

## HIALOHIFOMICOSIS CUTÁNEA EN UN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA

ALEJANDRO AVILÉS-SALAS<sup>1,5</sup>, JUAN ÁLVAREZ-REYES<sup>1</sup>, MARÍA DE LOURDES PEÑA-TORRES<sup>2</sup>, MYRNA CANDELARIA-HERNÁNDEZ<sup>3</sup>, TERESA VEGA-GONZÁLEZ<sup>4</sup><sup>1</sup>Departamento de Patología, <sup>2</sup>Laboratorio de Patología Molecular e Inmunopatología,<sup>3</sup>Departamento de Hematología, <sup>4</sup>Departamento de Piel y Partes Blandas, Instituto Nacional de Cancerología,<sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México

**Resumen** Las infecciones fúngicas causadas por *Aspergillus sp.* y *Candida sp.* son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes gravemente inmunodeficientes, especialmente en aquellos con neutropenia o receptores de trasplante de médula ósea o de órganos sólidos. Informamos sobre una hialohifomicosis cutánea en una mujer de 24 años de edad con leucemia linfoblástica.

**Palabras clave:** hialohifomicosis cutánea, *Aspergillus*, aspergilosis invasora, leucemia linfoblástica

**Abstract** *Cutaneous hyalohyphomycosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia.* Invasive fungal infections most frequently caused by *Aspergillus sp.* and *Candida sp.* are significant causes of morbidity and mortality in severely immunocompromised patients, especially those who are neutropenic or who have undergone bone marrow or solid-organ transplant. We report a case of cutaneous hyalohyphomycosis in a 24-year-old female with acute lymphoblastic leukemia.

**Key words:** *cutaneous hyalohyphomycosis, aspergillus, invasive aspergillosis, acute lymphoblastic leukemia*

Las infecciones fúngicas invasoras son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes hematológicos y pacientes trasplantados con precursores hematopoyéticos u órganos sólidos. En estos casos, el 80% al 90% de las infecciones fúngicas son debidas a *Candida sp.* y a *Aspergillus sp.*, el resto son producidos por hongos causantes de infecciones emergentes tales como *Fusarium sp.*, *Scedosporium sp.*, *Trichosporon sp.*, *Rhodotorula sp.*, *Alternaria sp.*, *Bipolaris sp.* y *Curvularia sp.*<sup>1,2</sup>.

La aspergilosis es una infección causada por hongos miceliales, que provocan diferentes cuadros clínicos, desde una enfermedad broncopulmonar alérgica hasta una enfermedad invasora y diseminada<sup>3</sup>. La afección extrapulmonar habitualmente ocurre como resultado de un foco pulmonar; sin embargo, el compromiso cutáneo es extremadamente raro. La aspergilosis cutánea (AC) ha sido descrita como primaria o secundaria en pacientes inmunocomprometidos<sup>4,5</sup>. Informamos un caso de hialohifomicosis cutánea en una paciente de 24 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica.

