

La importancia del diagnóstico preciso de lesiones de piel y tejidos blandos en un paciente pediátrico inmunocomprometido, a propósito de un caso

The relevance of accurate diagnosis of skin and soft tissue lesions in an immunocompromised pediatric patient, in relation to a case

Javiera Albornoz¹, Carolina Ibáñez^{2,3}, Paula Chávez¹, Camila Downey^{4,5} y M. Elena Santolaya^{3,6}

¹Programa de título de especialista en Infectología pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Unidad de Segunda Infancia, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

³Departamento de Cirugía y Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁴Unidad de Dermatología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

⁵Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁶Unidad de Infectología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

Sin conflicto de interés.

Sin financiamiento.

Recibido: 26 de febrero de 2024 / Aceptado: 15 de agosto de 2024

Resumen

La población de pacientes inmunocomprometidos ha aumentado significativamente en los últimos años. Estos pacientes son más susceptibles a una variedad de infecciones, incluyendo las que comprometen piel y tejidos blandos, en las que el diagnóstico etiológico es un desafío. Presentamos un caso clínico de un preescolar con antecedentes de una leucemia linfoblástica aguda, sometido a un trasplante de precursores hematopoyéticos, que presentó lesiones cutáneas genitales con cultivo de biopsia positivo a *Pseudomonas aeruginosa*. La presentación atípica de las lesiones cutáneas exige una evaluación precisa y oportuna, destacando la importancia del análisis clínico y realización de una biopsia para el estudio etiológico.

Palabras claves: Pacientes inmunocomprometidos; infecciones de piel; biopsia; *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

The population of immunocompromised patients has significantly increased in recent years. These patients are more susceptible to a variety of infections, including those affecting the skin and soft tissues, where the etiological diagnosis can be challenging. We present a clinical case of a preschooler with a history of acute lymphoblastic leukemia, who underwent hematopoietic progenitor cell transplantation and presented with genital skin lesions, with biopsy culture yielding *Pseudomonas aeruginosa*. The atypical presentation of skin lesions necessitates precise and timely evaluation, underscoring the importance of clinical analysis and biopsy for etiological study.

Keywords: Immunocompromised patients; skin infections; biopsy; *Pseudomonas aeruginosa*.

Introducción

En la última década, la proporción de pacientes inmunocomprometidos ha aumentado significativamente gracias a los avances médicos en las áreas de hematología, oncología, trasplante de órganos sólidos y trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH)¹, además de otras patologías inflamatorias, que requieren tratamientos

prolongados con fármacos inmunosupresores². Chile ocupa el sexto lugar en Latinoamérica de incidencia de cáncer infanto-juvenil, con una tasa estimada de 14,2 por 100.000 niños, lo que equivale a 676 casos nuevos al año³. Entre los años 2007 y 2019 se ha producido un aumento de la sobrevida de los pacientes con cáncer, alcanzando el 2023 un 78,4% a los cinco años del diagnóstico^{4,5}. Esta condición de inmunocompromiso, asociado a una mayor sobrevida, lleva a que las

Correspondencia a:

Javiera Albornoz
jvralbornoz@gmail.com

infecciones en este grupo de pacientes sean una importante causa de morbilidad y mortalidad⁶ y un desafío cotidiano para los equipos de salud.

Presentamos el caso clínico de un niño inmunocomprometido por cáncer y TPH con una lesión de piel inespecífica, que gracias a la oportuna evaluación clínica y realización de una biopsia de piel, se obtuvo el diagnóstico etiológico que permitió realizar un tratamiento oportuno.

Caso clínico

Preescolar masculino de 3 años 7 meses con antecedente de un TPH, donante no emparentado de sangre periférica, realizado seis meses previo al cuadro actual, secundario a una leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, cromosoma Philadelphia positivo. Recibía tratamiento inmunosupresor con prednisona, imatinib y ciclosporina y profilaxis antimicrobiana con cotrimoxazol, fluconazol y aciclovir; aún sin reconstitución inmune (hipogammaglobulinemia y linfocitos T CD4+ 263).

