

Conflict of interests

Rui Pereira, Inês Lobo and Filipe Nery have no conflicts of interest to disclosure.

Tiago Torres has participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Amgen, and Novartis and has received honoraria for acting as a consultant and/or as a speaker at events sponsored by AbbVie, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen, Leo-Pharma, Eli-Lilly, MSD, Novartis, and Pfizer.

Acknowledgments

The authors thank Raquel Faria, MD and Paula Lago, MD the important collaboration in this study.

Bibliografía

1. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:359–71.
2. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:118–21.
3. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45:1056–75.
4. Seto WK. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: appropriate risk stratification. *World J Hepatol*. 2015;7:825–30.
5. Cantini F, Boccia S, Goletti D, Iannone F, Leoncini E, Panic N, et al. HBV reactivation in patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) agents for rheumatic and dermatologic conditions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:926836.
6. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30:2212–9.
7. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1352–5.
8. Charpin C, Guis S, Colson P, Borentain P, Mattéi JP, Alcaraz P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:179.
9. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1719–25.
10. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167–85.

R. Pereira^a, I. Raposo^b, F. Nery^{a,c}, T. Torres^{a,b,*}

^a *Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, University of Porto, Portugal*

^b *Department of Dermatology, Centro Hospitalar do Porto, Portugal*

^c *Hepato-Pancreatic Unit, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal*

* Corresponding author.

E-mail address: torres.tiago@outlook.com (T. Torres).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.07.011>

0001-7310/

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Aspergilosis cutánea secundaria pustulosa en paciente inmunosuprimido



Pustular Secondary Cutaneous Aspergillosis in an Immunosuppressed Patient

Sra. Directora:

Con el incremento de las terapias inmunosupresoras, debido a procedimientos como el trasplante renal o la poliquimioterapia intensiva para el tratamiento de las neoplasias, en los últimos años se ha incrementado notablemente las infecciones oportunistas por hongos^{1,2}. *Aspergillus* es un hongo filamentoso oportunista ubicuo, que se encuentra con frecuencia en el suelo, en sustancias orgánicas en descomposición e incluso en restos alimentarios².

Suele incrementarse su número en condiciones de movilización de polvo, de manera que es especialmente abundante durante las obras de construcción y mantenimiento, principalmente en hospitales². Por este motivo, es importante evitar la exposición de los pacientes con inmunosupresión y riesgo de infección a lugares en obras y con humedad. *Aspergillus* puede producir infecciones graves con afectación primaria o secundaria de la piel³. Presentamos un caso clínico de aspergilosis cutánea con morfología ampollar.

Un paciente de 56 años en seguimiento por mieloma múltiple IgA desde los últimos 4 años, estadio IIIA, es valorado por presentar lesiones cutáneas indoloras nodulares de más de 1 cm y una gran ampolla de reciente aparición en el codo izquierdo. El paciente había recibido múltiples tratamientos para su neoplasia incluyendo quimioterapia con bortezomib 1,3 mg/m² cada 4 días 4 ciclos en total, ciclofosfamida 500 mg en 3 días espaciados una semana y durante

4 días, y dexametasona 40 mg cada 2 días durante 12 días, así como radioterapia y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. En 2015 presentó una nueva recaída, por lo que se decidió intentar un alotrasplante de intensidad reducida (mini-ALO con terapia de acondicionamiento reducida FLUMEL-ATG, consistente en melfalán 70 mg/m², fludarabina 30 mg/m²/d, bortezomib 1,3 mg/m² y timoglobulina 2 mg/m²) con incremento de la dosis de quimioterapia con melfalán, infundiendo hasta 150 mg/m².

Cuarenta días después del trasplante fue valorado por dermatología al presentar de forma súbita nódulos subcutáneos eritematosos e indoloros en la cara anterior de los muslos, de aproximadamente 3 cm de diámetro, en ambas extremidades inferiores, así como en el flanco izquierdo abdominal (fig. 1 A). Una de las lesiones, localizada en la cara lateral del codo izquierdo, presentaba una ampolla tensa de 1,5 cm de tamaño, de contenido sanguinopurulento, con nivel hidroaéreo (fig. 1 B). No refería otra sintomatología en la anamnesis. Coincidiendo con esta clínica había presentado una elevación progresiva del galactomanano sérico hasta llegar a un índice de antigenemia de 0,9, con niveles previos indetectables.

