



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico a primera vista

## Úlcera negra en pierna

## Black ulcer in leg

Juan José Soto-Castillo<sup>a,\*</sup>, Jesús Fortún-Abete<sup>b</sup> y Ainara Soria-Rivas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

### Descripción clínica del caso

Varón de 70 años de raza caucásica, habitante en zona rural de la provincia de Madrid y sin hábitos tóxicos conocidos. Entre sus antecedentes personales, destaca diabetes mellitus tipo 2 y adenocarcinoma bien diferenciado de recto, estadio IV (pT3 N0 M1 por metástasis pulmonares bilaterales, según la clasificación TNM de 2017), en tratamiento quimioterápico activo para enfermedad sistémica (2.ª línea), basado en 5-fluorouracilo/leucovorin/oxaliplatino (FOLFOX) y cetuximab, del cual ha completado 5 ciclos con buena tolerancia.

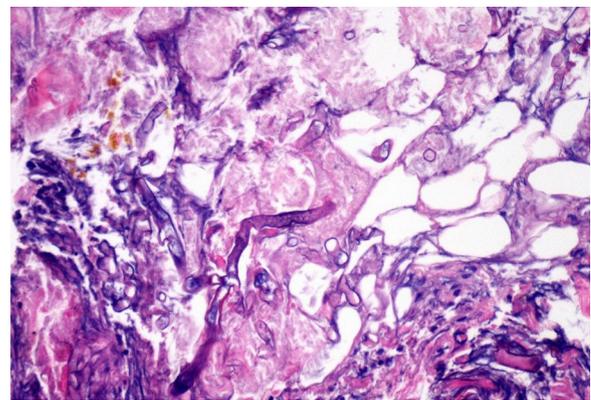
Acude por aparición de una mácula marronácea, indolora y de bordes eritematosos, en la cara anterior de la pierna derecha, de aproximadamente 2 × 2 cm de diámetro, desde hace 72 h. En la anamnesis por aparatos y sistemas, niega síndrome febril, aparición de lesiones cutáneas a otros niveles, traumatismo locorregional, picadura de insecto, u otra sintomatología inflamatorio/infecciosa compatible. Asimismo, en la analítica no presenta datos de inmunosupresión. Nunca ha salido de España.

### Evolución

En las primeras 48 h tras el ingreso, la lesión evoluciona, con extensión de los bordes eritematosos, que además se tornan violáceos, y de la mácula central, que se vuelve ulcerosa, con fondo necrótico (fig. 1) y dolorosa espontáneamente. Se obtienen muestras para cultivo y se toma biopsia cutánea, cuyo análisis demuestra la presencia de lesiones necróticas e isquémicas, así como la existencia en dermis e hipodermis de hongos con hifas grandes no tabicadas, algunos de los cuales atraviesan los vasos sanguíneos (figs 2 y 3). En el cultivo extraído a partir de la úlcera creció finalmente una cepa de *Rhizopus oryzae*.



**Figura 1.** Lesión cutánea a las 48 h, que presenta centro necrótico y bordes eritematosos, propios de la mucormicosis cutánea.



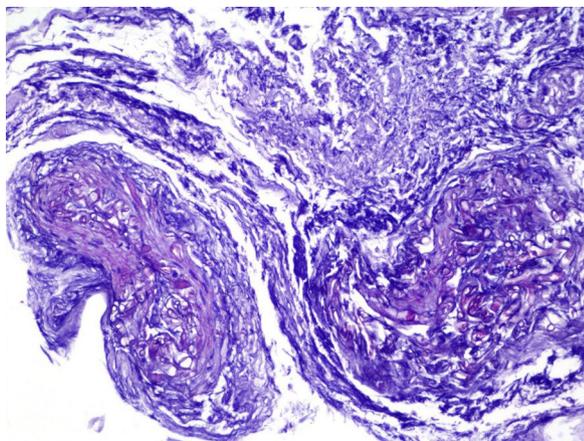
**Figura 2.** Tinción con H-E. Se muestra una gran hifa no tabicada y gruesa.

### Comentario final

El diagnóstico diferencial de las úlceras cutáneas producidas por hongos debe incluir a los géneros siguientes: *Candida*,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jj27sc@gmail.com](mailto:jj27sc@gmail.com) (J.J. Soto-Castillo).



