

FEOHIFOMICOSIS SUBCUTÁNEA

SUBCUTANEOUS PHAEOHYPHOMYCOSIS

J P RUSSO *, P RAFTI ** y S MESTRONI ***

SUMMARY In this case we have examined a young male immunocompetent patient suffering from subcutaneous phaeohyphomycosis on his right forearm. Upon questioning, the patient did not express having noticed any previous traumatism. Physical examination revealed suppurative nodular lesions which, in the histologic study, showed severe granulomatous inflammation along with fibrotic tissue and necrosis. We carried out the corresponding cultures, the results of which was *Exophiala dermatitidis*, and subcutaneous phaeohyphomycosis was diagnosed. The treatment of choice consisted in itraconazole and a surgical procedure to remove the lesion. Six months after the procedure, we have found no sings of the disease.

KEY WORDS: subcutaneous phaeohyphomycosis, *Exophiala*, itraconazole.

Rev Argent Dermatol 2009; 90: 64-70.

INTRODUCCIÓN

Los dematiáceos son hongos caracterizados por presentar pigmento (melanina) en sus paredes celulares y se reconocen actualmente como patógenos humanos en incremento, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Son ampliamente distribuidos en la naturaleza y considerados agentes etiológicos de los eumicetomas, cromomicosis y feohifomicosis.

Dentro de este gran grupo de más de cien hongos oportunistas se encuentran las especies de *Exophiala* y aunque su exposición en el ambiente a los humanos es muy frecuente, provocan raramente una infección micótica. Los inmunocomprometidos presentan un riesgo incrementado en la afectación de estas micosis, aunque se han reportado casos en inmunocompetentes. La vía de penetración en la Feohifomicosis subcutánea es a través de la implantación traumática (mediante espinas, astillas, ramas, agujas, etc) de estos hongos ambientales. Muchas veces el suceso traumático no es advertido por los mismos pacientes.

El diagnóstico y tratamiento oportuno son de vital importancia debido al riesgo de diseminación fúngica, algunas veces con un final desafortunado.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 17 años trabajador rural de origen boliviano, que se establece en nuestra ciudad hace diez meses. Consulta por presentar en cara flexora de antebrazo derecho, una lesión de 6 x 4 cm de diámetro conformada por la confluencia de varios nódulos fluctuantes rojo-vinosos, algunos fístulizados, por donde drenaba supuración hemopurulenta. La lesión era caliente e indolora (Fig 1).

* Médico Asistente. Servicio de Dermatología. Hospital San Martín de La Plata. Docente de la Cátedra de Dermatología. Universidad Nacional de La Plata.

** Jefe Servicio de Dermatología. Hospital San Martín de La Plata. Docente de la Cátedra de Dermatología. Universidad Nacional de La Plata.

*** Bioquímica Sección Micología. Hospital San Martín de La Plata.

Juan Pedro Russo
Calle 10 N° 1121 (1900) La Plata.
e-mail: juanpedrorusso@hotmail.com



Fig 1: lesión luego de la primera biopsia.

En el examen físico no presentaba adenopatías regionales ni otros datos de interés.

Dado el origen del paciente y las características de la lesión, se decide solicitar los siguientes estudios:

Ecografía de partes blandas: formación de aspecto sólido, con áreas líquidas laminares, en topografía del tejido celular subcutáneo. Dicha imagen presenta trayecto de aspecto fistuloso, que se conecta con planos superficiales. Se evidencian signos de edema periférico a la misma.

Análisis bacteriológico por punción-aspiración: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible.

Análisis micológico por punción-aspiración: negativo

Laboratorio: eosinofilia. VDRL: no reactivo. HIV: no reactivo.

Examen histopatológico: reacción inflamatoria granulomatosa necrotizante. Técnicas para hongos (PAS, Grocott): negativas. Técnicas para BAAR (Kinyouin, Z. Neelsen): negativas. Examen a la luz polarizada para cuerpo extraño: negativo.

