Dermatología
Revista mexicana

Cromoblastomicosis por *Fonsecaea pedrosoi* en un paciente con diabetes mellitus descontrolada y con ingestión crónica de corticoesteroides

Aguayo-Alonso CN[1], Briseño-Rodríguez G[2], Mayorga-Rodríguez J[3]

Resumen

La cromoblastomicosis es una micosis subcutánea y progresiva causada por hongos negros de la familia *Herpotrichiellaceae*, que en términos clínicos se manifiesta por nódulos escamosos, placas verrugosas, placas atróficas y lesiones ulcerativas. El tratamiento suele ser difícil y por lo común hay resistencia, aún más en lesiones extensas y en pacientes con inmunodepresión. Se comunica un caso de cromoblastomicosis de 15 años de evolución, en un paciente con diabetes mellitus descontrolada y automedicación de prednisona a dosis de 50 mg/día durante 15 años. Se realizó examen directo con hidróxido de potasio (KOH) y cultivos en agar Sabouraud simple y modificado de las lesiones. Se solicitaron glucosa y hemoglobina glucosilada. Al examen directo con KOH se observaron células fumagoides y en el cultivo en agar Sabouraud se desarrolló un hongo negro, que en la microscopia directa se identificó como *F. pedrosoi,* por lo que se llegó al diagnóstico de cromoblastomicosis. Se reportó glucosa de 233 mg/dL y hemoglobina glucosilada de 8.4%. Se prescribió tratamiento con itraconazol (400 mg/día) y criocirugía con nitrógeno líquido (mensual) durante 58 semanas. Fue valorado por el servicio de Medicina Interna, que realizó control de diabetes y de la suspensión progresiva de esteroides. Al seguimiento a nueve meses el paciente no muestra recidivas. Ante el contexto de un paciente con cromoblastomicosis y factores de inmunosupresión, como diabetes mellitus y administración crónica de esteroides, el tratamiento debe ser combinado y, en general, la remisión suele ser difícil, por lo que es importante el manejo integral del paciente.

PALABRAS CLAVE: cromoblastomicosis, *F. pedrosoi*, *diabetes mellitus*, prednisona, itraconazol, criocirugía.

[1] Residente de Dermatología.
[2] Dermatóloga adscrita.
[3] Jefe del Centro de Referencia en Micología.
Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Guadalajara, Jalisco.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

Correspondencia
Dr. Jorge Mayorga
jormayo64@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Aguayo-Alonso CN, Briseño-Rodríguez G, Mayorga-Rodríguez J. Cromoblastomicosis por *Fonsecaea pedrosoi* en un paciente con diabetes mellitus descontrolada y con ingestión crónica de corticoesteroides. Dermatol Rev Mex. 2016 sep;60(5):410-416.

Dermatología
Revista mexicana

Dermatol Rev Mex 2016 September;60(5):410-416.

Chromoblastomycosis by Fonsecaea pedrosoi *in a non-controlled diabetic patient with chronic intake of corticosteroids.*

Aguayo-Alonso CN[1], Briseño-Rodríguez G[2], Mayorga-Rodríguez J[3]

Abstract

Chromoblastomycosis is a subcutaneous and progressive mycosis caused by a black fungus of the Herpotrichiellaceae *family. Squamous nodules, verrucous plaques, atrophic plaques and ulcerative lesions characterize it. The treatment is difficult and commonly there is resistance, moreover in extensive lesions and in immunosuppressed patients. This paper reports a 15 year-evolution chromoblastomycosis case in a non-controlled diabetic patient with self-medicated 50mg/day prednisone along within 15 years. Samples from affected area were taken for direct examination by KOH and culture in Sabouraud dextrose agar, and modified Sabouraud. We also obtained serum glucose level and glycated hemoglobin. Fumagoid cells were observed in direct microscopy by KOH, and a black fungus colony in Sabouraud dextrosa agar and modified Sabouraud. Fonsecaea pedrosoi was identified, so we concluded chromoblastomycosis; 233 mg/dL glucose and 8.4% glycated hemoglobin were reported. We prescribed itraconazole (400mg daily) and cryosurgery with liquid nitrogen (monthly application) for 58 weeks. In addition, patient was evaluated by Internal Medicine department where control of diabetes and progressive weaning of steroids were made. Patient is disease free at the 9-month follow-up. In the context of a chromoblastomycosis patient with immunosuppression risk factors, as diabetes and the chronic intake of steroids, treatment should be combined, in general, healing is difficult, and so an integral evaluation is important.*

KEYWORDS: *chromoblastomycosis;* F. pedrosoi*; diabetes mellitus; prednisone; itraconazole; cryosurgery*

[1] Residente de Dermatología.
[2] Dermatóloga adscrita.
[3] Jefe del Centro de Referencia en Micología.
Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Guadalajara, Jalisco.

