

Manifestaciones dermatológicas en pacientes pediátricos con infecciones fúngicas oportunistas

Dermatological manifestations of fungal opportunistic infections in pediatric patients

Rodrigo Lomelí Valdez¹ y María Teresa García Romero²

¹ Médico residente de tercer año de Pediatría

² Médico adscrito al Servicio de Dermatología Pediátrica

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

RESUMEN

Las manifestaciones dermatológicas de las infecciones fúngicas oportunistas son frecuentes en pacientes pediátricos inmunosuprimidos y pueden orientar en el diagnóstico temprano, sin embargo, no hay mucha información sobre sus características clínicas en pacientes pediátricos. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo con el objetivo de describir las manifestaciones dermatológicas presentadas de forma inicial en pacientes pediátricos con infecciones fúngicas oportunistas atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría. En el estudio se incluyó a 57 pacientes con edad media de seis años ($DE \pm 4.7$). Los diagnósticos de enfermedades comórbidas fueron inmunodeficiencias primarias, neoplasias malignas y neumopatías. Los principales agentes aislados fueron *Aspergillus* spp. en 54.3% ($n = 31$) de los casos, seguido por *Candida* spp. en 42.1% ($n = 24$). Aunque los síntomas variaron dependiendo del agente etiológico, en general las principales manifestaciones que se reportaron fueron máculas y pápulas eritematosas diseminadas, excepto en los pacientes con zigomicosis, en quienes se encontraron úlceras necróticas localizadas. Por lo tanto, se debe sospechar una infección fungica profunda en pacientes pediátricos inmunosuprimidos que presentan este tipo de lesiones dermatológicas, con el objetivo de establecer un diagnóstico temprano y oportuno.

PALABRAS CLAVE: candidiasis, aspergilosis, fusariosis, zigomicosis, máculas, pápulas, úlceras.

Introducción

Las infecciones fúngicas o micóticas son causadas por una gran diversidad de hongos, y con frecuencia se identifican en los pacientes pediátricos inmunosuprimidos.¹ Incluyen desde las infecciones fúngicas superficia-

ABSTRACT

Dermatological manifestations of fungal opportunistic infections are frequent in immunosuppressed pediatric patients and can lead to early diagnosis, however there are few reports of these clinical manifestations in pediatric patients. This is an observational, retrospective, cross-sectional and descriptive study. We describe dermatological manifestations at the time of diagnosis presented in patients with fungal opportunistic infections reported in the National Institute of Pediatrics. Fifty seven patients with a mean age of six years ($SD \pm 4.7$) were included in the study. The main comorbid diseases were primary immunodeficiencies, malignant neoplasms and pulmonary diseases. The main agents isolated were *Aspergillus* spp. in 54.3% ($n = 31$) and *Candida* spp. in 42.1% ($n = 24$). Although manifestations varied depending on the etiological agent, in general manifestations reported were disseminated erythematous macules and papules, except in patients with zygomycosis in whom localized necrotic ulcers were found. Therefore, deep fungal infections should be suspected in immunosuppressed pediatric patients presenting with this type of dermatological lesions to establish an early and prompt diagnosis.

KEYWORDS: candidiasis, aspergillosis, fusariosis, zygomycosis, macules, papules, ulcers

les, comunes en la población pediátrica, hasta las infecciones profundas sistémicas oportunistas. Estas últimas son menos comunes, pero ponen en peligro la vida. Las infecciones fúngicas oportunistas se presentan más a menudo en pacientes susceptibles por diversos mecanismos

CORRESPONDENCIA

Dra. María Teresa García Romero ■ teregarro@gmail.com ■ Teléfono: 55 1084 0900
Insurgentes Sur 3700, Letra C, Colonia Insurgentes Cuiculco, C.P. 04530, Ciudad de México

de inmunosupresión, ya que sus agentes causales suelen tener baja patogenicidad y ser organismos saprófitos.^{4,5}

Con frecuencia las manifestaciones dermatológicas son las primeras en aparecer, y pueden ser muy variadas.^{1,3} Sin embargo, identificarlas puede orientar para hacer un diagnóstico temprano.^{1,3} Por ello realizamos un estudio retrospectivo de pacientes pediátricos con infecciones fúngicas oportunistas, con el objetivo de caracterizar las manifestaciones dermatológicas iniciales.

