

## Demodicidosis crónica agudizada como prelude de leucemia linfoblástica aguda

Chronic demodicidosis that becomes acute as a preamble of acute lymphoblastic leukemia

EDUARDO DAVID POLETTI,\* CARLOS A. GARCÍA,\*\*

ROBERTO VELASCO HIERSCHBERG,\*\*\* LUIS MUÑOZ FERNÁNDEZ\*\*\*\*

\* Internista dermatólogo. Profesor de prácticas clínicas de medicina interna y dermatología, Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

\*\* Associate professor and Director of Dermatologic Surgery at the Oklahoma University Health Sciences Center. Oklahoma city, OK, USA

\*\*\* Internista hematólogo. Práctica privada en Aguascalientes, Ags.

\*\*\*\* Jefe del Departamento de Patología del Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, de Aguascalientes, Ags.

### Resumen

**A**DOLESCENTE DE CATORCE AÑOS QUE ES ATENDIDO DE FORMA URGENTE POR FLORIDA Y SINTOMÁTICA AFECCIÓN PAPULOPUSTULAR FACIAL, QUE CORRESPONDIÓ A DEMODECIDOSIS AGUDA. NO TENÍA OTROS ANTECEDENTES DE PREDISPOSICIÓN PARA ESE EVENTO, EXCEPTO RECIENTE SINTOMATOLOGÍA SUGESTIVA DE PADECIMIENTO HEMATOLÓGICO. SE INDICARON CON PRONTITUD EXÁMENES DE LABORATORIO Y SE CONFIRMÓ SU AFECCIÓN HEMATOLÓGICA COMO LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA TIPO L<sub>3</sub>. LOS EXÁMENES DE PIEL REALIZADOS CORROBORARON LA PRESENCIA DE *DEMODEX*. TANTO LA INFESTACIÓN COMO LA NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA PUDIERON SOMETERSE A REMISIÓN Y CON LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO NO HAN PRESENTADO RECIDIVAS.

### Abstract

**A**14 YEAR OLD TEENAGER WAS ATTENDED URGENTLY DUE TO A SYMPTOMATIC AND FLOURISHING PAPULOPUSTULAR FACIAL AFFECTION CORRESPONDING TO ACUTE DEMODICIDOSIS WITH NO OTHER PREVIOUS CONDITIONS THAT COULD HAVE PREDISPOSED THIS EVENT, EXCEPT RECENT SYMPTOMATHOLOGY SUGGESTING A HEMATOLOGICAL DISEASE, FOR WHICH LAB EXAMS WERE INDICATED. THE HEMATOLOGICAL AFFECTION WAS CONFIRMED TO BE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TYPE L<sub>3</sub>. THE SKIN EXAMS CORROBORATED THE PRESENCE OF *DEMODEX*. THE INFESTATION AS THE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIA WAS SUBMITTED TO REMISSION AND WITH THE MAINTENANCE THERAPY HAS NOT PRESENTED ANY RELAPSES.

**La urgencia:** el paciente acude con seis días de evolución clínica con epifora, rinorrea, edema con eritema facial y lesiones progresivas panfaciales. La persistencia de lesiones y exacerbación sintomática lo llevan a consulta después de recibir por vía oral minociclina infructuosamente.

**La ficha de identificación:** masculino de catorce años, heterosexual, monógamo. Estudiante de secundaria e hijo único.

**La exploración física:** biotipo mesomorfo, pulso: 96 por min, rítmico; presión arterial: 120/60 mmHg. Temperatura bucal: 37.7°C. En la exploración física: dermatosis localizada en la cabeza, que afecta toda la extensión de la región centrofacial, con predominio en bordes palpebrales superiores e inferiores, fosas nasales, áreas circumoral-perinasal, bilateral y simétrica. Aumento de la temperatura, trasudación, placas eritematopapulares y pustulares, mal demarcables, exulceraciones y descamación furfurácea. Blefaritis con

lagrimeo continuo y rinorrea hialina. No se encontraron lesiones en labios ni en cavidad oral, ni telangiectasias (Foto 1). Otros hallazgos clínicos: se identificaron conjuntivas palpebrales pálidas y adenopatías cervicomaxilares, de aproximadamente 5 cm, induradas, dolorosas y bilaterales. Dolor óseo notorio a la palpación por digitopresión esternal. No se percibió hepatoesplenomegalia.