## Caso clínico

Mujer de 24 años de edad que inició su padecimiento en el último trimestre del embarazo con astenia, disnea de moderados esfuerzos, hematuria y fiebre no cuantificada, motivo por el cual recibió tratamiento con antibióticos, sin mejoría. Los exámenes de laboratorio inicialmente mostraron hemoglobina: 9.5 g/dl, hematocrito: 27%, VCM: 89, leucocitos: 222 300/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 32 000/mm<sup>3</sup>, LDH: 1 310 U/l y creatinina: 1.5. La paciente recibió múltiples transfusiones y se decidió terminar el embarazo de 34.2 semanas con cesárea; así como referirla al Instituto Nacional de Cancerología para su valoración y manejo. A su ingreso, los estudios de laboratorio informaron: leucocitos 38 000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina: 8.9 g/dl, hematocrito: 26.8%, plaquetas 14 000/mm<sup>3</sup> y LDH: 462 U/l. La impresión diagnóstica inicial fue de leucemia aguda y en el aspirado de médula ósea se observaron 96% de blastos linfoides con inmunofenotipo CD45: 90.9%, CD10: 90%, CD19: 76.9%, CD34: 45%, CD20: 22%, CD22: 44.4% y CD79a: 39.6% que concluyó el diagnóstico de leucemia aguda linfóide L2. Se realizó biopsia de médula ósea que corroboró el diagnóstico y se inició tratamiento con ciclofosfamida, metotrexate, citarabina, vincristina, doxorubicina y dexametasona (Hiper-CVAD) a dosis convencionales. En abril del 2011 se documentó en el aspirado de médula ósea falla a la primera inducción con persistencia de blastos linfoides, así como neumonía basal izquierda con derrame pleural ipsilateral, por lo que se decidió manejo con Hiper-CVAD fase IB y anfotericina B a dosis de 1 mg/kg en infusión intravenosa. Posteriormente, la paciente desarrolló lesión verrugosa de base eritematosa de 1 cm de diámetro en la cara anterior del antebrazo izquierdo (Fig. 1), de la cual se tomó biopsia. En el estudio histológico se observó infiltración de la dermis y tejido subcutáneo por células de tamaño intermedio de núcleos hendidos, cromatina blástica,

Recibido: 8-III-2012

Aceptado: 3-VII-2012

**Dirección postal:** Dr. Alejandro Avilés Salas, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando 22, Sección XVI, Tlalpan, CP 14080 México, D.F.  
Fax: (52-55) 56 28 04 21 e-mail: alejandroaviles2001@yahoo.com



Fig. 1.– Lesión cutánea de aspecto verrugoso y base eritematosa en cara interna de antebrazo izquierdo.

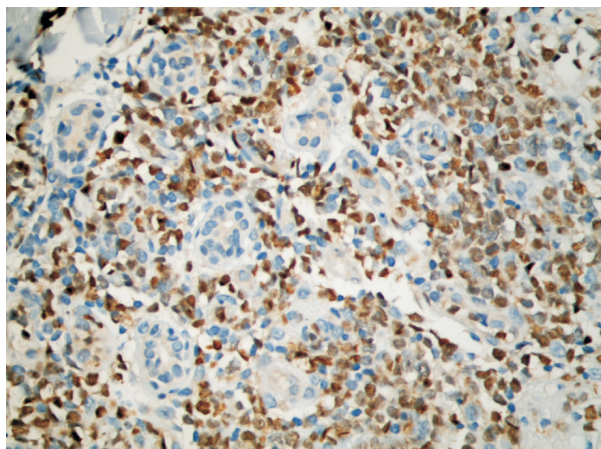


Fig. 2.– Corte histológico de la piel que muestra dermis y tejido subcutáneo infiltrados por blastos linfoides. Las células neoplásicas fueron intensamente positivas para TdT (técnica de inmunohistoquímica, 400x).

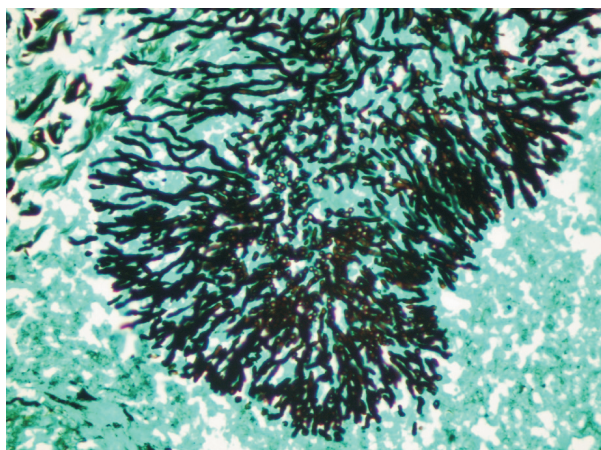


Fig. 3.– Hongos filamentosos con hifas de tamaño variable y separados (tinción de metenamina-plata de Grocott 400x).