Consultó en nuestro centro por fiebre de 38°C de dos horas de evolución. Ingresó al servicio de urgencia febril 38,6°C, con hemodinamia estable, sin otros síntomas asociados a la fiebre. Al examen físico se evidenciaron en la zona genital dos nódulos eritematosos de 2 cm de diámetro, de consistencia aumentada, uno con una vesícula en el centro, en la región escrotal izquierda, y el otro con una pápula central violácea de 8 mm de diámetro en la zona glútea derecha (Figuras 1 y 2). La madre refirió que estas lesiones habían aparecido en las 24 horas previas a la consulta. Dentro de los exámenes de ingreso

presentaba una hemoglobina: 9,2 g/dl, leucocitos 4430 céls/mm³, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) 859, plaquetas 89.000 céls/mm³ y proteína C reactiva (PCR) 29 mg/L. Se solicitaron hemocultivos (central y por punción periférica) y se inició tratamiento antibacteriano empírico con piperacilina/tazobactam y vancomicina en el contexto de un síndrome febril en un paciente con antecedente de TPH. Al día siguiente, se mantenía febril, estable, sin nuevas lesiones. Dentro del seguimiento de laboratorio hubo un ascenso de la PCR a 88 mg/L, con hemocultivos negativos. Luego de la evaluación por infectología, se coincidió junto con el equipo tratante, en la necesidad y urgencia de realizar una biopsia de piel, en el contexto de un paciente inmunocomprometido con lesiones de piel inespecíficas. Se sospechó una infección fúngica invasora, bacteriana o por un virus de la familia *Herpesviridae*.

El mismo día, dermatología efectuó una biopsia de piel. Se solicitó estudio histopatológico, de microbiología (cultivo corriente y de hongos) y biología molecular [reacción de polimerasa en cadena (RPC) de virus herpes simplex 1 y 2, virus varicela zoster (VVZ) y virus herpes humano 6 (VHH-6)].

Al tercer día de hospitalización, se aisló desde el cultivo de tejido, *Pseudomonas aeruginosa* (identificación por espectrometría de masas MALDI-TOF VITEK[®]MS) susceptible a imipenem (CIM 2 µ/ml), ceftazidima (CIM 4 µ/ml), amikacina (CIM < 2 µ/ml), piperacilina/tazobactam (CIM 8 µ/ml), cefepime (CIM 4 µ/ml) y meropenem (CIM 0,5 µ/ml) y susceptibilidad intermedia a ciprofloxacino (CIM 1 µ/ml) (por el sistema automatizado Vitek[®] 2 de bioMérieux). Se ajustó la terapia antibacteriana a ceftazidima y amikacina. El estudio molecular viral fue negativo.

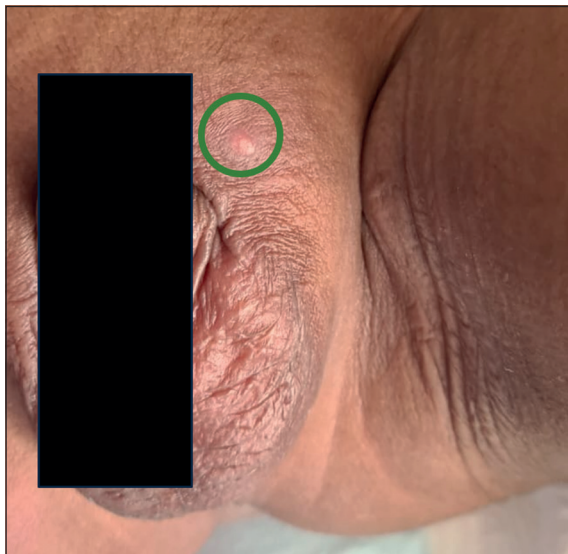


Figura 1. Vesícula de base indurada en región escrotal izquierda.



Figura 2. Pápula con coloración violácea central, de base indurada, en región glútea derecha.

Finalmente, el resultado del estudio histopatológico fue informado como un proceso inflamatorio agudo supurado necrosante dermo-hipodérmico.

Dado los hallazgos microbiológicos e histopatológicos, se confirmó el diagnóstico de un ectima gangrenoso por

Pseudomonas aeruginosa, en un estadio precoz, logrando una resolución completa, sin que el paciente requiriera intervenciones quirúrgicas, completando 10 días de terapia antimicrobiana efectiva.

Discusión

Los pacientes inmunocomprometidos pueden presentar a lo largo de su condición diferentes manifestaciones en la piel y los tejidos blandos, las cuales pueden corresponder a causas infecciosas u otras etiologías, como reacciones farmacológicas, infiltración cutánea de la enfermedad oncológica subyacente, reacciones inducidas por quimioterapia o radiación, enfermedad de injerto contra hospedero, entre otras⁷.

Del punto de vista infeccioso, este grupo de pacientes tienen una alteración de la inmunidad cutánea, muchas veces secundaria al tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia) o pérdidas de continuidad de la piel por la inserción de catéteres vasculares⁸. Estos factores favorecen las infecciones de piel y tejidos blandos causadas tanto por microorganismos invasores, que comúnmente afectan a la población general, como también por agentes oportunistas. Las infecciones cutáneas en esta población pueden ser bacterianas, fúngicas, virales y menos frecuentemente parasitarias^{2,9}.