Material y métodos

Realizamos un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se obtuvo la información de los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes pediátricos (menores de 18 años) atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2000 y 2020, con diagnóstico de infecciones fúngicas oportunistas registradas con códigos CIE-10. Entre los datos recolectados incluimos las características demográficas y clínicas de los pacientes, sus comorbilidades, las manifestaciones dermatológicas al momento del diagnóstico de la infección fúngica, la etiología de la infección, los métodos diagnósticos, el tratamiento y la evolución clínica. Se excluyeron los expedientes con menos del 80% de la información a estudiar. El protocolo de estudio se llevó a cabo con apego a las guías de ética dictadas en la Declaración de Helsinki de 1975, y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

Elaboramos una base de datos con todas las variables antes mencionadas. Posteriormente exportamos la información obtenida al paquete estadístico SPSS versión 25. Utilizamos la estadística descriptiva para resumir las variables cuantitativas con promedio y desviación estándar; y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes.

Resultados

Identificamos 76 pacientes con infecciones fúngicas oportunistas, de los cuales descartamos a 19 por falta de información en los expedientes. En consecuencia, en el estudio se incluyó a 57 pacientes: 59.6% (n = 34) eran hombres y 40.4% (n = 23) mujeres. La edad media al momento del diagnóstico de la infección fúngica profunda fue de seis años (DE ± 4.7). Del total de pacientes, 44% (n = 25) utilizaban fármacos inmunosupresores al momento del diagnóstico, los corticosteroides fueron los relacionados con mayor frecuencia en 35% (n = 20) y los quimioterápicos antineoplásicos se encontraron en segundo lugar en 21% (n = 12) (tabla 1).

Los agentes causales identificados fueron *Aspergillus* spp. en 54.3% (n = 31) de los casos, seguido por *Candida* spp.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los 57 pacientes estudiados

CARACTERÍSTICAS	
Edad al diagnóstico, media (desviación estándar)	6 años (±4.7)
Sexo n (%)	
Masculino	34 (59.6)
Femenino	23 (40.4)
Comorbilidades asociadas n (%)	
Inmunodeficiencias primarias	13 (22.8)
Bronquitis crónica	8 (14.0)
Neoplasias malignas	8 (14.0)
Asma	4 (7.0)
Trasplante de órgano	4 (7.0)
Epilepsia	3 (5.3)
Sitios corporales afectados n (%)	
Cabeza y cuello	35 (61.4)
Tronco	23 (40.4)
Área inguinal	12 (21.1)
Extremidades superiores	21 (36.8)
Extremidades inferiores	21 (36.8)

en 42.1% (n = 24). Con menor frecuencia encontramos la presencia de zigomicetos en 3.5% (n = 2) y *Fusarium* spp. en un solo caso (1.7%). Únicamente en un paciente ocurrió coinfección con *Aspergillus* spp. y *Candida* spp. En la mayoría de los casos el diagnóstico definitivo de la infección fúngica se realizó por cultivo de lavado bronquioalveolar en 29.8% (n = 17), cultivo de piel en 24.6% (n = 14) y biopsia de piel en 12.3% (n = 7) (tabla 2).

Los principales sitios corporales afectados fueron la cara y el cuello (61.4%), el tronco (40.4%), las extremidades superiores (36.8%), las extremidades inferiores (36.8%) y el área inguinal (21.1%). Las lesiones cutáneas se localizaban en un área corporal única en 54.4% y diseminadas en 45.6%.

Las manifestaciones cutáneas que se observaron en los casos de candidiasis fueron máculas (eritematosas y vio-

Tabla 2. Métodos utilizados para el diagnóstico micológico

MÉTODO	n (%)
Cultivo de LBA	17 (29.8)
Cultivo de piel	14 (24.6)
Biopsia de piel	7 (12.3)
Biopsia de esófago	5 (8.8)
Hemocultivo	3 (5.3)
Biopsia pulmonar	3 (5.3)
Antígeno <i>Aspergillus</i>	3 (5.3)
Biopsia de seno paranasal	2 (3.5)
Biopsia cerebral	1 (1.8)
Sin aislamiento confirmado	1 (1.8)
Biopsia intestinal	1 (1.8)

láceas) en ocho pacientes (33.3%), pápulas (hipocrómicas, eritematosas y violáceas) en 17 pacientes (70.7%) (figura 1), nódulos en tres (12.5%), úlceras en tres (12.5%), placas eritematoescamosas en seis (25%) y pústulas en un paciente (4.1%) (figura 2, tabla 3).

