

Aspergilosis cutánea primaria en un niño con leucemia

A. Torrelo^a, A. Hernández-Martín^a, C. Scaglione^b, L. Madero^b, I. Colmenero^c y A. Zambrano^a

^aServicios de Dermatología, ^bOncología y ^cAnatomía Patológica. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

La aspergilosis cutánea primaria es una enfermedad cutánea infrecuente que suele presentarse en individuos inmunodeprimidos de cualquier edad. En los niños, las patologías asociadas con mayor frecuencia son las leucemias y los linfomas, aunque también puede ocurrir en neonatos y prematuros debido a su inmadurez inmunológica intrínseca. Presentamos el caso de un varón de 4 años diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda que durante el tratamiento quimioterápico presentó una lesión cutánea inflamatoria ulceronecrotica en la zona de venopunción del antebrazo izquierdo, y cuyo cultivo microbiológico fue positivo para *Aspergillus flavus*.

Palabras clave: aspergilosis cutánea primaria, inmunodepresión, leucemia.

PRIMARY CUTANEOUS ASPERGILLOSIS IN A LEUKEMIC CHILD

Abstract. Primary cutaneous aspergillosis is a rare cutaneous disease that usually affects immunodepressed patients of any age. The most common associated disorders in children are leukemias and lymphomas although it can also occur in neonates and preterms due to their intrinsic immunological immaturity. We report the case of a 4-year-old boy diagnosed of acute lymphoblastic leukemia that, during chemotherapy, developed an ulceronecrotic inflammatory cutaneous lesion in the venopuncture area of the left forearm, and whose microbiological culture was positive for *Aspergillus flavus*.

Key words: primary cutaneous aspergillosis, immunodepression, leukemia.

Introducción

Los hongos del género *Aspergillus* son ubicuos y se desarrollan principalmente en el suelo, el agua y los vegetales en descomposición. Son patógenos oportunistas habituales en individuos inmunocomprometidos, los segundos en frecuencia tras *Candida*¹, pero ocasionalmente producen patología en un huésped inmunocompetente^{2,3}. Los gérmenes más frecuentemente implicados son *A. fumigatus* y *A. flavus*; otras especies implicadas en la aspergilosis humana han sido *A. niger*, *A. sydowi*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. versicolor*, *A. amstelodami*, *A. oryzae*, *A. restrictus* y *A. chevalieri*¹. Presentamos un caso de aspergilosis cutánea primaria sin extensión sistémica desarrollada en un niño inmunodeprimido que evolucionó favorablemente tras tratamiento con anfotericina B liposomal.

Caso clínico

Se trata de un varón de 4 años de edad, que fue remitido a nuestra consulta por presentar una lesión indurada en el antebrazo izquierdo. El paciente había sido diagnosticado un mes atrás de leucemia linfoblástica aguda pre B en función de un medulograma que mostraba infiltración de un 90% por blastos CD34+, CD22+, CD20+, CD19+ y TdT-. El paciente comenzó tratamiento con prednisona, con escasa respuesta. Posteriormente recibió vincristina y daunoblastina con buena respuesta, quedando el medulograma en aplasia sin blastos. El paciente continuó tratamiento de inducción con prednisona y citostáticos según protocolo BFM/LLA 2000 hasta el día 33.

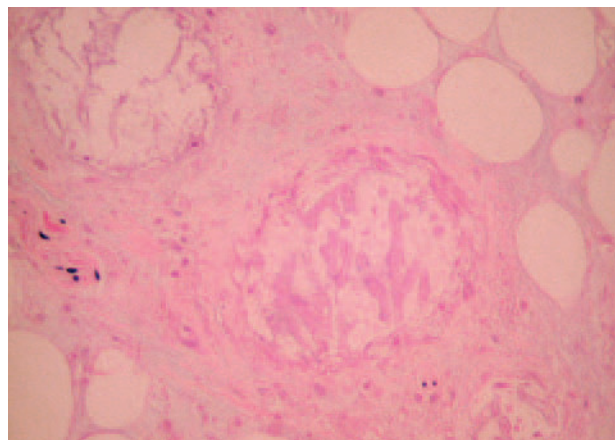
El día 30 el paciente desarrolló una lesión en el antebrazo izquierdo, que consistía en un nódulo violáceo con formación de ampollas necróticas de unos 6 cm de diámetro (fig. 1). Dicha lesión se situaba en la zona de venopunción para la obtención de vías venosas periféricas. Se practicó una biopsia cutánea en ese momento que mostró una reacción inflamatoria y necrótica en la que se apreciaban abundantes elementos fúngicos septados y ramificados en ángulos agudos, con tendencia a la invasión de arteriolas (fig. 2). En el cultivo de la lesión cutánea creció *Aspergillus flavus*.