Correspondence
Dr. Jorge Mayorga
jormayo64@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

La cromoblastomicosis es una micosis crónica subcutánea y progresiva causada por hongos dimórficos del orden *Chaetothyriales*, de la familia *Herpotrichiellaceae*; entre éstos están los géneros *Fonsecaea, Phialophora, Cladophialophora* y *Exophiala*. Tiene distribución mundial, afecta cualquier raza y es más frecuente en climas tropicales y subtropicales.[1-3]

En México, el primer caso lo observó Martínez Báez en 1940 y el segundo Latapí, en 1944, en el estado de Sinaloa.[1,4] Romero Navarrete y su

grupo reportaron 603 casos como la serie más grande en México; los estados con mayor prevalencia son Sinaloa, Yucatán, Veracruz y Jalisco.[1,2] El agente etiológico más común es *Fonsecaea pedrosoi* (96%).[1]

Esta micosis afecta principalmente a varones con edad entre 30 y 60 años, que adquieren la infección principalmente por inoculación traumática durante actividades como la agricultura, incluso en 80% de los casos.[2,3,5-7] De manera infrecuente puede afectar de forma oportunista a pacientes con inmunodepresión,[8] como en pacientes con diabetes mellitus,[9] y postrasplante de órgano sólido con terapia de inmunosupresión (esteroides orales, azatioprina, ciclosporina, etc.),[10] en quienes la manifestación clínica es más extensa y la remisión más complicada.[2,3,11]

Se distingue por lesiones de morfología variable, principalmente nódulos y placas escamosas, a veces atróficas, distribuidas sobre todo en las extremidades inferiores, seguidas de las extremidades superiores y el tronco.[1,8] Se han descrito varias clasificaciones clínicas, una de ellas basada en la morfología de las lesiones[2,3,6,12] y otra con base en la severidad y extensión de las placas (leve: menores de 5 cm, moderada: menores de 15 cm y severa: lesiones múltiples y grandes).[13] Su evolución suele ser crónica, alcanza hasta más de 10 años, con media de uno a cinco años. Después del tratamiento deja una cicatriz atrófica.[2,3] Las complicaciones más frecuentes son fibrosis, infecciones secundarias, elefantiasis y ser asiento de carcinoma espinocelular.[1-3,7,14-16]

Para el diagnóstico de rutina se realiza examen directo con hidróxido de potasio (KOH) a 20% de las escamas de la lesión, donde se observan células redondas esclerótica multiseptadas de pared gruesa color marrón oscuro de 4-12 µm (células fumagoides) que son patognomónicas; además, pueden observarse hifas pigmentadas. Es más probable encontrar estas estructuras en los puntos negros visibles en la lesión, que representan la eliminación transepidérmica de los hongos.[2,3,7,8,11] Para evaluar el diagnóstico y la respuesta al tratamiento se han descrito pruebas por medio de enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que en general son de difícil acceso en países en vías de desarrollo.[3,7,8,12]

El diagnóstico diferencial debe hacerse con tuberculosis verrugosa, esporotricosis, leishmaniasis, coccidioidomicosis, carcinoma epidermoide, psoriasis y micetoma.[4,6,11]

El tratamiento suele ser complicado, en muchas ocasiones se requiere tratamiento combinado y de larga duración, sin existir un régimen estandarizado para el mismo.[8,12] Las lesiones extensas, de larga evolución, con complicaciones, causadas por *F. pedrosoi* han mostrado una respuesta más lenta y resistente al tratamiento.[12,16,17] Los antifúngicos orales son la piedra angular del tratamiento, con duración de al menos 6 a 12 meses. También se ha prescrito termoterapia, criocirugía, cirugía, terapia fotodinámica, principalmente como coadyuvantes del tratamiento antimicótico. Esta sinergia está indicada principalmente en casos resistentes o pacientes con factores de mal pronóstico, alcanza tasas de curación de 15 a 80%.[10,16,18] En cuanto al pronóstico, se comenta de manera general que la curación se obtiene aproximadamente en 31%, 57% de los pacientes mejoran y 12% no responden.[10,13,16]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 67 años de edad, originario y residente de San José del Valle, Zacatecas, México, dedicado a la agricultura, con diabetes mellitus tipo 2 y osteoartrosis de 15 años de evolución, la primera sin tratamiento y la segunda automedicada con prednisona, 50 mg/día durante 15 años.