**El interrogatorio intencionado:** xerosis y enrojecimiento faciales acompañados de prurito en orificios nasales y párpados, en los tres meses previos, síntomas que mejoraban parcialmente con cremas con petrolato. El paciente señaló que en las últimas seis semanas tuvo dolor óseo difuso, fatiga, cefalea y gingivorragia esporádica, para lo que se automedicó con ibuprofeno y codeína, sin percibir mejoría. Su desarrollo puberal, que había dado inicio a los doce años, hasta el momento de su consulta había transcurrido dentro de lo esperable. Negó haber cambiado de hábitos de

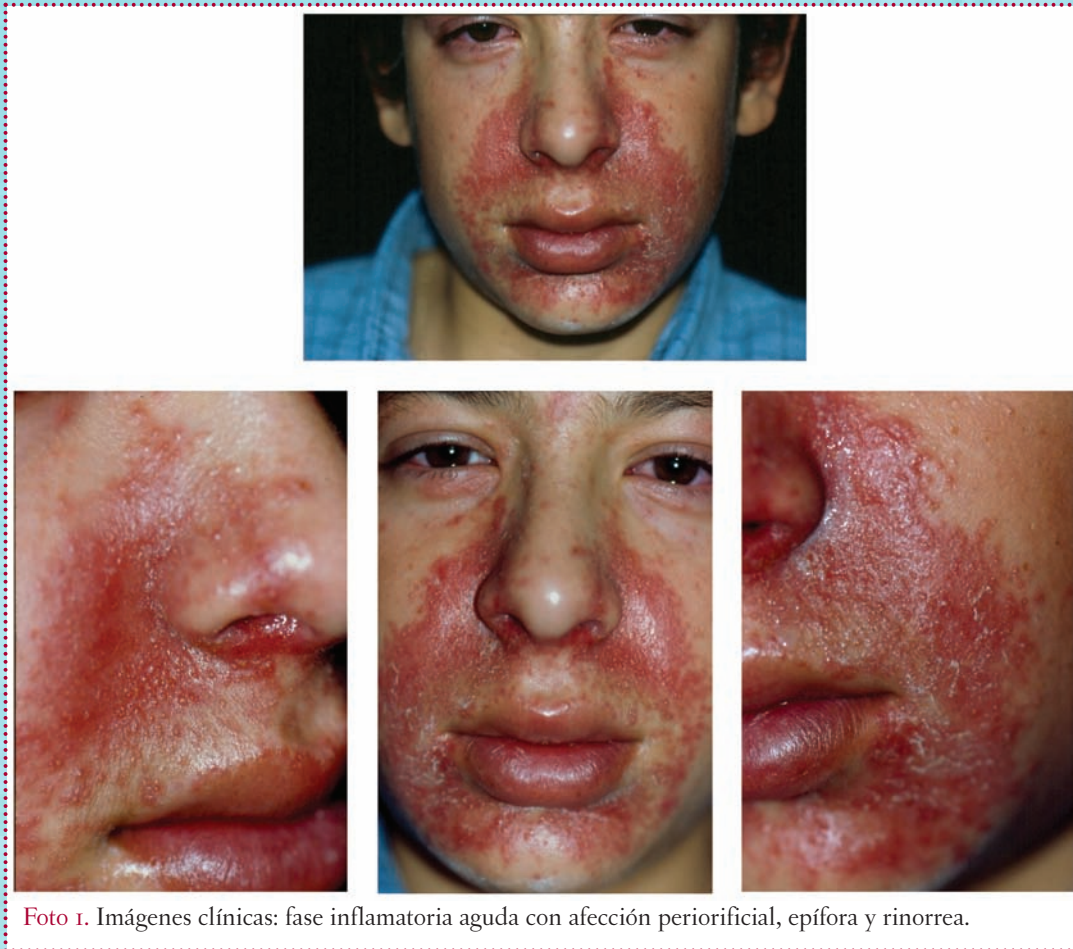


Foto 1. Imágenes clínicas: fase inflamatoria aguda con afección periorifical, epifora y rinorrea.

baño, rasurado, aseo facial, y también rechazó haber presentado toxicomanías, alergias previas o uso de medicina alternativa, exposición reciente e inmoderada al sol, ingesta de bebidas calientes, alimentos condimentados o uso de medicación tópica previa.

**Los estudios solicitados:** biometría hemática con leucocitosis de 24 500, con neutrófilos 82%, eosinófilos 2%, bandas 5. Hb de 9.7 g. Reacciones febriles y determinación de prueba de ELISA para VIH: negativos. Biopsia de superficie con cianoacrilato e improntas para KOH: sin hifas, pseudo-hifas, micelios o elementos fúngicos, pero con numerosos ácaros de *Demodex* (> 5D por campo). Tinción de Gram de pústulas: con numerosos neutrófilos y sin microorganismos.

Biopsia de piel de surco nasogeniano derecho: abundantes infiltrados inflamatorios perifoliculares, superficiales y profundos con predominio neutrofílico. Vasodilatación importante. Se identificaron infundíbulos foliculares dilatados con abundantes *Demodex* (más de 5 por campo, a bajo aumento).

Los restantes estudios que contemplaron aspirado de médula ósea y citometría de flujo se realizaron en la insti-