**Figura 3.** Tinción con PAS. Se identifican múltiples estructuras tubulares PAS-positivas atravesando la pared de un vaso sanguíneo.

*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Paecilomyces* y el grupo de los zigomicetos. En el caso clínico presentado (úlceras cutáneas negras) y con la presunción de hongo formador de hifas no tabicadas, el diagnóstico más probable es el de algún género perteneciente al orden de los mucorales, cuya infección es más comúnmente conocida como mucormicosis. En la división de los zigomicetos se encuentran dos órdenes de hongos: los entomoftorales (entomoftoramicosis) y los mucorales (mucormicosis). Los géneros *Basidiobolus* y *Conidiobolus* pertenecen al orden de los entomoftorales, hongos parásitos de algunos insectos, cuyas infecciones en el ser humano suelen ser granulomatosas crónicas subcutáneas y se han documentado principalmente en África, Sudamérica, India y Oriente Medio. Dentro de los mucorales, orden de mayor tamaño y mejor estudiado, se encuentran 12 familias, de las cuales la principal productora de enfermedad en el ser humano es la *Mucoraceae*. Los géneros incluidos en ella son *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia* y *Apophysomyces*. Otros géneros capaces de producir enfermedad en el ser humano son *Saksenaia*, *Cunninghamella* y *Syncephalastrum*<sup>1</sup>. Todos ellos se encuentran repartidos por toda la naturaleza, hallándose fundamentalmente en la vegetación en descomposición y en el suelo. Algunas especies aquí englobadas pueden ser identificadas a simple vista como formadoras de moho, por ejemplo, sobre el pan o las patatas putrefactos.

Arnold Paltauf fue el primer médico en identificar histológicamente un espécimen productor de mucormicosis, concretamente de *Mycosis mucorina* (Universidad de Graz, Austria) en 1885.

Se estima que la incidencia de este tipo de infecciones en países con registros validados es de aproximadamente 1-1,5 casos/millón/año<sup>2</sup>. Es sabido que estos hongos crecen rápidamente (pueden producir colonias lanosas visibles macroscópicamente en 10-15 h) y se reproducen a partir de esporas asexuales (esporangiosporas) que pueden transportarse por el aire. Diariamente, los seres humanos entramos en contacto con estas estructuras dada su ubicua distribución, si bien no desarrollamos infección gracias a la efectividad del sistema inmune. Así pues, la mucormicosis se considera una infección propia de pacientes inmunodeprimidos, siendo los principales factores predisponentes la diabetes (especialmente si hay cetoacidosis), las neoplasias hematológicas, el trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido, el tratamiento prolongado con glucocorticoides, el tratamiento con deferoxamina, la sobrecarga de hierro, y el contacto de piel y mucosas con material sanitario contaminado (vendajes adhesivos, ropa de cama hospitalaria, depresores linguales...).

La infección puede adquirirse por inhalación, ingestión o contaminación de heridas a partir de las esporas presentes en el medio<sup>2,3</sup>. *In vivo*, los zigomicetos crecen formando hifas planas sin o con muy escasos tabiques, no pigmentados. Frecuentemente, las hifas son grandes (>10  $\mu\text{m}$ ) e irregulares o amorfas. Otra característica propia de los mucorales es su capacidad para invadir los vasos sanguíneos, siendo el infarto de los tejidos infectados (escara negra macroscópica) un rasgo distintivo.

Las formas clínicas de mucormicosis humana incluyen<sup>2,4</sup>:

- **Rino-orbital-cerebral:** la más frecuente. Adquirida a partir de la inhalación de esporas, siendo los senos paranasales las primeras estructuras anatómicas afectadas. La infección progresa con cefalea, dolor facial, fiebre y secreción nasal purulenta. La evolución suele ser rápida sin tratamiento, involucrándose posteriormente el paladar, los cornetes nasales y la órbita ósea.
- **Pulmonar:** adquirida a partir de la inhalación de esporas, que se depositan en bronquiolos y alvéolos. El cuadro clínico es el de una neumonía necrosante, que puede cursar con fiebre y hemoptisis amenazante. Sin tratamiento, puede diseminarse hacia el mediastino u otros órganos por vía hematogena.
- **Gastrointestinal:** infrecuente. Suele ocurrir tras la ingesta de alimentos contaminados con esporas. El estómago es el lugar más frecuentemente afectado. Puede cursar con dolor abdominal y hematemesis. Macroscópicamente, se visualizan lesiones necróticas y úlceras, que pueden evolucionar a perforación y peritonitis.
- **Cutánea:** resultado de la inoculación de esporas en la dermis. Es frecuente el antecedente epidemiológico de traumatismo o quemadura.
- **Enfermedad diseminada:** muy rara, estando presente en momentos de severa inmunodepresión, grandes quemados o pacientes que han recibido deferoxamina a altas dosis. Su tasa de mortalidad es próxima al 100%.