Según el tipo de alteración de la respuesta inmune existe una susceptibilidad mayor para ciertas infecciones (Tabla 1). Así, el sistema inmune innato es responsable de la respuesta inicial para bacterias, *Candida* spp. y hongos filamentosos, por lo que los pacientes con alteración en el número y función de los neutrófilos tendrán un predominio de infecciones bacterianas y fúngicas invasoras. La respuesta inmune celular es responsable del control de bacterias atípicas, micobacterias, infecciones fúngicas endémicas, virus de la familia *Herpesviridae* y parásitos. Por otro lado, la respuesta inmune humoral es responsable de controlar bacterias capsuladas y virus⁹. Conocer el déficit inmunológico predominante, nos ayuda a una orientación general en el diagnóstico diferencial de una lesión de piel y tejidos blandos, sin embargo, no asegura una etiología específica. Nuestro paciente tenía una alteración en la respuesta inmune innata, humoral y celular, ampliando las posibilidades diagnósticas.

Otra herramienta clínica para evaluar el diagnóstico de una lesión de piel, es guiarse por su morfología^{7,10}. Generalmente, la aparición de úlceras orienta a hongos o micobacterias, las vesículas a virus, los nódulos a hongos o bacterias y las lesiones ulceradas necróticas a hongos filamentosos^{8,11} (Tabla 2). Sin embargo, se debe tener en consideración que los pacientes inmunocomprometidos presentan una respuesta inflamatoria limitada, pudiendo desarrollar una presentación atípica de una infección

Tabla 1. Microorganismos de riesgo según el tipo de alteración en la inmunidad

Alteración inmune	Microorganismos de riesgo
Inmunidad innata (neutrófilos)	Bacterias: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. Hongos: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Trichosporon</i> , Mucorales
Inmunidad celular	Bacterias: Micobacterias, bacterias atípicas (<i>Nocardia</i>) Hongos: hongos endémicos, <i>Cryptococcus</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> Virus: VHS, VVZ, CMV, VEB, VHH-6, VPH, virus adquiridos en la comunidad
Inmunidad humoral	Bacterias: <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Capnocytophaga</i> spp. Virus: Enterovirus

VHS: virus herpes simplex; VVZ: virus varicela zoster; CMV: citomegalovirus; VEB: virus Epstein Barr; VHH-6: virus herpes humano-6; VPH: virus papiloma humano.

Tabla 2. Características de las lesiones según etiología infecciosa y estudio recomendado

Lesión cutánea	Microorganismos	Estudio recomendado
Vesícula	VHS VVZ Enterovirus <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	RPC VHS, VVZ, enterovirus Biopsia: cultivo de bacterias y hongos, estudio histológico
Pústula	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Molusco <i>Cryptococcus</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Candida</i> Hongos filamentosos	Biopsia: cultivo de bacterias y hongos, estudio histológico
Pápula umbilicada	Molusco <i>Cryptococcus</i> <i>Penicillium marnefferi</i> <i>Histoplasma</i>	Biopsia: cultivo bacterias y hongos, estudio histológico
Pápula verrucosa	VPH VHS <i>Cryptococcus</i> Micobacterias	RPC VPH, VHS Biopsia: cultivo de bacterias y hongos, estudio histológico
Nódulo	Absceso bacteriano Hongos filamentosos	Biopsia: cultivo de bacterias y hongos, estudio histológico
Úlcera / Escara	Ectima gangrenoso Hongos filamentosos Micobacterias VEB CMV VHS VVZ	RPC VHS, VVZ, VEB, CMV. Biopsia: cultivo de bacterias y hongos, estudio histológico

VHS: virus herpes simplex; VVZ: virus varicela zoster; VPH: virus papiloma humano; VEB: virus Epstein Barr; CMV: citomegalovirus; RPC: reacción de polimerasa en cadena.

cutánea clásica^{2,9,10}. Así, la morfología de la lesión en este tipo de hospedero es insuficiente para precisar la etiología. Nuestro paciente presentó un cuadro febril y reactantes de fase aguda elevados asociado a dos lesiones en piel de distinta morfología, ninguna de ellas clínicamente características de ectima gangrenoso por *Pseudomonas*. El diagnóstico etiológico fue posible a través del estudio microbiológico e histológico realizado en el tejido obtenido por biopsia de la lesión.

La importancia de la biopsia en este grupo de pacientes, como herramienta para obtener un diagnóstico certero, se conoce hace décadas atrás¹². En un estudio retrospectivo que realizó una revisión de biopsias de piel tomadas en niños inmunocomprometidos para evaluar su rendimiento diagnóstico, el estudio histológico ayudó al diagnóstico preciso en cerca de 80% de los casos, con un impacto en la modificación del tratamiento en la mitad de los pacientes. El uso de tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro previo a la realización de la biopsia no interfirió con el diagnóstico, aun su etiología bacteriana, concluyendo que la biopsia es de utilidad para diagnosticar una posible etiología infecciosa, incluso con exposición a antibacterianos¹³.