Teniendo en cuenta la clínica y el contexto del paciente se procedió a realizar una biopsia cutánea para estudio histopatológico y microbiológico. El primero, realizado de la lesión en el codo, evidenció una ampolla subepidérmica de contenido purulento y un infiltrado subyacente de abundantes leucocitos polimorfonucleares produciendo gran destrucción tisular, con desvitalización de estructuras, desestructuración de haces colágenos y borramiento de los anejos (fig. 2 A). A mayor detalle, con tinción de PAS, se podía observar estructuras lineales septadas y bifurcadas en ángulo agudo a 45° en todo el espesor de la dermis hasta llegar a las porciones más superficiales del tejido celular subcutáneo, de aproximadamente 3 μm de diámetro y de hasta 80 μm de longitud en algunos cortes, compatibles con hialohifomicosis (fig. 2 B). El estudio microbiológico en medio de agar Sabouraud demostró crecimiento de *Aspergillus flavus* con sensibilidad a voriconazol y equinocandinas,

objetivado mediante ETEST® (Biomérieux Lab, Estados Unidos).

Se procedió a iniciar tratamiento antifúngico intensivo con voriconazol a dosis de 400 mg de carga, con mantenimiento posterior de 200 mg cada 12 horas y anidulafungina (200 mg intravenosos de carga, con pauta posterior de 100 mg cada 24 h). A los 3 días el paciente comenzó con un cuadro de hemiparesia derecha. Se realizó estudio de extensión con tomografía computarizada (TC) de tórax, evidenciándose lesiones cavitadas en el lóbulo pulmonar superior derecho no conocidas previamente (fig. 3 A) y una TC cerebral (fig. 3 B) donde se observaron 2 lesiones avasculares frontales compatibles con ictus secundario a proceso infeccioso. Se decidió secuenciar el tratamiento a anfotericina B (400 mg intravenosos cada 24 h ajustado por peso). No obstante, a los 7 días comenzó con un cuadro de disnea grave dependiente de oxígeno, afasia y deterioro del estado general. Una nueva TC craneal mostró múltiples imágenes similares a la previa, pero en todo el parénquima cerebral. El paciente falleció 2 días después de esta nueva presentación clínica. Por voluntad de la familia no se realizó necropsia, no pudiéndose recuperar tejido cerebral para correlación microbiológica.

Aspergillus sp. es una familia de hongos eumicetos, generalmente presentes en el ambiente y con potencial patogénico oportunista en pacientes inmunosuprimidos^{2,3}, especialmente en aquellos con un recuento bajo de neutrófilos⁴. Las especies responsables con mayor frecuencia son *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus*³. *Aspergillus* sp. se encuentra de manera ubicua en el suelo y en la vegetación². Aunque la afectación pulmonar es la más frecuente⁵, el hígado, el cerebro y la piel pueden verse también comprometidos³, presentándose la última situación en el 5-27% de los pacientes con aspergilosis invasiva^{3,6}. La aspergilosis cutánea puede ser primaria o secundaria^{2,7}. La clave diagnóstica la da la localización y la extensión de las lesiones, siendo generalizada en esta última^{2,3,7}. La aspergilosis cutánea secundaria suele tener como foco primario el pulmonar¹, siendo otros focos como