Padecía una dermatosis en el antebrazo izquierdo, en el tercio distal en todas sus caras y la mano ipsilateral en la cara posterior, del carpo y metacarpo, constituida por una placa de aspecto eritemato-queratósico, verrugosa, en algunas zonas con puntilleo negruzco, que alternaba con zonas de hipocromía y acromía, que medía 26x13 cm (Figura 1). Al resto de la exploración física se observó obesidad central, facies cushingoide y giba.

Al interrogatorio, el paciente refirió que 15 años previos sufrió un traumatismo en su trabajo como agricultor, con la posterior aparición de una lesión que refirió como "grano" en la mano izquierda; posteriormente aparecieron más lesiones que confluyeron formando una placa verrugosa; acudió con un dermatólogo que lo trató con criocirugía con nitrógeno líquido con ocho sesiones en ocho años, con lo que obtuvo mejoría parcial, por lo que desistió continuar el tratamiento. Siete años después notó la existencia de más lesiones, por lo que decidió acudir al Instituto Dermatológico de Jalisco, donde se estableció el diagnóstico clínico de cromoblastomicosis.

Figura 1. Dermatosis en la mano y el antebrazo izquierdos, donde se observan múltiples nódulos confluentes en placas de aspecto verrugoso y áreas atróficas e hipopigmentadas.

Se realizó examen directo con KOH a 20% y cultivos en agar Sabouraud simple y modificado de las lesiones. En el examen directo se observaron células fumagoides (Figura 2). Los cultivos incubados entre 26 y 28°C a las tres semanas desarrollaron una colonia negra aterciopelada con crecimiento concéntrico; a la imagen microscópica se visualizaron filamentos largos pigmentados, tabicados, con conidios tipo fiálides, rinocladielas y hormodendrum corto; con estas características se identificó a *Fonsecaea pedrosoi* (Figura 3), por lo que llegamos al diagnóstico definitivo de cromoblastomicosis. En el resto de los estudios paraclínicos el paciente tenía glucemia de 233 mg/dL y hemoglobina glucosilada de 8.4%.

Se prescribió tratamiento con itraconazol (400 mg/día) y nitrógeno líquido (mensual) hasta la negativización micológica y remisión clínica (cicatriz atrófica) a las 58 semanas (Figura 4). Además, se envió con un médico internista para el control de la diabetes y se indicó suspensión progresiva de esteroides. En el seguimiento a nueve meses el paciente no muestra recidivas.

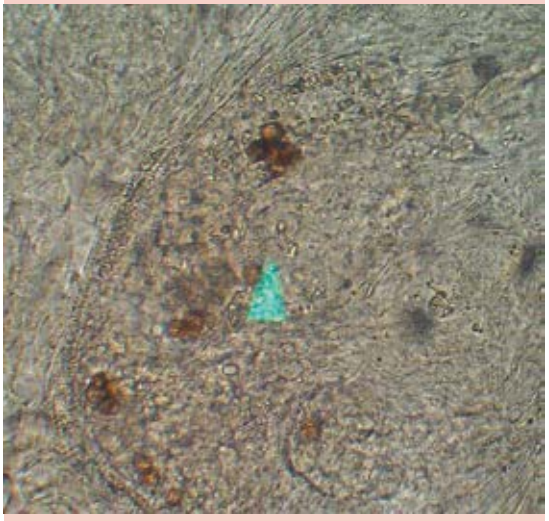

Figura 2. Examen directo con KOH a 20%, donde se observan células fumagoides.