En los pacientes con aspergilosis las manifestaciones cutáneas fueron máculas (blanquecinas, eritematosas, violáceas y marrones) en 21 casos (67.5%), pápulas (blanquecinas, eritematosas, violáceas y marrones) en 14 (45%), nódulos en dos (6.4%) (figura 3), úlceras en cinco (16.1%), placas eritematoescamosas en tres (9.6%) y pústulas en dos pacientes (6.4%) (tabla 3).

Los enfermos con zigomicosis tuvieron lesiones cutáneas localizadas, y fueron úlceras necróticas en ambos pacientes (figura 4). En el único caso reportado de fusariosis se observó una dermatosis localizada en la cara y el cuello caracterizada por máculas eritematosas y violáceas, así como la presencia de nódulos (tabla 3).



Figura 1. Múltiples pápulas eritematosas diseminadas en un paciente con candidiasis invasiva.

La mortalidad informada en los pacientes fue de 15.8% (n = 9). De los nueve pacientes que fallecieron con infección fúngica profunda, 77.8% (n = 7) tenían aspergilosis diseminada y 22.2% (n = 2) candidiasis sistémica.



Figura 2. Placas eritematoescamosas y pustulosas en un paciente con candidiasis sistémica.



Figura 3. Paciente con aspergilosis diseminada con múltiples nódulos color violáceo, algunos con costra en el centro.

Tabla 3. Manifestaciones dermatológicas según la infección fúngica asociada

LESIONES DERMATOLÓGICAS	CANDIDIASIS n (%)	ASPERGILOSIS n (%)	FUSARIOSIS n (%)	ZIGOMICOSIS n (%)
Máculas hipocrómicas/acrómicas	0 (0)	3 (9.6)	0 (0)	0 (0)
Máculas eritematosas	5 (20.8)	10 (32.2)	1 (100)	0 (0)
Máculas violáceas	3 (12.5)	5 (16.1)	1 (100)	0 (0)
Máculas marrones	0 (0)	3 (9.6)	0 (0)	0 (0)
Pápulas color piel/hipocrómicas	7 (29.1)	2 (6.4)	0 (0)	0 (0)
Pápulas eritematosas	9 (37.5)	10 (32.2)	0 (0)	0 (0)
Pápulas violáceas	1 (4.1)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)
Pápulas marrones	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)
Pústulas	1 (4.1)	2 (6.4)	0 (0)	0 (0)
Nódulos	3 (12.5)	2 (6.4)	1 (100)	0 (0)
Úlceras	3 (12.5)	5 (16.1)	0 (0)	2 (100)
Placas eritematoescamosas	6 (25)	3 (9.6)	0 (0)	0 (0)



Figura 4. Placa única indurada color eritematoviolácea con escara en el centro, en un paciente con zigomicosis.

Discusión

Las infecciones fúngicas profundas son enfermedades poco frecuentes en la población pediátrica en general, pero se deben considerar en cualquier paciente con un estado de inmunosupresión crónico o crítico.⁹ Comúnmente aparecen las manifestaciones dermatológicas, incluso son algunas de las manifestaciones iniciales.¹

En esta cohorte de 57 pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, las manifestaciones dermatológicas estaban presentes al momento del diagnóstico en el 100% de los pacientes. Dichas manifestaciones variaron según el agente fúngico aislado; y las que se reportaron con mayor frecuencia fueron las máculas y pápulas eritematosas. Esto es similar a lo observado en otros estudios, como en el realizado por Maddy y colaboradores,⁶ quienes mencionan como manifestaciones más comunes máculas, pápulas, pústulas y placas eritematoescamosas en pacientes con infecciones fúngicas inmunocomprometidos, aunque no se especifica el porcentaje de cada una. Otras investigaciones difieren de esto, como la del equipo de González-Santiago,⁷ en la que reportaron 33 casos de infecciones fúngicas profundas cuyas principales manifestaciones cutáneas fueron nódulos en 66% de los casos, seguida por placas eritematoescamosas en 12%; la principal diferencia con este estudio es que solamente 12 casos presentaron una infección fúngica oportunista y el resto tenía una infección fúngica cutánea primaria.

