

## CASO CLÍNICO

# Feohifomicosis subcutánea

## *Subcutaneous phaeohyphomycosis*

Verónica Vilcahuamán<sup>1</sup>, Gadwyn Sánchez<sup>2</sup>, Mirtha Pacheco<sup>2</sup>, Tomás Carbajal<sup>3</sup>, Rosa Purizaca<sup>4</sup>, Celia Moisés<sup>2</sup>, Antonio Paredes<sup>2</sup>, Pilar Quiñones<sup>3</sup>, Francisco Bravo<sup>5</sup>

### RESUMEN

La feohifomicosis subcutánea es una infección de la piel y tejido celular subcutáneo causada por hongos dematiáceos. Se presenta el caso de una paciente inmunosuprimida que al examen físico mostró una lesión quística supurativa. En el estudio histológico se halló granulomas supurativos y necrosis; el estudio micológico evidenció *Exophiala dermatitidis*. El tratamiento consistió en exéresis de la lesión y administración de itraconazol.

**Palabras clave:** *Exophiala dermatitidis*, Inmunodeficiencia, Feohifomicosis subcutánea.

### SUMMARY

Subcutaneous phaeohyphomycosis is an infection of the skin and subcutaneous tissue caused by fungi demateaceos. We present the case of an immunosuppressed woman whose physical examination showed a cystic suppurative lesion. Histological study evidenced suppurative granulomas and necrosis; mycological study demonstrated *Exophiala dermatitidis*. Treatment consisted on oral itraconazole and surgical excision.

**Key words:** *Exophiala dermatitidis*, Immunosuppression, Subcutaneous phaeohyphomycosis.

## INTRODUCCIÓN

La feohifomicosis es una infección causada por hongos negros llamados dematiáceos; se presenta en zonas templadas y afecta con más frecuencia a hombres adultos del área rural<sup>1</sup>. Puede manifestarse de forma superficial, cutánea, subcutánea y sistémica, con lesiones que aparecen principalmente en áreas expuestas como los brazos, las piernas y menos frecuente en nalgas, cuello y cara. Los pacientes con feohifomicosis subcutánea suelen referir un antecedente de traumatismo local o inoculación de material extraño.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 55 años de edad, natural de Arequipa y procedente de Lima,

residente en un medio urbano, trabajadora del hogar y con antecedentes de lupus eritematoso sistémico hace diez años, glomerulonefritis proliferativa focal lupica III hace un año en tratamiento con prednisona (10mg/d), hidroxicloroquina (200mg/d) y micofenolato (3g/d), hipertensión arterial, hepatitis C, post operada de osteomielitis de cadera derecha y tiña corporis.

Acudió a la consulta con un tiempo de enfermedad de un año caracterizado por la aparición de varios quistes fluctuantes, de color rojo-vinoso, con trayecto lineal además de drenaje de secreción purulenta, localizados en dorso de mano izquierda entre el primer y segundo dedo, indoloros y no pruriginosos. No presentó fiebre ni otra sintomatología extracutánea, tampoco presentó adenopatías regionales ni otros datos de interés (**Fotografías 1 a 3**).

<sup>1</sup> Residente de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud. Lima-Perú.

<sup>2</sup> Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud. Lima-Perú.

<sup>3</sup> Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud. Lima-Perú.

<sup>4</sup> Tecnólogo médico del Servicio de Microbiología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud. Lima-Perú.

<sup>5</sup> Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima-Perú.

Correspondencia: Verónica Vilcahuamán a versa123@hotmail.com



Fotografía 1. Lesión pápulo quística en dorso de mano.



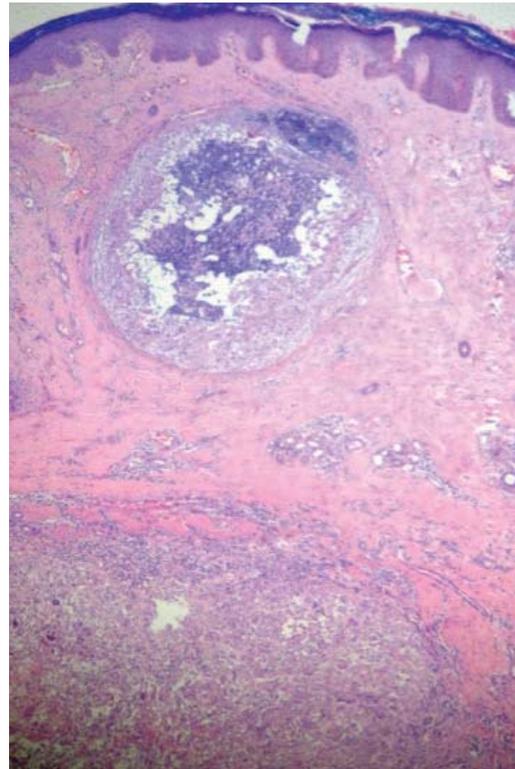
Fotografía 2. Lesión quística, violácea, con trayecto lineal previo a la biopsia.