Sin obtener los resultados necesarios para establecer un diagnóstico preciso, se decide realizar nuevamente análisis micológico y bacteriológico incluyendo búsqueda de micobacterias, con material obtenido por biopsia de la lesión cutánea.



Fig 2: postratamiento con cefalexina oral.

A la espera de estos resultados se comienza con cefalexina 2,5 g / día vía oral y al cabo de una semana, la lesión deja de supurar y disminuye de tamaño (Fig 2).

Resultados obtenidos:

Baciloscopía y cultivo para micobacterias: negativo.

Informe de micología: se procesó una muestra de biopsia de piel por técnicas de examen directo, donde se observaron elementos levaduriformes y en el cultivo en medio de Sabourod dextrosado a 28°C, se identifica:

Macromorfología: colonia inicialmente negro cremosa y luego borde aterciopelado (Fig 3).

Micromorfología: microcultivo en Agar sabourod destrozado a 28°C, montado con azul de lactofenol. En un comienzo se observan blastoconidias oscuras, luego fialides cilíndricas con conidias elípticas (Figs 4 y 5).

Pruebas complementarias: crecimiento a 42°C: positivo. Asimilación de NO₃Na: negativo

Diagnóstico: *Exophiala dermatitidis*.

Se hace el diagnóstico de Feohifomicosis por *Exophiala dermatitidis*, por lo que comienza con un esquema antimicótico de Itraconazol 400 mg por día y se deriva a Cirugía Plástica para la realización de exéresis quirúrgica (Figs 6,7 y 8). Se realiza la práctica con evolución favorable y concluye con cuatro meses de tratamiento con Itraconazol, en dosis de



Fig 3: macrocultivo.

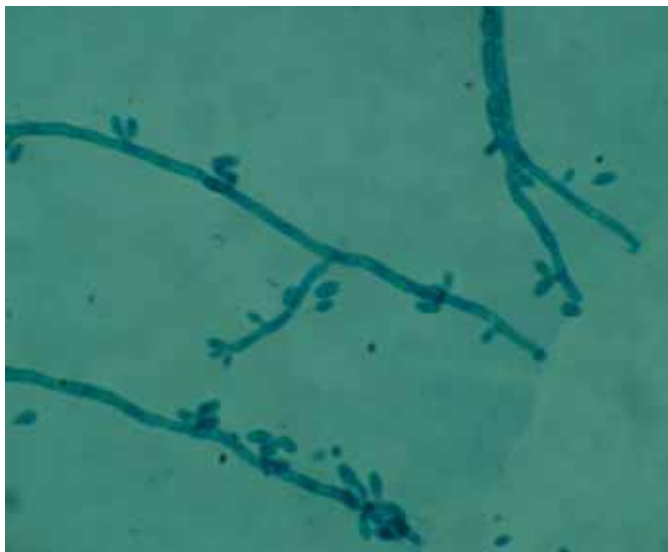


Fig 4: cultivo donde se observan las blastoconidias oscuras, filalides cilíndricas con conidias elípticas.



Fig 5: ampliación del microcultivo.

crecientes sin recidiva posterior al sexto mes postramiento (Figs 9y 10). Se planifican controles clínicos y ecográficos cada dos meses durante el primer año.

COMENTARIO

La Feohifomicosis es una infección poco común causada por hongos negros llamados



Fig 6: marcadión previa a la cirugía.