tución médica a la que se refirió el paciente en las ocasiones subsecuentes. Los estudios que lograron recuperarse confirmaron el diagnóstico hematológico definitivo de leucemia linfoblástica aguda L3.

**El diagnóstico:** demodicosis crónica agudizada como preludeo de leucemia linfoblástica aguda tipo L3.

**La decisión crítica:** ivermectina 200 microgramos por kg, dosis semanal, tres ciclos, aseo facial con syndets y aplicación de loción de sulfacetamida sódica al 10%, sin azufre. Una semana después del diagnóstico dermatológico, se inició quimioterapia sistémica.

En la institución de envío, fueron completados los ciclos programados con prednisona, vincristina, l-asparaginasa y doxorubicina, sin complicaciones. No requirió radioterapia profiláctica.

**Evolución:** el enfermo mostró mejoría de las lesiones cutáneas en el lapso de las siguientes dos semanas (Foto 2). Se aconsejó que eventualmente, ante sospecha de molestias faciales, aplicara metronidazol en crema 0.75% o sulfacetamida sódica 10%.

El concepto unificador: este caso ofrece lecciones de la práctica clínica diaria, pues sus diversas facetas requieren de un análisis detallado que va más allá de los propósitos de esta sección. Sin embargo, merece la pena reflexionar acerca de algunos puntos que arrojan una luz reveladora sobre el estado de la demodicidosis como un hecho muy frecuente y que puede dar pauta al diagnóstico sistémico temprano de un naciente padecimiento inmunosupresor.<sup>1</sup> El paciente referido quizá expresaba sutil sintomatología tiempo antes de que se manifestara el cuadro actual.

La presencia de dolor óseo relatado y provocado por exploración, gingivorragias, fatiga, cefalea y poliadenopatías, orientaron semiológicamente a suponer un trastorno hemático.