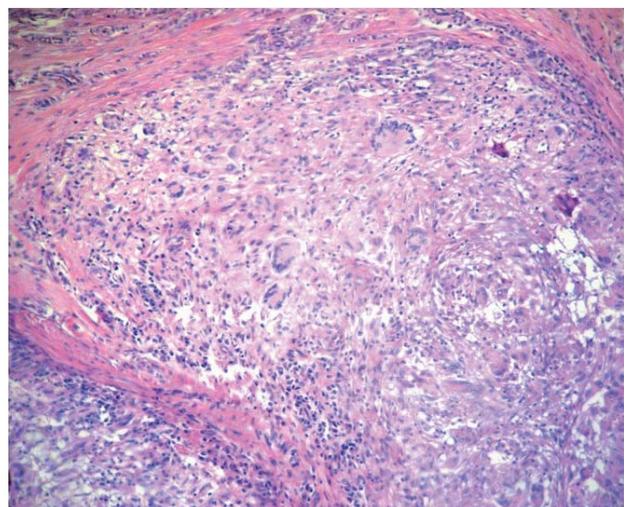
Fotografía 3. Placa violácea con secreción purulenta post biopsia excisional.

En los exámenes de laboratorio se observó anemia normocítica normocrómica, función renal, hepática y perfil de coagulación dentro de valores normales, VSG: 12mm/h, PCR: 0.8mg/l, DHL: 557UI/l, ANA: 1/80, C3-C4 dentro de rangos normales y estudio para micobacterias negativo. En el estudio

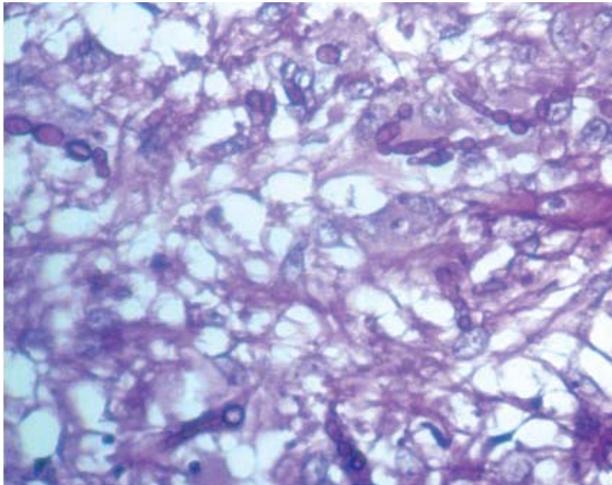
histopatológico se evidenció infiltrado inflamatorio crónico granulomatoso con polimorfonucleares (PMN), células gigantes tipo cuerpo extraño, presencia de innumerables elementos levaduriformes en cadena y también hifas oscuras, tabicadas, vesiculosas o en cadenas moniliformes y ramificadas. La técnica para hongos (PAS) fue positiva (Fotografías 4 a 7).



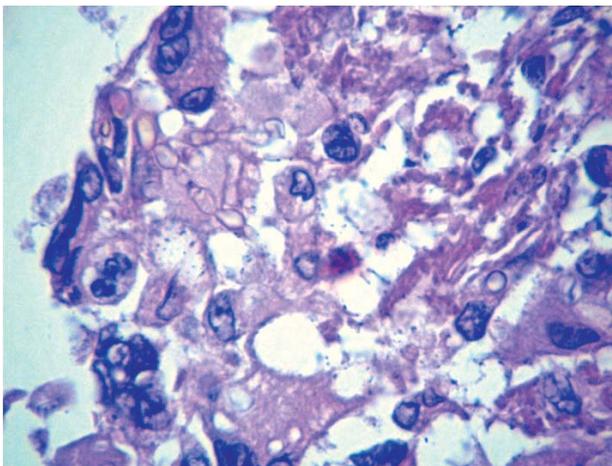
Fotografía 4. Reacción inflamatoria granulomatosa necrotizante. HE 4X.