Dado lo anteriormente expuesto y tal como se recomienda en la literatura especializada, el diagnóstico

preciso de una lesión de piel en hospederos inmunocomprometidos debe incluir un estudio microbiológico e histológico a través de una biopsia (Tabla 2)^{2,7,12,14,15}. La excepción la constituye la presencia de algunas lesiones vesiculares, con sospecha clínica de una infección viral, en que se podría realizar una punción aspirativa con estudio de biología molecular con RPC (sensibilidad y especificidad cercana a 90%)^{8,11}.

Es de suma importancia que los centros que atiendan esta población de pacientes cuenten con un equipo capacitado que pueda realizar el mejor examen diagnóstico, en este caso una biopsia de piel, para llegar al estudio etiológico y al tratamiento dirigido que sea necesario, lo que tendrá un impacto en la evolución de la patología de base^{2,6,8,9,10}.

Consideramos importante comunicar este caso clínico, poniendo énfasis primero en que el examen físico completo y acucioso en este paciente fue fundamental, donde una alteración de piel mínima e inespecífica fue analizada como el posible inicio de una infección seria. La evaluación en conjunto entre el equipo tratante, infectología y dermatología, con la realización oportuna de la biopsia de piel, permitió obtener un diagnóstico preciso, que condujo a un tratamiento adecuado y precoz de un ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa*.

Referencias bibliográficas

- 1.- Snowden J A, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak G W, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* 2022; 57:1217-39. doi: 10.1038/s41409-022-01691-w
- 2.- Burke V E, Lopez F A. Approach to skin and soft tissue infections in non-HIV immunocompromised hosts. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30: 354-63. doi: 10.1097/QCO.0000000000000378
- 3.- Ministerio de Salud Chile. Plan Nacional de Cáncer Infantoadolescente 2023-2028. 2023. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/03/Plan-Nacional-de-Cáncer-Infantoadolescente-2023-2028.pdf>
- 4.- Departamento de Epidemiología Ministerio de Salud Chile. Tercer Informe de Vigilancia de Cáncer Infantil. RENC I 2017-2019. 2023. Fecha de acceso: 17 de julio de 2024
- 5.- Palma J, Candia O, Cerda P, Vásquez L. Childhood and adolescent cancer in Chile: examining challenges and shaping tomorrow. *Rev Panam Salud Publica* 2024; 48: e38. doi: 10.26633/RPSP.2024.38
- 6.- Santolaya M E, Contardo V, Torres J P, López-Medina E, Rosanova M T, Álvarez A M, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38: 857-909. doi: 10.4067/s0716-10182021000600857
- 7.- Stevens D L, Bisno A L, Chambers H F, Dellinger E P, Goldstein E J C, Gorbach S L, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America [Erratum in: *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1448. doi: 10.1093/cid/civ114. Dosage error in article text]. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10-e52. doi: 10.1093/cid/ciu444
- 8.- Álvarez A M, Morales R, Rajmakers M, Contardo V, Barraza M, Lafourcade M, et al. Consenso de la Sociedad Chilena de Infectología para el manejo de episodios de neutropenia febril en adultos y niños con cáncer. *Rev Chilena Infectol* 2023; 40: 105-65. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182023000200105>.
- 9.- Shah S, Shelburne S. Skin and soft tissue infections in non-human immunodeficiency virus immunocompromised hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35: 199-217. doi: 10.1016/j.idc.2020.10.009
- 10.- Ungaro R, Mikulska M. The skin and soft tissue infections in hematological patients. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33: 101-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000632
- 11.- Treat J, Heller E. (2018). Opportunistic Skin Infections in Immunosuppressed Children. En: Huang, J., Coughlin, C. (eds.) *Skin Tumors and Reactions to Cancer Therapy in Children*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-66200-8_10
- 12.- Allen U, Smith C R, Prober C G. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *Am J Dis Child* 1986; 140: 459-61. doi: 10.1001/archpedi.1986.02140190069028
- 13.- Kamath S, Young G, Luu M. Diagnostic yield of skin biopsies of cutaneous red nodules in hospitalized immunocompromised children: A retrospective review from a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 1489-91. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.074
- 14.- Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 247-80. doi: 10.1128/CMR.00053-10
- 15.- Marcoux D, Jafarian F, Joncas V, Buteau C, Kokta V, Moghrabi A. Deep cutaneous fungal infections in immunocompromised children. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 857-64. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.052