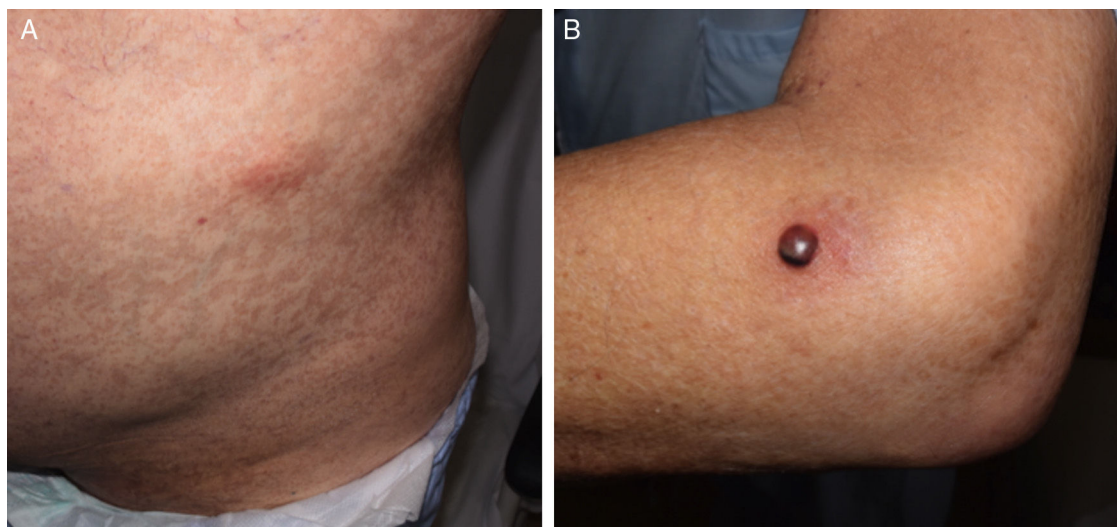


Figura 1 Presentación clínica del paciente. A. Nódulo eritematoso en región del flanco abdominal izquierdo, no doloroso y no fluctuante. B. Pústula sobre base eritematosa indurada, con nivel hidroaéreo y restos hemorrágicos en su interior.