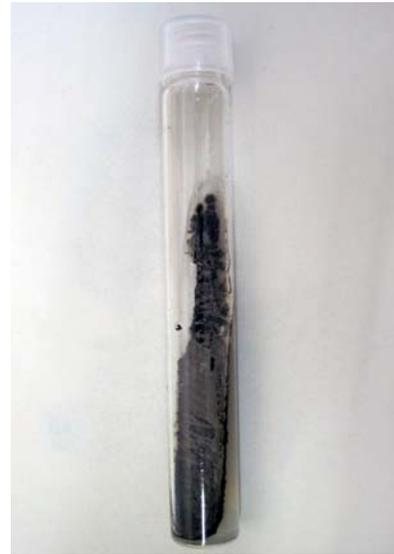
Fotografía 5. Granuloma rodeado por una pared gruesa de tejido conectivo hialino. HE 10X.



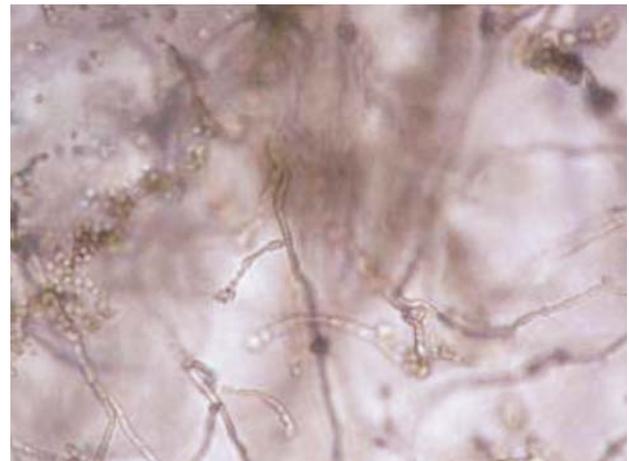
Fotografía 6. Células levaduriformes dematiáceas junto con pseudohifas o elementos hifales. HE 40X.



Fotografía 7. Formas de esporas en cadena y algunas hifas. PAS 40X.



Fotografía 8. Macrocultivo con colonia negro-cremosa.



Fotografía 9. Blastoconidias oscuras, filalides cilíndricas con conidias elípticas. KOH 100X.

Con el fin de obtener los resultados necesarios para establecer un diagnóstico preciso se realizó un análisis micológico con material obtenido por biopsia de la lesión cutánea. Se procesó una muestra de biopsia de piel por técnica de examen directo. Para el cultivo la muestra de piel se sembró primero en BHI y luego se realizó la resiembra en medio Agar dextrosa Sabouraud a 30°C; en dicho examen se identificó en la macromorfología una colonia inicialmente negro cremosa y luego borde aterciopelado (Fotografía 8). En la micromorfología se observaron blastoconidias oscuras, luego filalides cilíndricas con conidias elípticas (Fotografía 9).

Con toda la información previamente mencionada se llegó al diagnóstico de feohifomicosis por *Exophiala jeanselmei*. Se inició un esquema antimicótico con itraconazol a dosis de 200mg por día y se derivó al servicio de cirugía plástica para la realización de exéresis quirúrgica (Fotografía 10).



Fotografía 10. Área comprometida post-exéresis de lesión.

## DISCUSIÓN

Actualmente las micosis profundas, en particular las que ocurren en huéspedes inmunocomprometidos, han sufrido un aumento considerable. Si bien las micosis que hoy despiertan mayor interés son las invasivas, principalmente sistémicas, los médicos se encuentran a menudo con micosis que atacan la piel, pelos, uñas y tejido celular subcutáneo, entre ellos tenemos a las micosis por hongos dematiáceos que se dividen en tres grupos: cromoblastomicosis, feohifomicosis y micetoma.

La feohifomicosis es cosmopolita, rara y en general afecta a las poblaciones rurales en las regiones tropicales de América Central y del Sur, Estados Unidos, Japón, China, Corea, Australia, India y Pakistán<sup>2,3</sup>.

Los datos sobre la incidencia de feohifomicosis son escasos. El estudio de Rees et al (1998) en San Francisco demostró una incidencia de 1:1 000 000 por año<sup>4</sup>.

El término *phaeo* deriva del griego *phaios* que significa negro o gris oscuro y se refiere al color del hongo *in vivo* e *in vitro*, descrito así en 1974<sup>5</sup> por Ajello et al para identificar a las afecciones ocasionadas por hongos pertenecientes a la clase Hifomicetos, filum Deuteromycota (Fungi Imperfecti), orden Moniliales, familia Dematiácea. Se presentan en las lesiones como hifas, pseudohifas y/o elementos levaduriformes; además se caracterizan por presentar pared micelial y conidias de color oscuro, debido a la presencia de melanina y dihidroxinaftaleno melanina en sus paredes<sup>6</sup>, que actúan como 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 del pigmento sería inhibir las enzimas hidrolíticas que actúan sobre las membranas plasmáticas del hongo.