nucléolo poco aparente y citoplasma escaso. Se realizaron reacciones de inmunohistoquímica resultando positivas las células neoplásicas para CD10 y TdT (Fig. 2). En otros campos se identificó necrosis e infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos epitelioides. En estas zonas había estructuras filamentosas con ramificación en ángulos de 45°, las que se tiñeron de rojo con PAS y de marrón oscuro con metenamina-plata de Grocott (Fig. 3), con lo cual se estableció el diagnóstico de piel infiltrada por leucemia aguda linfoide coexistente con hialohifomicosis cutánea. Finalmente, la paciente desarrolló falla orgánica múltiple y falleció.

## Discusión

El género *Aspergillus* comprende aproximadamente 180 especies, de las cuales 34 se han asociado con un espectro amplio de manifestaciones clínicas; la forma “alérgica” local sintomática se puede manifestar como asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica y sinusitis alérgica. La enfermedad saprofítica local, también conocida como aspergilomas, son bolas de micelios que crecen en áreas de pulmón desvitalizadas de pacientes con enfermedad pulmonar cavitaria. *Aspergillus* es el género más frecuentemente identificado como agente responsable de enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y en pacientes receptores de trasplante de células precursoras hematopoyéticas y órganos sólidos; así como una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes inmunocomprometidos<sup>1, 6, 7</sup>.

La incidencia de aspergilosis invasora (AI) varía de acuerdo a la población estudiada y al grado de exposición a las esporas, fluctuando entre 1.5% y 14%. La afección cutánea es rara y puede ocurrir como infección primaria o secundaria. La AC primaria es causada por inoculación directa en relación a trauma local, y clínicamente se caracteriza por pápulas, máculas violáceas, bulas hemorrágicas, úlceras con necrosis central y pústulas o abscesos subcutáneos. Su diagnóstico requiere de cultivo y estudio histopatológico de la lesión cutánea<sup>5, 8, 9</sup>.

En la forma secundaria hay varios factores que la predisponen, como neoplasias hematológicas, quimioterapia, trasplante de médula ósea y órganos sólidos, neutropenia (< 100 neutrófilos/mm<sup>3</sup> durante más de tres semanas o < 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> durante más de cinco semanas), enfermedad injerto contra huésped, tratamiento con esteroides y otros inmunosupresores, diabetes mellitus, tratamiento antimicrobiano prolongado, aumento de la concentración de conidios en el ambiente, infección por citomegalovirus, cirugía cardiovascular, quemaduras de más del 50% de la superficie corporal y estancia en unidades de cuidados intensivos<sup>3</sup>.

Se han informado casos aislados y series pequeñas de AC en pacientes con leucemia aguda linfoide<sup>10, 11</sup>. En el caso informado, la paciente desarrolló una lesión cutánea en la cara anterior del antebrazo, cuyo estudio histopato-

lógico mostró la coexistencia de leucemia aguda linfoide como enfermedad de base y hialohifomicosis cutánea.

El diagnóstico de AI se basa en la combinación de factores de riesgo, signos y síntomas, cultivo, estudio histopatológico y detección de componentes del hongo como el antígeno galactomanano. El cultivo de *Aspergillus* se ha vuelto relevante, dada la emergencia de especies resistentes a antimicóticos, y de otros hongos causales de enfermedad invasora<sup>1,2</sup>. La sensibilidad de los cultivos de expectoración alcanza solo 12% a 33%, con un valor predictivo positivo del 14% a 72%<sup>3,12</sup>. La detección del antígeno galactomanano y la reacción en cadena de la polimerasa en muestras de expectoración o sangre ayudan al diagnóstico temprano<sup>3,13</sup>. Consideramos que el caso informado puede corresponder a una AC, por ser la micosis que con mayor frecuencia produce el cuadro histopatológico antes mencionado en pacientes hemato-oncológicos; sin embargo, no podemos hacer esta afirmación ante la falta de confirmación con cultivo, por este motivo se emplea el término hialohifomicosis.