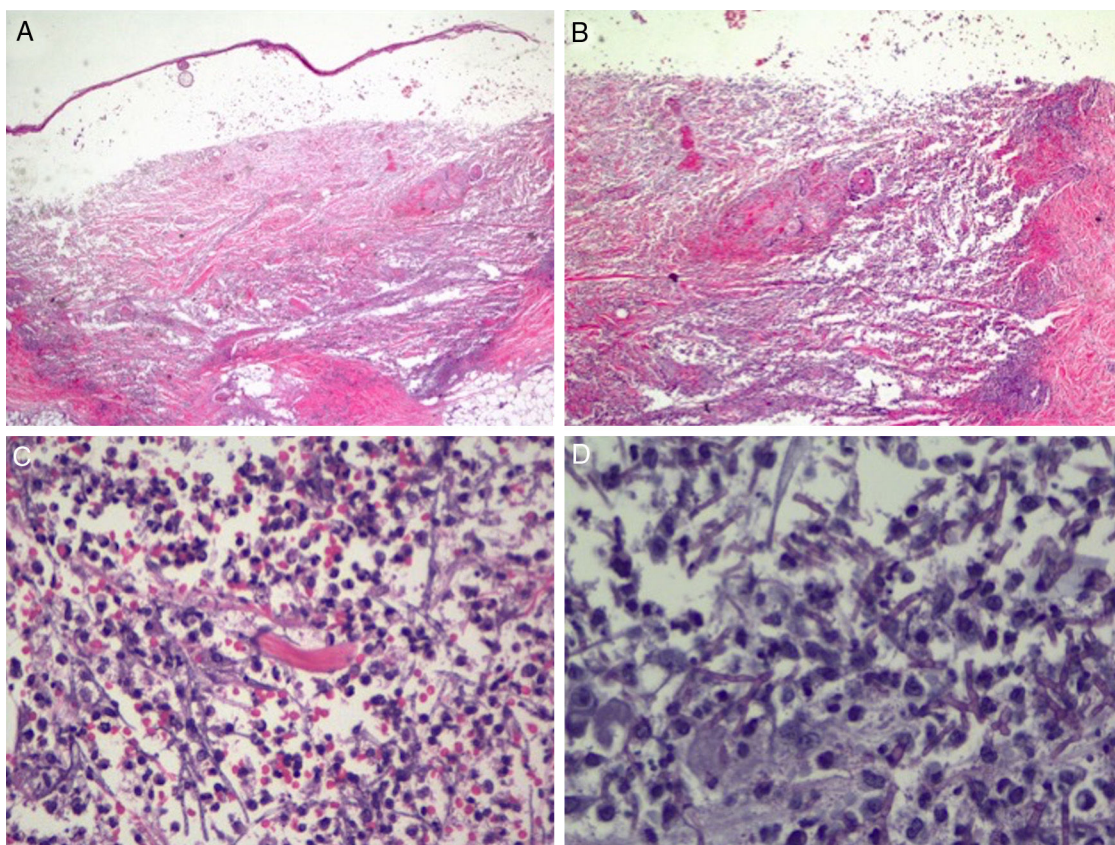


Figura 2 Estudio histológico de la pústula por biopsia incisional. A. Gran ampolla subepidérmica con gran destrucción tisular subyacente abarcando la dermis y el tejido celular subcutáneo (tinción de hematoxilina y eosina $\times 2$, magnificación $\times 20$). B. Se observa un infiltrado neutrofílico denso con destrucción del colágeno dérmico y vasculitis asociada (tinción de hematoxilina y eosina $\times 10$, magnificación $\times 100$). C. Detalle en el que se observan neutrófilos infiltrando densamente la dermis y rodeando estructuras filamentosas discretamente perceptibles (tinción de hematoxilina y eosina $\times 20$, magnificación $\times 200$). D. A mayor detalle y con tinción de PAS se visualizan estructuras lineales tabicadas y en ángulo agudo compatible con el diagnóstico clínico y microbiológico de aspergilosis cutánea (tinción de PAS $\times 40$ magnificación $\times 400$).

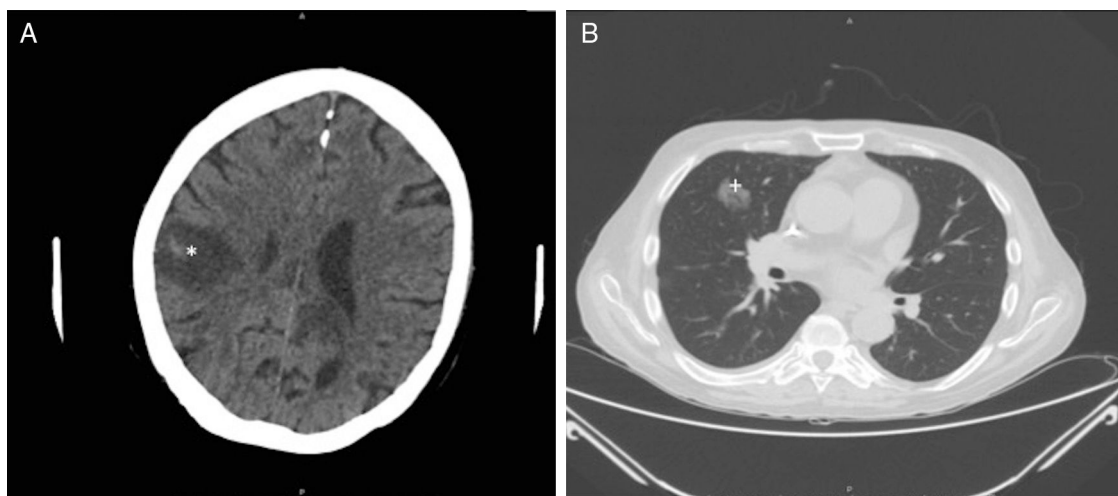


Figura 3 Estudio radiológico del paciente tras 3 días de evolución de las lesiones. A. Corte de TC craneal en el que se objetiva una lesión avascular en la región parietal derecha parasagital, con puntos hemorrágicos internos e importante efecto masa intracraneal, compatible con cerebritis (*). B. Corte de TC-body a nivel torácico en el que se objetiva un nódulo cavitado en segmento anterior de lóbulo superior derecho, compatible con aspergiloma (+).

los senos paranasales o el tracto respiratorio superior más infrecuentes. Por el contrario, la aspergilosis primaria se suele adquirir mediante la inoculación directa en un foco cutáneo a través de heridas producidas con objetos contaminados, vías endovenosas¹ en zonas accesibles para venopunción en extremidades superiores e incluso apósitos en zonas de piel maceradas y para fijar catéteres en pacientes que requieran procedimientos invasivos⁸.