Se ha mencionado desde hace algunas décadas su presencia en estados de inmunosupresión severa como VIH (y en su fase de restitución) enfermedades linfoproliferativas y, muy en especial, los casos como infección oportunista en pacientes leucémicos.<sup>2, 3, 4, 5, 6</sup> Una revisión pediátrica comenta cinco casos de pacientes infantes que en la etapa de quimioterapia de mantenimiento para control de leucemia linfocítica crónica, presentaron cuadros demodécticos recalcitrantes, que se explican por las alteraciones de la inmunidad celular secundaria a depleción linfocítica y uso de prednisona.<sup>7</sup>

De esto puede concluirse lo importante que resulta una exploración física integral de los pacientes y la apremiante necesidad de ordenar exámenes de laboratorio básicos en casos de demodicidosis grave.



Foto 2. Imágenes clínicas: secuencia de la recuperación post-terapéutica cutánea y hematológica.

Imagen clínica: En el detalle, nótese el tipo de placa psoriática, con actividad inflamatoria marginal y los estigmas atróficos por el corticoesteroide aludido.

La morfología de esta dermatosis se identifica desde eritema, edema con abundantes papulopústulas, placas adhesivas grisáceo-amarillentas, conglomerado de abscesos, hasta espículas hiperqueratósicas foliculares.<sup>8,9</sup>

En tanto su prevalencia en adultos rebasa el 90% después de los 50 años (se llega a denominar como “el ectoparásito más común y permanente de los adultos”), en el caso de niños y púberes es rara, por lo que es recomendable en pacientes de las primeras dos décadas de vida, puntualizar la coexistencia de alguna condición grave.<sup>10,11</sup>

La demodécidosis es una erupción pápulo pustulosa originada por la proliferación de un ectoparásito artrópodo comensal más común de la piel humana. Las formas más comúnmente identificadas de éste ácaro son *demodex folliculorum* y *demodex brevis*, a partir de su hábitat residencia habitual que es la unidad pilosebácea.

Estos ectoparásitos saprofiticos, anaeróbicos obligados, se concentran e infestan párpados, pliegues nasolabiales, nariz, donde el número de glándulas sebáceas es alto.<sup>12</sup>

Su diagnóstico diferencial obligado en casos como el relatado puede considerarse a través de las siguientes entidades sugeridas en este cuadro:

#### CUADRO 1

##### Diferencial de la demodécidosis facial

Sarcoidosis
Dermatitis perioral granulomatosa
Dermatitis seborreica
Eccema alérgico crónico por contacto
Lupus miliaris disseminatus faciei
Histiocitosis céfalica benigna
Granulosis rubra nasi
Tiña facial
Rosácea granulomatosa
Acné vulgar
Pioderma facial

Su patogenia aún es motivo de controversia y su participación etiológica se ha inferido al observar su alta y selectiva proclividad a invadir la cavidad folicular, en entidades como la rosácea (diversas variedades como la granulomatosa), la pitiriasis folicular, la dermatosis papulopustular de piel cabe lluda, la foliculitis pustular y la blefaritis escamosa.<sup>12,13,14</sup>

Diversos factores locales y sistémicos contribuyen a su proliferación y consecuente infestación. Probablemente su alto tropismo folicular o bien su densidad por centí-

metro cuadrado se deba a sus altos requerimientos de subsistencia, inmerso en sitios que posean alto contenido proteico-grasoso.<sup>14</sup>

De las causas locales que favorecen su establecimiento, de forma heterogénea, destacan los corticoesteroides y los inhibidores de calcineurinas tópicos (tacrolimus y pimecrolimus). Esto es muy notorio cuando su vehículo es en ungüento (efecto oclusivo) y por su conocida actividad farmacológica vasoactiva y modificadora local de la respuesta inmune.<sup>12,15</sup>

El mecanismo patogénico de cómo produce reacción inflamatoria está en vías de ser dilucidado. Al observar retrospectivamente los casos de demodécidosis que responden secundariamente al empleo de medicamentos como las tetraciclinas o eritromicinas, se infirió la idea de una sobreparasitación de artrópodos o nemátodos por organismos intracelulares y *demodex* no ha sido la excepción.<sup>16</sup>