Marcoux y colaboradores¹ separaron las manifestaciones dermatológicas que se presentaron según el agente fúngico aislado. En el caso de la aspergilosis se reportaron múltiples lesiones dermatológicas, pero las principales fueron úlceras necróticas en 42% y pápulas en 34%. En nuestros resultados el porcentaje de pápulas fue similar, pero menor en cuanto a las úlceras necróticas, aunque estos autores mencionan que muchas de estas úlceras antes

se presentaron como máculas, pápulas, vesículas o pústulas.⁹ A su vez, King y sus colegas mencionan la presencia de máculas, pápulas, nódulos y úlceras necróticas en pacientes con aspergilosis.⁵ En el caso de aspergilosis diseminada, en los artículos en pacientes mexicanos se reportan como lesiones iniciales pápulas eritematosas y placas oscuras con úlceras y costras, aunque no se especifican los porcentajes de aparición de éstas.^{4,8}

En cuanto a la candidiasis, las manifestaciones dermatológicas reportadas con mayor frecuencia son las pápulas eritematosas y las pústulas.^{5,9} En este estudio, en las candidiasis encontramos una manifestación mucho más variada. Las lesiones más comunes fueron pápulas blanquecinas, eritematosas y violáceas en 70.7%. Las pústulas, que usualmente se describen en la literatura, sólo se observaron en un paciente (4.1%). Esto difiere de lo encontrado en la literatura, que informa manifestaciones dermatológicas por *Candida* spp., sobre todo en casos de candidiasis neonatal reportados con presencia de exantemas maculopapulares y/o vesiculopustulares.^{4,9} En los casos de candidiasis en pacientes mayores con inmunosupresión, Bonifaz y colaboradores mencionan que en todos sus casos había máculas eritematosas o pápulas que frecuentemente coalescen, lo cual es similar a las manifestaciones encontradas en nuestro estudio.¹

Las lesiones por zigomicosis se presentaron en ambos casos de nuestra serie como úlceras necróticas. En su estudio, Bonifaz y colaboradores¹¹ reportaron de igual manera úlceras necróticas con un borde eritematoso. En menor cantidad de pacientes observaron lesiones papulares y vesiculares.

En cuanto a las lesiones por fusariosis, en nuestro estudio no se pueden evaluar de forma adecuada ya que solamente contamos con un caso que tuvo máculas eritematosas, violáceas y nódulos. En una serie en pacientes adultos, Nucci y Anaissie¹² informan la presencia de fusariosis en 12% de los agentes fúngicos implicados en infecciones fúngicas profundas. Asimismo, reportan pápulas, nódulos y úlceras necróticas.

La localización de las lesiones dermatológicas fue diseminada en 45.6% de los pacientes, los principales sitios de afección fueron la cabeza y el cuello, el tronco, las extremidades superiores e inferiores y el área inguinal. Marcoux y colaboradores¹ encontraron afección diseminada en 38% de los casos. El sitio más frecuente de daño fue en los miembros superiores, a diferencia de nuestro reporte, en el que fueron la cabeza y el cuello.

En nuestro estudio, los agentes fúngicos más comúnmente aislados fueron *Aspergillus* spp. en 54.3% y *Candida* spp. en 42.1%. Esto coincide con lo mencionado por Fer-

nández-Flores y colaboradores,⁴ en cuyo trabajo la aspergilosis fue el agente etiológico más aislado. El equipo de Méndez-Tovar⁸ estudió 472 casos con infecciones fúngicas profundas, aunque no especifican el porcentaje de pacientes pediátricos, y encontraron que la más común fue candidiasis (55%), seguida de mucormicosis (17%), criptococosis (12%) y aspergilosis (9%). Quizá este cambio en la etiología se deba a que los pacientes incluidos en el estudio provenían de toda la República Mexicana: de áreas en las que hay otras micosis que son endémicas, así como patologías más frecuentes en adultos que predisponen a ciertas infecciones fúngicas específicas. En el artículo de Maddy y colaboradores⁶ se contrasta que el primer lugar lo ocupó *Fusarium* spp. (33%), luego *Aspergillus* spp. (14%), después la candidiasis (12%) y el resto (41%) fueron otras especies de hongos, lo cual difiere con los hallazgos de nuestro estudio. Cabe mencionar que dicho estudio se llevó a cabo principalmente en pacientes adultos. Marcoux y colaboradores¹ reportaron aspergilosis en 46%, candidiasis en 33% y el 21% restante con otras especies de hongos, similar a nuestros resultados en niños.¹

Las principales comorbilidades que encontramos en nuestro estudio fueron las inmunodeficiencias primarias (22.8%), bronquitis crónica (14%) y neoplasias malignas (14%). Marcoux y colaboradores¹ mencionan que todos sus pacientes estaban en un estado de inmunosupresión. En su investigación, la comorbilidad más frecuente fue la presencia de neoplasias malignas en 65% de los casos.