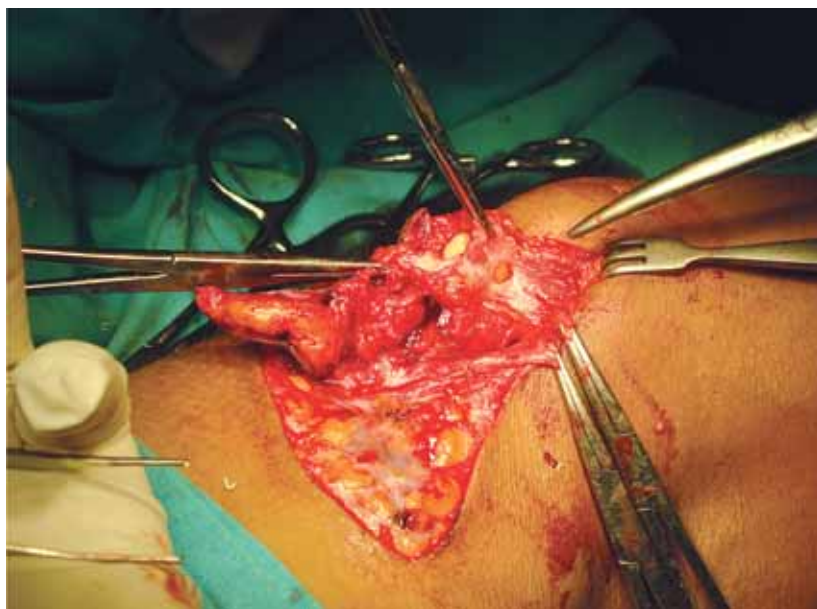


Fig 7: exéresis quirúrgica.

demateáceos; se presenta principalmente en zonas templadas y afecta con más frecuencia a hombres adultos del área rural. Esta puede manifestarse de forma superficial, cutánea, subcutánea y sistémica, con lesiones que aparecen principalmente en áreas expuestas como los brazos y las piernas y menos frecuente en nalgas, cuello y cara. Los pacientes con Feohifomicosis subcutánea suelen referir un antecedente de traumatismo local o inocu-

lación de material extraño (aunque muchas veces no es advertido por los mismos), dando nódulos o quistes subcutáneos sin síntomas sistémicos y/o inflamación de tejidos blandos; las lesiones crecen lentamente y con frecuencia son confundidas con granulomas producidos por cuerpos extraños, quistes de inclusión epidérmicos o quistes ganglionares¹.

Puede llegar a afectar huesos y articula-



Fig 8: pieza quirúrgica donde se pueden observar la confluencia de nódulos; cada uno de estos son abscesos o piogranulomas rodeados de una cápsula fibrosa.

ciones que requieren cirugías más amplias y terapias antifúngicas prolongadas.

El diagnóstico de Feohifomicosis subcutánea se hace mediante la presencia del hongo causal en el examen histopatológico y su confirmación e identificación mediante cultivos micológicos repetidos, del material cutáneo obtenido por biopsia ².

La presencia de células levaduriformes dematiáceas, junto con pseudohifas o elementos hifales, es de vital importancia.

En las lesiones del tejido subcutáneo se informan granulomas, limitados por una pared gruesa de tejido conectivo hialino, en la que se encuentran histiocitos. Una vez cumplido este requisito, el cultivo del hongo y su identificación permiten determinar al agente etiológico.

Uno de los agentes etiológicos más frecuentes de la Feohifomicosis subcutánea es la *Exophiala dermatitidis*, antes llamada *Wangiella dermatitidis*, que es un hongo dematiáceo ampliamente distribuido en el ambiente, sobre todo en el suelo y también hallado en animales salvajes, madera y vegetales en descomposición ³. Su principal vía de inoculación es la traumática percutánea y otra menos frecuente sería por inhalación, por lo que habitualmente es colonizador del esputo de pacientes con fibrosis quística o agente causal de neumonía (Feohifomicosis pulmonar), en pacien-

tes con afectación crónica pulmonar ⁴. Además puede causar una Feohifomicosis diseminada y fungemia. Hay casos de abscesos cerebrales por *Exophiala dermatitidis* registrados en países de Asia oriental ⁵.