Clínicamente se suele manifestar como pápulas y máculas eritematosas que evolucionan a nódulos⁵, con formación posterior de úlceras con necrosis central^{3,7}. Es infrecuente la presentación en forma de ampollas, presentando ocasionalmente contenido purulento, como en el caso aquí expuesto⁴. El diagnóstico por procedimientos habituales se hace con examinación por KOH o técnicas similares, así como la biopsia cutánea, que debe hacerse incisional y con profundidad suficiente^{2,7}; esta mostrará presencia de hifas septadas de 3-5 µm de diámetro y de entre 50-100 µm de longitud, en ángulo de 45° sin vesiculación en tinciones de PAS o Gomori e intensa afectación e infiltrado polimorfonuclear de toda la pared, con necrosis angiocéntrica en muchos casos⁴. Se debe realizar detección de galactomanano sérico si se sospecha infección por *Aspergillus*⁹. Su elevación progresiva superando niveles de 0,5 en muestras seriadas, especialmente en pacientes inmunosuprimidos, orienta al diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar invasiva o aspergilosis sistémica⁹. La PCR para *Aspergillus* es confirmatoria de infección. El tratamiento consiste en la administración de anfotericina B (dosis de 5 mg/kg cada 24 h), en combinación con equinocandinas (dosis de 50-100 mg/día) o voriconazol (dosis de 200 mg/12 h)¹⁰. Es importante desbridar las lesiones que tengan aspecto necrótico e intentar restablecer la inmunidad del paciente cuanto antes^{2,7}.

En resumen, presentamos un caso de aspergilosis cutánea secundaria con presentación en forma de pústula en un paciente inmunosuprimido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de la Dra. Carmen Moreno de Anatomía Patológica, así como la del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Ramón y Cajal.

Bibliografía

1. Hashmi KU, Ahmed P, Satti TM, Raza S, Chaudhry QU, Ikram A, et al. Cutaneous aspergillosis as a first manifestation of systemic infection in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Pak Med Assoc.* 2007;57:324-6.
2. Perusquía-Ortiz AM, Vázquez-González D, Bonifaz A. Opportunistic filamentous mycoses: aspergillosis, mucormycosis, phaeohyphomycosis and hyalohyphomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10, 611-21-2.
3. Galimberti R, Kowalczyk A, Hidalgo Parra I, Gonzalez Ramos M, Flores V. Cutaneous aspergillosis: A report of six cases. *Br J Dermatol.* 1998;139:522-6.
4. Chacon AH, Farooq U, Shiman MI, Nolan B, Elgart GW. Cutaneous aspergillosis masquerading as Sweet's syndrome in a patient with acute myelogenous leukemia. *J Cutan Pathol.* 2013;40:66-8.
5. Braun-Falco M, Ring J. Nodular erythema as early sign of systemic aspergillosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:610-2.
6. Schimmelpfennig C, Naumann R, Zuberbier T, Ordemann R, Baurmann H, Beyer J, et al. Skin involvement as the first manifestation of systemic aspergillosis in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:753-5.
7. Blanco Barrios S, Morán Estefanía M, Sierra Pacho M, Giménez Cortés ME, Martín Pascual A. Aspergilosis cutánea secundaria en paciente inmunodeprimido. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93:511-3.
8. Furlan KC, Pires MC, Kakizaki P, Chartuni JCN, Valente NYS. Primary cutaneous aspergillosis and idiopathic bone marrow aplasia. *An Bras Dermatol.* 2016;91:381-3.
9. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:349-57.
10. Ullmann AJ. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:263-71.

P. Fonda-Pascual^{a,b,*}, P. Fernández-González^{a,b},
O.M. Moreno-Arrones^{a,b}
y L. Miguel-Gómez^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Grupo de Dermatología Experimental y Biología Cutánea, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pfondap@gmail.com (P. Fonda-Pascual).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.07.004>

0001-7310/

© 2017 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.