Se incriminan con mayor frecuencia a *wolbachia*, *rickettsias*, *γ-proteobacterias* y *spiroplasmas*. Esto es demostrable con tinciones como la de Warthin Starry y electronmicrográficas por fijación de imagen.<sup>17</sup>

En respuesta a esta parasitación simbiótica se sabe que de ella se liberan sustancias como VEGF, IL-1a, ICAM-1, con las consecuentes vasodilatación, disrupción de la pared de la unidad pilosebácea, inflamación e hipercornificación.<sup>16,17</sup>

Los pacientes inmunosuprimidos (transplantados renales, con VIH, embarazadas, leucémicos, etc.) responden de manera variable a los acaricidas convencionales para uso humanos, lo que sugiere individualizar cada caso.<sup>4,9,10,18,19</sup>

En el cuadro 2 se compilan los tratamientos más recomendados al tratar recidivas demodécicas.

#### CUADRO 2

##### Tratamientos contra demodécidosis en inmunosuprimidos

Aceite de alcanfor (glóbulos de eucalipto, con o sin dilución de glicerol al 50%)
Lindano 1% en crema
Crotamitón 10%
Permetrina 1 ó 5 %
Hexacloruro de gamma benceno
Disulfuro de selenio al 2%
Metronidazol crema o gel 0.75 ó 1 % o via oral (1 g/d)
Sulfacetamida sódica 10% con/sin azufre 5%
Ivermectina oral, a 200 mg/kg/dosis

La leucemia linfoblástica tipo L3 o tipo Burkitt, como la que tuvo el paciente de referencia, es la menos frecuente

de los subtipos de la leucemia linfoblástica aguda. Le corresponde sólo 2% de la leucemia linfoblástica del niño y entre 3% y 5% de la que se presenta en adultos.<sup>20</sup>

Clínicamente la presentación es similar a las de los demás tipos y se manifiesta con diversos grados de citopenias, dolor óseo, infiltración de órganos linfoides y hemorragias e infección asociadas, o leucocitosis; puede haber o no blastos en la sangre periférica. Se caracteriza por imagen de cielo estrellado en la médula y los blastos en sangre periférica. Las tinciones para las enzimas lisosomales como la mieloperoxidasa y el negro Sudán deben ser negativas para excluir origen mielóide. El PAS (ácido periódico de Schiff) es positivo en la L1 y L2 y negativo en L3. En el cariotipo el 100% de la L3 tiene la translocación t.<sup>8, 14</sup>

El tratamiento incluye esteroide, vincristina y un antracíclico, además de L-asparaginasa o ciclofosfamida o ambos, para inducir la remisión; luego se consolidan con arabinósido de citosina más etoposido y se pueden usar megadosis de methotrexato, rescate con ácido polínico y mantenimiento con purinnethol, methotrexate.

Se logra la remisión completa en 75% de los casos y una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de entre 30% y 40%.<sup>20, 21</sup>

