que la detección y el tratamiento precoces son esenciales para disminuir la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borbujo J, Casado M, Villalba J, et al. Aspergilosis diseminada posquirúrgica, con afectación cutánea, en paciente no inmunosuprimido. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:41-5.
2. Blauvelt A. Mucocutaneous manifestations of the non-HIV-infected immunosuppressed host. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Fitzpatrick TB, editores. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5.ª ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 1999. p. 1436-7.
3. Galimberti R, Kowalczyk A, Hidalgo Parra I, González Ramos R, Flores V. Cutaneous aspergillosis: a report of six cases. *Br J Dermatol* 1998;139:522-6.
4. Khatri ML, Stefanato CM, Benghazeil M, Shafi M, Kubba A, Bhawan J. Cutaneous and paranasal aspergillosis in an immunocompetent patient. *Int J Dermatol* 2000;39:853-6.
5. Böhler K, Metze D, Poitschek CH, Jurecka W. Cutaneous aspergillosis. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:446-50.
6. Karam GH, Griffin FM Jr. Invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised nonneutropenic hosts. *Rev Infect Dis* 1986;8:357-63.
7. Cahill KM, El Mofty AM, Kawaguchi TP. Primary cutaneous aspergillosis. *Arch Dermatol* 1967;96:545-7.
8. Caro I, Dogliotti M. Aspergillosis of the skin. Report of a case. *Dermatologica* 1973;146:244-8.
9. Chakrabarti A, Gupta V, Biswas G, Kumar B, Sakhuja VK. Primary cutaneous aspergillosis: our experience in 10 years. *J Infect* 1998;37:24-7.
10. Isaac M. Cutaneous aspergillosis. *Dermatol Clin* 1996;14:137-40.
11. Weedon D. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997. p. 574.
12. Torres Rodríguez JM. Aspergilosis cutánea y criptococosis mucocutánea. En: Torres Rodríguez JM, editor. *Micosis que afectan piel y mucosas*. Barcelona: Ed. Doyma; 1987. p. 94-6.
13. Galimberti RL. Tratamiento de las aspergilosis. (Simp.). *Actas Dermosifiliogr* 1987;78(Suppl 1):70-92.
14. Munn S, Keane F, Child F, Philpott-Howard J, Du Vivier A. Primary cutaneous aspergillosis. *Br J Dermatol* 1999;141:378-80.
15. Denning DW, Tucker RM, Hanson H, Stevens DA. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 1989;86:791-800.
16. Loria KM, Salinger MH, Frolich TG, Gendelman MD, Cook FV, Arentzen CE. Primary cutaneous aspergillosis in a heart transplant recipient treated with surgical excision and oral itraconazole. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:156-9.