El manejo de la AI tiene tres aspectos fundamentales: revertir la condición predisponente, tratamiento médico y tratamiento quirúrgico. El tratamiento médico se basa principalmente en el uso de anfotericina B, itraconazol, voriconazol y equinocandinas. Se ha informado mayor efectividad del voriconazol que de la anfotericina B en el tratamiento de AI, con mejor supervivencia y menores efectos secundarios<sup>3</sup>; por otro lado, el itraconazol se ha usado satisfactoriamente como primera línea de tratamiento para la forma nodular de la AC primaria<sup>14</sup>. En pacientes con infección progresiva y resistente al tratamiento convencional se ha utilizado la caspofungina como agente de rescate<sup>3</sup>. El tratamiento quirúrgico solo es útil para reseca tejido necrótico o infectado.

La mortalidad de la AI oscila entre 45% y 94%; la enfermedad es fatal cuando existe compromiso del sistema nervioso central y/o cuando la neoplasia subyacente no está en remisión<sup>1,2</sup>. En el caso informado, la paciente se manejó con anfotericina B; sin embargo el proceso neoplásico subyacente nunca remitió, lo cual contribuyó al desenlace fatal.

En conclusión, cualquier lesión cutánea en un paciente inmunocomprometido debe ser cuidadosamente examinada por la posibilidad de infecciones fúngicas, y de esta manera realizar un diagnóstico precoz y proporcionar el tratamiento oportuno. La AC debe tomarse en cuenta en

el diagnóstico diferencial de una lesión cutánea de rápido crecimiento con un área central de necrosis en un paciente inmunocomprometido, ya que estas lesiones puede ser la primera manifestación de una enfermedad invasora.

**Conflictos de interés:** Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

## Bibliografía

1. Rabagliati R, Fuentes LG, Guzmán AM, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26: 212-9.
2. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010; 95: 644-50.
3. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 545-61.
4. Galimberti R, Kowalczyk A, Hidalgo Parra I, Gonzalez Ramos G, Flores V. Cutaneous aspergillosis: a report of six cases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 522-6.
5. Nakashima K, Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O. Primary cutaneous aspergillosis. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 519-20.
6. Nucci M, Anaissie E. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid-organ transplantation: focus on aspergillosis. *Clin Chest Med* 2009; 30: 295-306.
7. Martinez R, Castro G, Machado AA, Moya MJ. Primary aspergilloma and subacute invasive aspergillosis in two AIDS patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009; 51: 49-52.
8. Zhang QQ, Li L, Zhu M, Zhang CY, Wang JJ. Primary cutaneous aspergillosis due to *Aspergillus flavus*: a case report. *Chin Med J* 2005; 118: 255-7.
9. Yuanjie Z, Jingxia D, Hai W, Jianghan C, Julin G. Primary cutaneous aspergillosis in a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Mycoses* 2008; 52: 462-4.
10. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1210-9.
11. 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.
12. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100: 171-8.
13. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin Chest Med* 2009; 30: 367-77.
14. Tunccan ÖG, Aki SZ, Akyürek N, Sucak G, Senol E. Isolated cutaneous aspergillosis in an acute lymphoblastic leukemia patient after allogeneic stem cell transplantation. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5: 406-9.

----

*Quite ordinary people can be good at science. To say this is not to depreciate science but to appreciate ordinary people.*

Gente común puede ser buena en ciencia. Decir esto no es depreciar la ciencia sino apreciar a la gente común.

Peter B. Medawar (1915-1987)

Citado por Elmer Bendiner en: *The Affirmation of Human Uniqueness. Hospital Practice* 1990; 25: 92-106