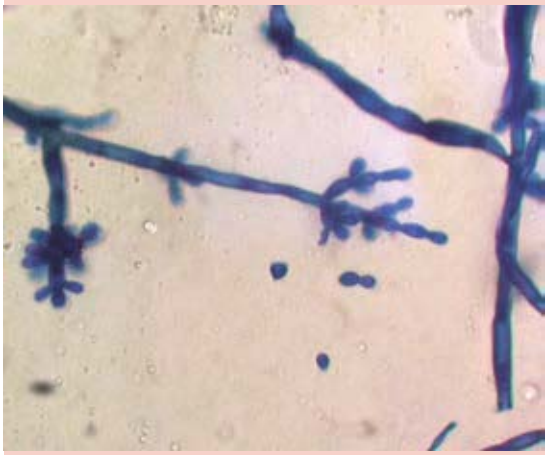

Figura 3. Microcultivo donde se observan filamentos largos pigmentados, tabicados, con conidios tipo hormodendrum corto y rinocladiela de *Fonsecaea pedrosoi*.

Figura 4. Placa atrófica residual localizada en el antebrazo izquierdo nueve meses después de la remisión clínica y negativización micológica.

DISCUSIÓN

La cromoblastomicosis es una micosis subcutánea crónica y progresiva causada por hongos negros, el más frecuente es *Fonsecaea pedrosoi*. Se manifiesta en regiones de clima tropical y subtropical, afecta principalmente a varones entre 30 y 60 años, que adquieren la infección principalmente por inoculación traumática en actividades de agricultura.[1-3,5-6] Como en otras infecciones cutáneas, la inmunodepresión es un factor de riesgo importante y la enfermedad se adquiere de manera oportunista.[8] Se han documentado escasos reportes de cromoblastomicosis en pacientes con diabetes mellitus,[9] en pacientes postrasplante de órgano sólido con terapia de inmunosupresión (esteroides orales, azatioprina, ciclosporina, etc.)[10] y en un paciente con estadio reaccional de lepra con tratamiento de esteroides y talidomida.[19] En estos pacientes la manifestación clínica ha sido más extensa y la remisión, más complicada.[2,3,11,13,17]

Se sabe que los pacientes con diabetes mellitus tienen menor respuesta inmunológica, debido principalmente a menor actividad del complemento y de la respuesta celular, con inmunidad humoral conservada y, a la inversa, mayor adhesión al epitelio y mucosas, lo que facilita la entrada de los patógenos.[19,20]

De acuerdo con la dosis y tiempo de administración de los esteroides sistémicos, se obtiene un efecto deseado (sustitutivo, inmunomodulador, antiinflamatorio o inmunosupresor).[21-23] Se considera dosis baja la de 5-15 mg/día de prednisona o equivalente, dosis media: 0.5 mg/kg/día, dosis alta: 1 a 3 mg/kg/día y muy alta: 15 a 30 mg/kg/día.[22] Éstos inducen depleción de todas las líneas hematopoyéticas, menor actividad neutrofílica, menor actividad quimiotáctica, fagocítica y bloquean la inteleucina 1, que normalmente estimula a las prostaglandinas.[21,22] Por su administración crónica es frecuente la aparición de efectos secundarios.[21]

En nuestro paciente, a pesar de que adquirió la infección por inoculación traumática, fue importante considerar el antecedente de diabetes

mellitus en descontrol y la ingestión crónica de prednisona, automedicada a dosis considerable (50 mg/día);[21] además, ya manifestaba efectos secundarios de la misma (facies cushingoide y giba de búfalo), porque ésta condicionó posiblemente menor respuesta inmunológica ante la infección y menor respuesta al tratamiento previo. Además, el paciente tenía lesiones de extensión moderada (placas de más de 15 cm) y el agente causal *F. pedrosoi*, mismos que favorecen por sí solos menor respuesta terapéutica de la micosis.

En este contexto clínico el tratamiento del paciente constituye un reto, más aún porque no hay evidencia científica suficiente con altos grados de recomendación que determinen el mejor manejo terapéutico de cada variedad clínica o severidad de la enfermedad, sino que, a través de reportes de casos clínicos y revisiones del tema se menciona que el tratamiento combinado (antimicóticos orales, intravenosos, tópicos, criocirugía, terapia fotodinámica, etc.) es la mejor opción para pacientes complicados, esperando tasas de curación que varían de 15 a 80%.[17] No existe evidencia que demuestre la superioridad de un método o combinación sobre otro, por lo que la valoración integral del paciente, la experiencia del clínico y la elección de un tratamiento adecuado siguen siendo lo más importante para el tratamiento de este tipo de pacientes.[12,13,16,17]

Se comunica este caso clínico para ilustrar un caso de cromoblastomicosis con factores de riesgo de inmunodepresión, en el que el inicio correcto de un tratamiento combinado (itraconazol y nitrógeno líquido) y el abordaje integral de sus comorbilidades fueron decisivos para la curación.