El examen directo posibilita la detección de elementos fúngicos bajo la forma de hifas con característico color oscuro, tabicadas, ramificadas, infladas o en cadenas moniliformes, de longitud variable y también de células levaduriformes.

Para el diagnóstico definitivo es imprescindible realizar cultivos de la muestra en agar de Sabouraud, incubando a temperatura ambiente o a 30°C y obtener repetidos aislamientos de la misma especie fúngica. Los cultivos deben observarse durante tres a cuatro semanas, ya que en ocasiones el crecimiento es lento. Las colonias de *Exophiala* son pequeñas al principio (1-2 mm de diámetro); con el tiempo, alrededor de 7-14 días, aumentan de tamaño y adquieren el color negro oliváceo intenso o marrón oscuro característico. Además de los caracteres morfológicos -macro y microscópicos-, para la identificación de especies del género *Exophiala*, es de gran utilidad la evaluación de algunas diferencias como la temperatura máxima de crecimiento, la capacidad de desarrollo en presencia de cicloheximida y la asimilación de algunos compuestos de carbono y de nitrógeno. La

Exophiala dermatitidis es la única especie que se desarrolla a más de 40°C con asimilación al nitrato negativa ⁶.

Al igual que los otros más de cien dematiáceos patógenos para el hombre, presenta melanina en sus paredes celulares, lo que le confiere un color característico entre el marrón y negro a sus conidias e hifas, evidenciándose por la tinción positiva con técnica de Fontana-Masson. Este pigmento sería protector contra los radicales libres e hipocloritos, producidos por células fagocíticas que habitualmente destruyen a este organismo siendo parte de sus mecanismos patogénicos. Otra función de ésta sería inhibir a enzimas hidrolíticas, que actúan sobre las membranas plasmáticas del hongo.

En un estudio hecho con animales de experimentación, los que se exponían a levaduras de *Cryptococcus neoformans* y *Wangiella dermatitidis* modificadas genéticamente, se logró la reducción de la síntesis de melanina con la resultante disminución de la virulencia de dichos hongos. Además la melanina reduciría la susceptibilidad a anfotericina B al unirse a la misma, no siendo observado este fenómeno con los azoles ⁷.

Romano y col evaluaron cinco casos de Feohifomicosis subcutánea, luego del tratamiento apropiado y con buena evolución clínica, evidenciando por estudio inmunohistoquímico de la zona tratada, una importante infiltración de células inflamatorias, sobre todo células T CD4+ y CD8+, células de Langerhans y de algunos elementos fúngicos remanentes. Esto hace suponer que es de vital

importancia el funcionamiento correcto del sistema inmune, sobre todo la inmunidad mediada por células, para la buena evolución de esta enfermedad. ⁸

Como en otros síndromes infecciosos asociado a hongos dematiáceos, la terapia correcta aún no ha sido estandarizada. A pesar que existen casos de Feohifomicosis subcutánea con diagnóstico temprano, donde la escisión quirúrgica aislada de la lesión ha sido exitosa, en la mayoría de los casos publicados se combinó cirugía junto a un agente antifúngico azólico. Actualmente se recomienda la cirugía de los nódulos subcutáneos, en combinación de terapia sistémica con Itraconazol oral. ⁹

Algunos trabajos como Caligiome y col intentaron determinar la susceptibilidad in vitro de varios hongos dematiáceos, encontrando resistencia de la *Exophiala dermatitidis* a la Anfotericina B y buena respuesta a 5 fluorocitocina, itraconazol y fluconazol. ¹⁰

Respecto de los azoles en la mayoría de los estudios in vitro, concluyen que el itraconazol es el mejor antimicótico debido a su baja CIM en dematiáceos; el ketoconazol no se recomienda debido a su alta tasa de efectos adversos, a pesar de tener una buena actividad antimicótica contra estos mohos y el fluconazol no debería utilizarse como opción terapéutica debido a su escasa respuesta.