En un estudio hecho con animales de experimentación expuestos 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<sup>7</sup>.

En 1988 Rippon modificó la clasificación original de McGinnis y dividió las feohifomicosis en grupos diferentes<sup>8</sup>:

**Feohifomicosis superficial:** representa la colonización del estrato córneo de la piel o del tallo piloso. Se subdivide en:

- Piedra negra: *Piedraia hortae*.
- Tiña negra: *Exophiala werneckii*, *Stenella araguata*.

**Feohifomicosis cutánea:** representa colonización y proliferación de hongos dematiáceos en tejido queratinizado, con frecuencia, son crónicas y de duración prolongada. Incluye a:

- Dermatomicosisfeomicótica: *Scytalidium synan de Hendersonula toruloidea*, y otras especies de *Scytalidium*.
- Onicomicosis: *Scytalidium synan de Hendersonula toruloidea*, *Pyrenochaeta unguishominis*.

**Queratitis micótica:** *Curvularia lunata*, *Exophiala jeanselmei*, *Phoma oculo-humanis*, *Phialophora verrucosa*. Colonización superficial del cristalino lesionado o penetración profunda que produce infección de la córnea y estructuras adyacentes.

**Feohifomicosis subcutánea:** *Exophiala jeanselmei*, *Curvularia lunata*, *Exserohilum (Dreschlera) rostrata*. Las lesiones tienden a permanecer localizadas, pero se pueden diseminar a otros sistemas orgánicos. Es más frecuente en la población rural de los bosques tropicales y en áreas subtropicales, y por lo general se presenta después de un traumatismo menor o al caminar descalzo sobre suelo infectado.

**Feohifomicosis invasiva generalizada y cerebral:** *Alternaria alternata* y otras especies de *Alternaria*. *Bipolaris hawaiiensis* y otras especies de *Bipolaris*. *Cladosporium cladosporioides* y otras especies de *Cladosporium*. *Curvularia lunata*, *Exserohilum (Dreschlera) rostrata*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Phoma cruris-hominis* y otras especies de *Phoma*. *Exophiala jeanselmei* y otras especies de *Exophiala*. *Wangiella dermatitidis* y *Cladophialophora bantiana*. En esta forma de enfermedad ocurre invasión tisular, la que puede ser local o diseminada. En los pacientes inmunosuprimidos el sitio primario de infección está en los pulmones, teniendo en cuenta que los pacientes con fibrosis quística son crónicamente colonizados<sup>9,10</sup>; también se pueden hallar en senos paranasales o en algún lugar donde se produjo traumatismo cutáneo. En algunos casos el microorganismo se introduce durante cirugía, causando endocarditis, o al aplicar una inyección con material contaminado. En otros casos, sobre todo en la enfermedad cerebral, no se ha observado algún trastorno predisponente.

La paciente reportada presentó una feohifomicosis subcutánea en la cual se produjeron nódulos o quistes subcutáneos sin síntomas sistémicos ni inflamación de tejidos blandos.

Las lesiones crecen lentamente y con frecuencia presentan granulomas piógenos, los cuales son confundidos con granulomas producidos por cuerpos extraños, quistes de inclusión epidérmicos o quistes ganglionares. El proceso es crónico, con el nódulo limitado al tejido subcutáneo y la dermis profunda. El área central puede sufrir necrosis, de manera que se forma un absceso encapsulado tan grande como de 2cm de diámetro, en cuyo centro se halla líquido donde se pueden observar masas de hongos. En el caso de individuos inmunocompetentes la enfermedad ha sido observada en trabajadores rurales que sufrieron algún traumatismo en la piel con astillas, espinas o ramas, entre otros. Murayama et al, en una revisión de 54 casos con *E. jeanselmei*, no identificaron una enfermedad de base en 31 de ellos (57.4%).

Existen diferentes géneros de hongos dematiáceos que pueden causar feohifomicosis, más de 30. Uno de

estos géneros lo constituyen las *Exophialas*. El agente más importante de lesiones quísticas es *Exophiala jeanselmei*. *Exophiala dermatitidis* (*Wangiella dermatitidis*) es causa de enfermedad subcutánea, pero también de afección sistémica; además es neurotrópico, tiene la particularidad de ser dimorfo y se presenta en los cultivos como una levadura dematiácea desarrollando hifas en los tejidos. Matsumoto et al<sup>11</sup> revisaron 37 casos de feohifomicosis causadas por *E. dermatitidis*, en 20 casos hubo evidencia de enfermedad sistémica, incluyendo 12 infecciones diseminadas fatales con afectación de los ganglios linfáticos, sistema nervioso central, endocardio, ojos y pulmones; la mayoría de los pacientes fallecieron debido a la afectación del SNC, según este trabajo 18 pacientes eran inmunocompetentes y no tenía enfermedades subyacentes.