Correspondencia:
Antonio Torrelo.
Servicio de Dermatología.
Hospital del Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.
atorrelo@aedv.es

Aceptado el 15 de septiembre de 2006.



Úlcera de bordes violáceos con una gran escara negruzca central.



Elementos fúngicos ramificados con tendencia a la invasión vascular (tinción de plata-metamina de Grocott, $\times 100$).

En ese momento, el hemograma mostraba 1.000 leucocitos/mm³ y 320 neutrófilos/mm³. Una radiografía de tórax fue considerada normal. La ecografía abdominal y hepática no mostraron alteraciones. La punción lumbar resultó anodina. La tomografía axial computarizada (TAC) craneal, de senos paranasales, tórax y abdomen no ofreció resultados patológicos. El ecocardiograma fue normal. Los niveles de galactomanano y la serología a *Aspergillus* fueron negativos.

El paciente fue tratado con anfotericina B liposomal (3,5 mg/kg/día). A los pocos días, el nódulo había originado una gran escara necrótica central, que fue desbridada quirúrgicamente. El examen histológico de la escara reveló numerosos elementos fúngicos ramificados en ángulos agudos. El paciente experimentó una mejoría importante, coincidiendo con el aumento del número de neutrófilos hasta 1.100/mm³, lográndose la cicatrización completa de la úlcera resultante. Actualmente el paciente se encuentra en remisión completa, realizando el segundo ciclo de consolidación previo a un trasplante de médula ósea, en profilaxis con voriconazol (200 mg/día).

Discusión

La aspergilosis cutánea puede ocurrir como infección primaria o secundaria. La primera supone la inoculación directa del hongo en la piel, generalmente asociada a una lesión o agresión local. La aspergilosis cutánea secundaria se produce por la diseminación hematogena de la piel desde un foco a distancia. Se estima que el 4 al 11 % de los pacientes con aspergilosis sistémica presentan invasión secundaria de la piel^{4,5}. Existe una tercera vía de infección, mediante la cual el *Aspergillus* alcanza la piel o mucosas desde una cavidad adyacente, como senos paranasales o maxilar; esta forma se denomina aspergilosis por contigüidad¹. En

general, el 0,27 % de los pacientes con leucemia presentan aspergilosis cutánea de cualquier forma⁴.

La aspergilosis cutánea primaria (ACP) es una forma infrecuente de presentación. Su incidencia es desconocida, y aunque se pueden recoger alrededor de 50 casos en la literatura es probable que existan muchos más que no se han publicado. La infección por *Aspergillus* se asocia a neutropenia prolongada, terapias inmunosupresoras o con corticoides, antibioterapia de amplio espectro y malignidad subyacente, especialmente hematológica, y también se ha descrito en niños con sida, prematuros y portadores de catéteres intravenosos⁴⁻⁹. La infección nosocomial suele tener su origen en zonas próximas de construcción o reformas, sistema de ventilación del hospital, o en paquetes de gases y catéteres contaminados^{10,11}.

En la infancia existen tres situaciones en las que se puede observar ACP. La más frecuente consiste en la aparición en niños inmunodeprimidos⁸. Las lesiones suelen desarrollarse en los sitios de inserción de catéteres o en puntos de contacto con apósitos o gases. Los gérmenes más frecuentemente implicados son *A. flavus* y *A. fumigatus*⁶. La situación más habitual es la presencia de leucemia y linfoma, aunque pueden subyacer otras formas de inmunosupresión. La ACP puede afectar también a neonatos y prematuros, en los que se supone que la inmadurez inmunológica propia del prematuro junto con una función barrera deficiente de la piel son los factores predisponentes¹¹. La especie más habitual es *A. fumigatus*, seguida de *A. flavus*. Finalmente, la ACP puede suceder también en niños inmunocompetentes. Es una situación muy infrecuente, asociada a traumatismos o inserción de catéteres^{2,3}. En los casos de ACP en individuos inmunocompetentes el germen más habitual es *A. terreus*, seguido de *A. fumigatus*.