REFERENCIAS

1. Romero-Navarrete M, Arenas R, Muñoz-Estrada VF y col. Cromoblastomicosis en México: revisión de 603 casos en siete décadas. DCMQ 2014;12:87-93.
2. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ. Chromoblastomycosis. Clin Dermatol 2007;25:188-194.
3. Torres-Guerrero E, Isa-Isa R, Isa-M, Arenas R. Chromoblastomycosis. Clin Dermatol 2012;30:403-408.
4. Muñoz-Estrada VF, Valenzuela-Paz GA, Rochin-Tolosa M. Cromomicosis: Reporte de un caso con topografía atípica. Rev Iberoam Micol 2011;28:50-52.
5. Vargas-Arzola J, Reyes-Velasco L, Segura-Salvador A, Hernández-Hernández F. Cromoblastomicosis por *Phialophora verrucosa.* Reporte de un caso. Dermatol Rev Mex 2012;56:141-144.
6. Hinostroza-Da Conceicao D, Padilla-MC, Novales-Santa Colomba J. Cromomicosis esporotricoide: presentación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2004;13:21-24.
7. Krzyściak PM, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. Postep Derm Alergol 2014;5: 310-321.
8. Minotto R, Varejão Bernardi CD, Mallmann LF. Chromoblastomycosis: A review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. J Am Acad Dermatol 2001;44:585-592.
9. Zarei M, Schneider S, Villasante A, Villada G, et al. Chromoblastomycosis in a diabetic patient without a history of trauma. Am J Dermatopathol 2015;37:e112-115.
10. Verma P, Karmakar S, Pandhi D, Singal A, Chromoblastomycosis caused by *Cladophialophora bantiana* in a renal transplant recipient from Delhi, India. Skin Med 2015;13:251-254.
11. Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saul A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. Mycoses 2001;44:1-7.
12. Ameen M. Chromoblastomycosis: clinical presentation and management. Clin Exp Dermatol 2009;34:849-854.
13. Queiroz-Telles F, Wagner de CL Santos D. Challenges in therapy of chromoblastomycosis. Mycopathologia 2013;175:477-488.
14. Matos-Gomes N, Bastos TC, Cruz KS, Francesconi F. Chromoblastomycosis: an exuberant case. An Bras Dermatol 2014;89:351-352.
15. Poirriez J, Breuillard F, Francois N. A case of chromomycosis treated by a combination of cryotherapy, shaving, oral 5-fluorocytosine, and oral amphotericin B. Am J Trop Med Hyg 2000;63:61-63.
16. Ranawaka RR. Chromoblastomycosis: combined treatment with pulsed itraconazole therapy and liquid nitrogen cryotherapy. Int J Dermatol 2009;48:397-400.
17. Queiroz-Telles F. Chromoblastomycosis: A neglected tropical disease. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2015;57:46-50.
18. Seyedmousavi S, Netea MG, Mouton JW, Melchers WJG. Black yeasts and their filamentous relatives: Principles of pathogenesis and host defense. Clin Microbiol Rev 2014;3:527-542.
19. Basilio FM, Hammerschmidt M, Mukai MM, Werner B, et al. Mucormycosis and chromoblastomycosis occurring in

a patient with leprosy type 2 reaction under prolonged corticosteroid and thalidomide therapy. An Bras Dermatol 2012;87:767-771.

20. Geerlings SE. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). FEMS Immunol Med Microbiol 1999;26:259-265.
21. Spies CM, Strehl C, et al. Glucocorticosteroids. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011;25:891-900.
22. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids recent developments and mechanistic insights. Mol Cell Endocrinol 2011;335:2-13.
23. Mohammad Javad Najafzadeh, JiufengSun, Vania A Vicente, et al. Molecular epidemiology of Fonsecaea species. Em Inf Dis 2011;17:464-469.