Para el diagnóstico definitivo es imprescindible realizar cultivos de la muestra en agar Sabouraud, incubando a temperatura ambiente o a 30°C y obtener repetidos aislamiento 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 (1-2mm de diámetro), con el tiempo, alrededor de 7-14 días, aumentan de tamaño y adquieren el color negro oliváceo intenso o marrón oscuro característico. 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<sup>12</sup>.

El tratamiento óptimo para las infecciones por feohifomicosis es motivo de controversia. La escisión quirúrgica, la monoterapia con drogas antifúngicas o combinaciones de fármacos han sido utilizadas, pero el tratamiento prolongado es necesario debido a la recaída<sup>13</sup>. Padhye et al<sup>14</sup> describieron un caso de múltiples feohifomicosis subcutáneas que respondieron a la anfotericina B, ketoconazol y flucitosina. Singal et al<sup>15</sup> reportaron un caso de feohifomicosis diseminada, que mostró una respuesta pobre al tratamiento antimicótico con itraconazol y fluconazol por tres meses, seguida de itraconazol, terbinafina y crioterapia<sup>16</sup>.

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BURNS T, BREATHNACH S, COX N, GRIFFITHS C. Rook's Textbook of Dermatology. 8ª ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell publishing; 2010. 4362p.
- SILVEIRA F, NUCCI M. Emergence of black moulds in fungal disease: epidemiology and therapy. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14(6):679-84.
- LACAZ CS, PORTO E, MARTINS JEC, HEINZ-VACCARI EM, MELO NT. Tratado de Micología Médica Lacaz. 9ª ed. Sao Paulo, Brasil: Sarvier; 2002. 1104p.
- REES JR, PINNER RW, HAJJEH RA, BRANDT ME, REINGOLD AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1138-47.
- AJELLO L. Phaeohyphomycosis: definition and etiology. *Proceedings of the 3rd International Conference on the Mycoses*; 1975; Washington DC. DC: PAHO Scient Publ N° 304; c1975, pp. 126-30.
- WOOD C, RUSSEL-BELL B. Characterization of pigmented fungi by melanin staining. *Am J Dermatopathol.* 1983;5(1):77-81.
- REVANKAR SG. Dematiaceous fungi. *Mycoses.* 2007;50(2):91-101.
- MCGINNIS MR, AJELLO L. A new species of *Exophiala* isolated from channel catfish. *Mycologia.* 1974;66(3):518-20.
- HAASE G, SKOPNIK H, KUSENBACH G. *Exophiala dermatitidis* infection in cystic fibrosis. *Lancet.* 1990;336(8708):188-9.
- RATH PM, MÜLLER KD, DERMOUMI H, ANSORG R. A comparison of methods of phenotypic and genotypic fingerprinting of *Exophiala dermatitidis* isolated from

- sputum samples of patients with cystic fibrosis. *J Med Microbiol.* 1997;46(9):757-62.
11. MATSUMOTO T, MATSUDA T, MCGINNIS MR, AJELLO L. Clinical and mycological spectra of *Wangiella dermatitidis* infections. *Mycoses.* 1993;36(5-6):145-55.
  12. DIXSON DM Y POLAK-WYSS A. The medically important dematiaceous fungi and their identification. *Mycoses.* 1991;34(1-2):1-18.
  13. MURRAY PR, BARON EJ, JORGENSEN JH, LANDRY ML, PFALLER MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology.* 9a ed. Washington DC: ASM Press; c2007. Chapter 125, *Bipolaris*, *Exophiala*, *Scedosporium*, *Sporothrix* and other dematiaceous fungi; p. 1898-917.
  14. PADHYE AA, AJELLO L, CHANDLER FW, BANOS JE, HERNANDEZ-PEREZ E, LLERENA J, et al. Phaeohyphomycosis in El Salvador caused by *Exophiala spinifera*. *Am J Trop Med Hyg.* 1983;32(4):799-803.
  15. SINGAL A, PANDHI D, BHATTACHARYA SN, DAS S, AGGARWAL S, MISHRA K. Phaeohyphomycosis caused by *Exophiala spinifera*: a rare occurrence. *Int J Dermatol.* 2008;47(1):44-7.
  16. MERZ WG, HAY RJ, editors. *Medical Mycology, Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections.* 10ª ed. Washington DC: ASM Press; c2005. Chapter 35, Deep phaeohyphomycosis; p. 739-45.