La terbinafina a pesar de tener una excelente actividad in vitro en todas las especies de *Exophiala*, en roedores es metabolizada rápidamente y por lo tanto los niveles en sangre de la droga no serían suficientes. Solo sería



Fig 9: primera semana postcirugía.



Fig 10: cuarto mes postratamiento.

recomendable en combinación con itraconazol en casos de cepas resistentes, actuando ambos en forma sinérgica, pero no debería utilizarse en las formas sistémicas de la enfermedad.

La anfotericina B, aunque tiene una buena respuesta in vitro, podría presentar cierta resistencia en algunas cepas de *Exophiala* sp, además de ser nefrotóxica en su forma estandarizada. En su formulación lipídica a altas dosis podría ser de gran utilidad, sin presentar alto riesgo de afectación renal en las Feohifomicosis sistémicas.¹¹

A pesar que la mayoría de los autores coinciden que la cirugía más el tratamiento por vía oral con itraconazol es lo mejor establecido, aún no está claro la dosis y duración exacta del tratamiento antimicótico. En nuestro caso se decidió suspender la medicación luego de seis meses de tratamiento, con resultados favorables hasta la fecha.

RESUMEN

Se presenta un caso de Feohifomicosis subcutánea en un paciente joven inmunocompetente, localizada en cara flexora de antebrazo derecho, sin antecedente previo de traumatismo evidenciado por él mismo.

Al examen físico presentaba lesiones nodulares y supurativas que al biopsiarlas evidenciaron intensa inflamación granulomatosa, con sectores de fibrosis y extensas áreas de necrosis. Luego se realizaron cultivos y estudios micológicos específicos, dando como diagnóstico una Feohifomicosis subcutánea por *Exophiala dermatitidis*.

El tratamiento consistió en administración de itraconazol más resección quirúrgica completa, sin evidenciar recidivas a los seis meses del control posterior al tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Feohifomicosis subcutánea, *Exofiala*, itraconazol.

REFERENCIAS

- 1) García-Martos¹ P, Márquez¹ A y Gené J. Infecciones humanas por levaduras negras del género *Exophiala*. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 72-79.
- 2) Vidal Crosetti GC, Rodríguez de Kopp N y Boccardo N. Feohifomicosis subcutánea. Med Cutan ILA 2001; 29 (6): 360- 363.
- 3) Sudduth EJ, Crumbley AJIII y Farrar WE. Phaeohyphomycosis due to *Exophiala* species: clinical spectrum of disease in humans. Clin Infect Dis 1992; 15: 639-644.
- 4) Tal Aldeen SJ, El Shafie S, Alsoub H y col. Isolation of *Exophiala dermatitidis* from endotraqueal aspirate of a cancer patient. Mycoses 2006; 49: 504-509.
- 5) Kantarclog AS y de Hoog GS. Infections of the central nervous system by melanized fungi: a review of cases presented between 1999 and 2004. Mycoses 2004; 47: 4-13.
- 6) Dixon DM y Polak-Wyss A. The medically important dematiaceous fungi and their identification. Mycoses 1991; 34: 1-18.
- 7) Revankar SG. Dematiaceous fungi. Mycoses 2007; 50: 91-101.
- 8) Romano C, Miracco C y col. Immunohistochemical study of subcutaneous phaeohyphomycosis. Mycoses 2002; 45: 368-372.
- 9) Meletiadis J, Meis JF, Hoog GS y Verweij PE. In vitro susceptibilities of 11 clinical isolates of *Exophiala* species to six antifungal drugs. Mycoses 2000; 43: 309-312.
- 10) Caligiorne RB, Resende MA, Melillo HC y col. In vitro susceptibility of chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis agents to antifungal drugs. Med Mycol 1999; 37: 405-409.
- 11) Woollons A, Darley CR, Pandian S y col. Phaeohyphomycosis caused by *Exophiala dermatitidis* following intra-articular steroid injection. Br J Dermatol 135: 475-477.