El diagnóstico se establece por histopatología, que muestra la presencia de hifas septadas que forman ramificaciones en ángulos agudos. Sin embargo, dado que *Fusarium* y

Pseudoallescheria muestran rasgos muy similares a *Aspergillus*, es necesario tomar cultivo de la lesión cutánea⁷. Debe descartarse la presencia de aspergilosis en otros órganos mediante radiografías de tórax, punción lumbar, TAC craneal, ecocardiografía, ecografía abdominal y examen de fondo de ojo^{11,12}. Estas exploraciones son fundamentales a la hora de diferenciar entre una ACP y una aspergilosis cutánea secundaria proveniente de un foco oculto. Por otro lado, la tendencia angioinvasiva de los *Aspergillus* puede condicionar la diseminación hematológica sistémica a partir de una ACP^{4,8}.

El pronóstico de la ACP depende del estado inmunitario del paciente, de su número de neutrófilos y de la prontitud del diagnóstico y del tratamiento. La recuperación de la neutropenia es un factor crucial en la determinación de la respuesta al tratamiento^{13,14}. Es una infección que puede resultar mortal en un 40 % de los niños afectados por su potencial diseminación⁸. El tratamiento incluye desbridamiento de las lesiones cutáneas y tratamiento sistémico con anfotericina B o anfotericina B liposomal, asociadas o no a itraconazol⁴. El nuevo antifúngico voriconazol muestra una gran actividad frente a diferentes cepas de *Aspergillus*¹⁵, e incluso ha sido eficaz en casos de aspergilosis en los que la anfotericina B había fracasado¹⁶. La combinación de voriconazol y caspofungina puede ser incluso más eficaz que la anfotericina B¹⁷. En caso de emplear voriconazol debe tenerse en cuenta la posibilidad de fotosensibilización, especialmente durante los meses de mayor intensidad de radiación solar¹⁸.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Galimberti R, Kowalczyk A, Hidalgo Parra I, González Ramos M, Flores V. Cutaneous aspergillosis: a report of six cases. *Br J Dermatol*. 1998;139:522-6.
- Mowad CM, Nguyen TV, Jaworsky C, Honig PJ. Primary cutaneous aspergillosis in an immunocompetent child. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:136-7.
- Ajith C, Dogra S, Radotra B, Chakrabarti A, Kumar B. Primary cutaneous aspergillosis in an immunocompetent individual. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:738-9.
- D'Antonio D, Pagano L, Girmenia C, Parruti G, Mele L, Candoni A, et al. Cutaneous aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:362-5.
- Romero LS, Hunt SJ. Hickman catheter-associated primary cutaneous aspergillosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol*. 1995;34:551-3.
- Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1984;100:345-51.
- Murakawa GJ, Harvell JD, Lubitz P, Schnoll S, Lee S, Berger T. Cutaneous aspergillosis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol*. 2000;136:365-9.
- Grossman ME, Fithian EC, Behrens C, Bissinger J, Fracaro M, Neu HC. Primary cutaneous aspergillosis in six leukemic children. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12:313-8.
- Richards KA, Mancini AJ. A painful erythematous forearm nodule in a girl with Hodgkin disease. Diagnosis: primary cutaneous aspergillosis. *Arch Dermatol*. 2000;136:1165-70.
- Roth JG, Troy JL, Esterly NB. Multiple cutaneous ulcers in a premature neonate. *Pediatr Dermatol*. 1991;8:253-5.
- Woodruff CA, Hebert AA. Neonatal primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:439-44.
- Rowen JL, Correa AG, Sokol DM, Hawkins HK, Levy ML, Edwards MS. Invasive aspergillosis in neonates: report of five cases and literature review. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:576-82.
- Hunt SJ, Nagi C, Gross KG, Wong DS, Mathews WC. Primary cutaneous aspergillosis near central venous catheters in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol*. 1992;128:1229-32.
- Aoun M, Van der Auwera P, Gerain J, Klastersky J. Aspergillosis in the immunocompromised: focus on treatment. *Recent Results Cancer Res*. 1993;132:127-36.
- García-Martos P, García-Agudo L, Gutiérrez-Calzada J, Ruiz-Aragón J, Saldarriaga A, Marín P. Actividad *in vitro* de anfotericina B, itraconazol y voriconazol frente a 20 especies de *Aspergillus* empleando el método de microdilución Sensi-titre. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:15-8.
- Wieland T, Liebold A, Jagiello M, Retzl G, Birnbaum DE. Superiority of voriconazole over amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:102-4.
- Schuster F, Moelter C, Schmid I, Graubner UB, Kammer B, Belohradsky BH, et al. Successful antifungal combination therapy with voriconazole and caspofungin. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:682-5.
- Auffret N, Janssen F, Chevalier P, Guillemain R, Amrein C, Le Beller C. Voriconazole photosensitivity: 7 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2006;133:330-2.