#### REFERENCIAS

1. Castanet, J.; F. Monpoux, R. Mariani *et al.*, "Demodicidosis in an Immunodeficient Child", *Pediatr. Dermatol.*, 3, 1997, pp. 219-220.
2. Ivy, S.P.; C.L. Mackall, L. Gore, *et al.*, "Demodecidosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Opportunistic Infection Occurring with Immunosuppression", *J. Pediatr.*, 127, 1995, pp. 751-754.
3. Dominey, A.; T. Rosen, J. Tschen, "Papulonodular Demodicidosis Associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome", *J. Am. Acad. Dermatol.*, 20, 1989, pp. 197-201.
4. Aschack, R.J., M.I. Frost, A.L. Norias, "Papular Pruritic Eruption of Demodex Folliculitis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome", *J. Am. Acad. Dermatol.*, 21, 1989, pp. 306-307.
5. Redondo Mateo, J.; G. Soto Guzmán, E. Fernández Rubio, F. Franjo Domínguez, "Demodex-Attributed Rosacea-Like Lesions in AIDS", *Acta Derm. Venereol.*, 73, 1993, p. 437.
6. Barrio, J.; M. Lecona, J.M. Hernanz *et al.*, "Rosacea-Like Demodecidosis in an HIV-Positive Child", *Dermatology*, 192, 1996, pp. 143-145.
7. García Morras, P.; S. Pérez Santos, I. Longo Imedio, M. Lecona Echeverría J.M. Hernández Hermosa, "Rosacea-Like Demodecidosis in an Immunocompromised Child", *Pediatric Dermatology*, vol. 20, núm. 1, 2003, pp. 28-30.
8. Aydogan, K.; O. Alver, O. Tore, S.K. Karadogan, "Facial Abscess-Like Conglomerates Associated with Demodex-Mites", *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 15, 2001, pp. 441-444.
9. Arenas, R., *Dermatología, atlas, diagnóstico y tratamiento*. 3ª ed., Mc Graw Hill, 2005, pp. 11, 27.
10. Patrizi, A.; I. Neri, C. Chierigato, M. Misciali, "Demodicidosis in Immunocompetent Young Children: Report Eight Cases", *Dermatology*, 195, 1997, pp. 239-242.
11. Buns, D.A., "Follicle Mites and Their Role in Disease", *Clin. Exp. Dermatol.*, 17, 1992, pp. 152-155.
12. Vera Izaguirre, D.S.; P.C. González Sánchez, J. Domínguez Cherit, M.T. Hojyo Tomoka, *Dermatología CMQ*, 5(1), 2007, pp. 34-39.
13. Erbagci, Z.; O. Ozgoztasi, "The Significance of Demodex Folliculorum in Rosacea", *Int. J. Dermatol.*, 37, 1998, pp. 421-425.
14. Hoekzema, R.; H.J. Hulsebosch, J.D. Bos, "Demodicidosis or Rosacea: What Did We Treat?", *Br. J. Dermatol.*, 133, 1995, pp. 294-299.
15. Antille, C.; J.H. Saurat, "Induction of Rosaceiform Dermatitis During Treatment of Facial Inflammatory Dermatoses with Tacrolimus Ointment", *Arch. Dermatol.*, 140, abril 2004, pp. 457-460.
16. Keiser, P.B.; S.M. Reynolds, K. Awadzi *et al.*, "Bacterial Endosymbionts of *Onchocerca Volvulus* in the Pathogenesis of Posttreatment Reactions", *J. Infect. Dis.*, 185, 2002, pp. 805-811.
17. Taylor, M.J., "Wolbachia Endosymbiotic Bacteria of Filarial nematodes. A New Insight into Disease Pathogenesis and Control", *Arch. Med. Research*, 33, 2002, pp. 422-424.
18. Sahn E.E.; D.M. Sheridan, "Demodecidosis in a Child with Leukemia", *J. Am. Acad. Dermatol.*, 27, 1992, pp. 799-801.
19. Yagdiran Düzgün, O., S Aytakin, "Comparison of Demodex Folliculorum Density in Haemodialysis Patients with a Control Group", *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 21, 2007, pp. 480-483.
20. Hoelzer, D.F., "Diagnosis and Treatment of Adult Lymphoblastic Leukemia", en Wiernik, P.H.; G.P. Canellos, R.A. Kyle, C. Schiffer (comps.), *Neoplastic Disease of the Blood*, 3ª ed., Nueva York, Churchill Livingstone, 1996, pp. 295-319.
21. Sandler, D.P.; J.A. Ross, "Epidemiology of Acute Leukemia in Children and Adults", *Semin. Oncol.*, 24, 1997, pp. 16.