En general, la mortalidad que observamos fue de 15.8%. La mayoría fueron pacientes con aspergilosis, seguido por candidiasis. El equipo de Marcoux¹ reportó una mortalidad de 25% (n = 6), la mitad tenía aspergilosis y la otra mitad candidiasis. Por su potencial diseminación, la aspergilosis es una infección que puede resultar mortal en 40% de los niños afectados.¹⁰

Debido a que nuestro estudio es retrospectivo, cuenta con algunas limitaciones inherentes. La primera es que la información recolectada de los expedientes no se encontraba disponible en todos los pacientes, por lo que un número relevante se tuvo que dejar fuera. En segundo lugar, al ser un estudio de un solo centro de referencia, encontramos infecciones fúngicas oportunistas posiblemente más frecuentes en esta zona y relacionadas con las patologías complejas de pacientes de un centro de tercer nivel.

Sin embargo, consideramos que es un trabajo relevante porque describimos las manifestaciones cutáneas iniciales en pacientes pediátricos con infecciones fúngicas oportunistas en nuestro país. Además detallamos datos epidemiológicos de los pacientes, incluyendo agentes

causales y sus principales comorbilidades, lo cual podría ser representativo de otros centros nacionales e internacionales.

Conclusiones

Las manifestaciones dermatológicas en infecciones fúngicas profundas aparecen con una gran frecuencia, en nuestro estudio las observamos en todos los pacientes incluidos. Por lo tanto, se deben buscar intencionadamente con el fin de diagnosticar de forma correcta y dar un tratamiento adecuado y oportuno; sobre todo en los pacientes inmunosuprimidos, que son los principales afectados por este tipo de patologías. Se debe descartar la presencia de una infección fúngica en cualquier paciente con un estado de inmunosupresión que tenga manifestaciones dermatológicas como máculas y pápulas eritematosas, placas eritematoescamosas y/o úlceras necróticas, entre otras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcoux D, Jafarian F, Joncas V, Buteau C, Kokta V et al, Deep cutaneous fungal infections in immunocompromised children, *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:857-64.
2. Carrasco Zubera J, Navarrete Dechent C, Bonifaz Fich F y Vial-Letelier V, Afectación cutánea en las micosis profundas: una revisión de la literatura, *Actas Dermosifil 2016*; 107:806-15.
3. Figueras Nadal C, Díaz de Heredia C, Navarro Gómez M, Roselló Mañas E y Álvarez González F, Infección fúngica invasiva: actualización, *AEP: Infectología Pediátrica 2016*; 136-47.
4. Fernández Flores A, Saeb Lima M y Arenas Guzmán R, Morphological findings of deep cutaneous fungal infections, *Am J Dermatopathol* 2014; 36:531-56.
5. King J, Pana ZD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ y Warris A, Recognition and clinical presentation of invasive fungal disease in neonates and children, *J Pediatric Infectious Diseases Society* 2017.
6. Maddy AJ, Sánchez N, Bhavart SS y Maderal A, Dermatological manifestations of fungal infection in patients with febrile neutropenia: a review of the literature, *Mycoses* 2019; 62(9):826-34.
7. González Santiago TM, Bobbi P, Gibson LE y Comfere NI, Diagnosis of deep cutaneous fungal infections: correlation between skin tissue culture and histopathology, *J Am Acad Dermatol* 2014.
8. Méndez Tovar LJ, Mejía Mercado JA, Manzano Gayoso P, Hernández Hernández F, López Martínez R, Silva González R et al, Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54(5):581-7.
9. Rivas Arribas L, Landín Iglesias G, Vilas González J, Crespo PA y Martínez Fernández A, Congenital cutaneous candidiasis. An infrequent or underdiagnosed entity?, *Acta Pediatr Esp* 2014; 72(5):98-101.
10. Torrelo A, Hernández Martín A y Scaglione C, Aspergilosis cutánea primaria en un niño con leucemia, *Act Dermosifiliogr* 2007; 98:276-8.
11. Bonifaz A, Vázquez González D, Tirado Sánchez A y Ponce Olivera RM, Cutaneous zygomycosis, *Clinics in Dermatology* 2012; 30:413-9.
12. Nucci M y Anaissie E, Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management, *CID* 2002; 35:909-20.
13. Katta R, Boble MA y Levy ML, Primary cutaneous opportunistic mold infections in a pediatric population, *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:213-9.