El diagnóstico de cualquier forma clínica se puede realizar rápidamente a través de la identificación de hifas atabacadas y anchas en la muestra tisular. Esto es posible con el examen directo del material tratado con KOH y blanco calcoflúor. Los cortes histopatológicos pueden teñirse con hematoxilina-eosina (H-E) o ácido peryódico de Schiff (PAS). El cultivo puede no aportar crecimientos hasta en el 50% de casos. El 1,3-beta-D-glucano y el antígeno de galactomano no son útiles como pruebas diagnósticas en las mucormicosis, puesto que estos hongos no muestran estos componentes en su pared celular<sup>2,4</sup>.

El tratamiento de las mucormicosis debe fundamentarse en dos pilares: erradicación del material fúngico de los tejidos infectados y reconstitución del sistema inmune (o la patología subyacente) del paciente. Es obligada la combinación de cirugía con tratamiento antifúngico prolongado, sea cual sea el cuadro clínico del paciente<sup>2</sup>. La cirugía debe incluir un desbridamiento amplio e intensivo de los tejidos afectados, tan pronto como se sospeche el diagnóstico.

El inicio de antifúngicos es empírico, siendo la anfotericina B liposomal (dosis de 5 mg/kg/día) el fármaco de elección en un primer momento<sup>2,4</sup>. Posteriormente, si la respuesta clínica del paciente es adecuada, puede cambiarse a posaconazol o isavuconazol orales (terapia escalonada). La dosis estándar de posaconazol es de 300 mg/12 h el primer día, siguiéndose de 300 mg/24 h a partir del siguiente. Para el caso de isavuconazol, la dosis de carga ocupa 48 h (200 mg/8 h), reduciéndose posteriormente a 200 mg/24 h.

En aquellos casos con escasa respuesta a anfotericina B o intolerancia a la misma, puede emplearse una terapia de rescate basada en la sustitución de anfotericina por posaconazol o isavuconazol. No obstante, en estos pacientes debe usarse la vía intravenosa



**Figura 4.** Aspecto de la lesión cutánea a las 12 semanas del desbridamiento quirúrgico y del inicio del tratamiento antifúngico.

inicialmente, y mantenerla hasta que se obtenga una respuesta clínica favorable. Las dosis de carga son las mismas que en el caso de la vía oral.

No existe una duración estandarizada del tratamiento antifúngico. El uso de anfotericina B liposomal debe mantenerse hasta

que se produzca una respuesta clínica favorable, lo cual suele conllevar varias semanas, o hasta que se produzca intolerancia o empeoramiento clínico. Posteriormente, el uso de azoles debe prolongarse hasta la resolución completa de los síntomas y signos de la infección, lo que puede extenderse varios meses. Esta situación es más frecuente en pacientes con inmunodepresión prolongada. En el caso presentado, se llevó a cabo desbridamiento quirúrgico y ampliación de márgenes hasta encontrar tejido no afecto; posteriormente, tras comprobar una correcta evolución de la herida (que se dejó al descubierto), se efectuó la reconstrucción con injerto cutáneo. Desde el inicio, el paciente recibió anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día) durante un total de 14 días. Seguidamente, fue dado de alta con posaconazol oral (300 mg/día), terapia que prolongó durante 8 semanas. El resultado clínico final se muestra en la figura 4.

### Bibliografía

1. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana 2017. 27.<sup>a</sup> ed Barcelona: Editorial Antares; 2017.
2. Cornely OA, Arıkan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al., European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl. 3: 5–26.
3. Danion F, Aguilar C, Catherinot E, Alanio A, DeWolf S, Lortholary O, et al. Mucormycosis: new developments into a persistently devastating infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:692–705.
4. Chang H, Wang PN, Huang Y. Cutaneous mucormycosis. *Infection.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-018-1179-4>.