

CROMOMICOSIS: USO DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE ITRACONAZOL Y 5-FLUOROURACILO EN FONSECAE PEDROSOI E ITRACONAZOL Y CRIOSPRAY EN EXOPHIALA JEANSELMEI VAR. LECANII-CORNI

Dra. Alessandra B. Alió S., Dra. Solange Castro G., M.Sc. Mireya Mendoza, ** Dra. Ingrid Hernández, * Téc. Mitólogo Elvia Díaz, ** Dra. Elsy Cavallera, ** Dra. Margarita Oliver, *** Dr. Oscar Reyes Jaimes,*** Br. Natilse Rondón Larez, * Dr. Antonio Rondón Lugo**

Dra. Alessandra B. Alió, Dra. Solange Castro G., M.Sc. Mireya Mendoza, Dra. Ingrid Hernández, Téc. Mitólogo Elvia Díaz, Dra. Elsy Cavallera, Dra. Margarita Oliver, Dr. Oscar Reyes Jaimes, Br. Natilse Rondón Larez, Dr. Antonio Rondón Lugo.
Cromomicosis: Uso del Tratamiento Combinado de Itraconazol y 5-fluorouracilo en Fonsecae pedrosoi e Itraconazol y Criospray en Exophiala jeanselmei var. lecanii-cormí. Derm. Venez, 2001, 39: 11-15.

RESUMEN

Presentamos a dos hombres campesinos agricultores provenientes por separado de El Baúl Estado Cojedes y otro de Araira, Estado Miranda, quienes tras la inoculación traumática en extremidades superiores e inferiores, presentaron lesión tipo placa verrugosa eritematosa, extensa, con puntillado negro en la superficie, pruriginosa, evolución larga (años) acompañándose de limitación funcional. Los exámenes de laboratorio de rutina y radiológicos fueron normales. El examen directo micológico con KOH al 10% demostró la presencia de cuerpos escleróticos. En la histopatología de las lesiones de ambos pacientes se observaron cuerpos redondeados de color marrón cobrizo con granuloma macrófago bien diferenciado, difuso y focal, invadido por células linfoides y células plasmáticas. Los cultivos micológicos desde el punto de vista macroscópico reportaron colonias oscuras aterciopeladas sugestivas de cromomiceto. Por lo que se procedió a la identificación de los mismos con la técnica del microcultivo en lámina diagnosticando Fonsecae pedrosoi (Estado Cojedes) y Exophiala jeanselmei var. lecaniicorni (Estado Miranda) confirmado por morfología y pruebas fisiológicas. Ambos recibieron tratamiento con Itraconazol en combinación con tratamiento tópico diferente, 5 fluorouracilo ungüento al 5% y el otro paciente con "criospray cada 15 días, observando excelente evolución clínica, con recuperación funcional al cabo del Ser. mes de tratamiento. Para este momento están aún bajo tratamiento hasta confirmar cura micológica. Ambas especies micológicas son de ubicación inusual en el área geográfica de procedencia de estos pacientes.

Palabras clave: Cromoblastomycosis, Feohifomicosis, Itraconazol.

Chromomycosis: Combined Treatment; Itraconazole and 5-Fluorouracil in a case caused by Fonsecae pedrosoi and Itraconazole plus Cryotherapy in another case caused by Exophiala jeanselmei var. lecanii-corni.

ABSTRACT

Two farmers from different areas in Venezuela (El Baúl, State of Cojedes and Araira, State of Miranda) showed extensive verrucous plaques in the limbs that appeared after trauma. Lesions were histologically granulomatous and "sclerotic bodies" were found in scrapings digested by potassium hydroxide. While black colonies were found in initial slide cultures; they were shown to correspond to the two species mentioned above (one in each case). Itraconazole had been given before final mycologic diagnosis with good initial results. After definitive identification was obtained, Itraconazole was supplemented by 5-FU ointment in the lesions caused by Fonsecae and by Criospray in lesions from the other patient. Results have been satisfactory. Causative organisms are extremely uncommon in the areas from which the patients came and Itraconazole alone has been found not to be constantly effective in cases with the etiology of ours. Thus, the interest in supplementary measures.

Key words: Chromoblastomycosis, Itraconazole, Phaeoophomycosis.

* Servicio de Dermatología.

** Servicio de Micología

*** Servicios de Micología y Dermatología.

Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela.

Laboratorio de Micología, Instituto de Biomedicina, Apartado Postal 4043-A, San José - Caracas, Venezuela - [E mail: mmendoza@telcel.net.ve](mailto:mmendoza@telcel.net.ve).

INTRODUCCIÓN

Las micosis causadas por hongos dematiáceos incluyen a un grupo diverso de infecciones que pueden ser distinguibles por sus características clínicas, microbiológicas y patológicas.^{2,4} Estas infecciones incluyen micetomas, cromoblastomicosis y feohifomicosis.

La cromoblastomicosis y la feohifomicosis son micosis subcutáneas producidas por varias especies de hongos negros, cursan como una enfermedad de evolución crónica y progresiva, con predominio en zonas tropicales y subtropicales, afectando con mayor frecuencia a trabajadores del campo, en hombres de 30 a 60 años.

Los agentes causales de estas patologías son hongos Hyphomycetes de la familia Dematiácea, cuyo habitat es el suelo, vegetación en descomposición, humus, madera en putrefacción. Los agentes más frecuentes de cromoblastomicosis en Venezuela, son: *Fonsecae pedrosoi* (Brumpt, 1992; Negroni, 1936) y *Cladophialophora carrionii* (Trejos, 1954).

De las feohifomicosis, las especies de *Exophiala* fueron descritas por Jeanselmei en 1928 en las Islas de Martinica. Fue aislado de un pie afectado de un micetoma; refiriéndolo como un hongo dematiáceo llamado *Torula jeanselmei*. Años después, la nomenclatura cambió y Mc Ginnis y Padhye lo transfieren al género *Exophiala* en 1977. Este género corresponde a un grupo heterogéneo de organismos de los hongos dematiáceos. Se localizan en la naturaleza de forma saprofitica y causante de enfermedad en pacientes inmunosuprimidos y en personas sanas; están distribuidos ampliamente en el ambiente: suelo, madera, desagües, depósitos de agricultura y lodo.^{2,4}

Son hongos negros dimorfos quien en su fase parasitaria, ingresan a través de un traumatismo cutáneo, se desarrolla localmente, y se extiende por contigüidad, autoinoculación y rara vez por vía linfática o hematógena. El período de incubación es de meses.

No sólo la *Exophiala jeanselmei* es la especie más frecuentemente aislada y patógena, sino también se han aislado otras especies: *Exophiala spinifera*, *Exophiala moniliae*, *Exophiala pisciphila* y *Exophiala dermatitidis*.^{2,4,6}

CASOS CLÍNICOS

Caso N° 1:

Es un paciente masculino de 50 años de edad, natural y procedente de El Baúl, Estado Cojedes (68°17' N, 8°90'O). De ocupación peón de una hacienda. Inicia en septiembre de 1999, lesión tipo pápula eritematosa pruriginosa, después de trauma local con objeto de madera, localizada en

pierna izquierda, la cual evoluciona a 4 placas infiltrada eritemato descamativa con puntillado negro en su superficie, de forma irregular, de 10x6 cm de diámetro, pruriginosa, localizado en la cara anterior e interna de la pierna izquierda. No se palpaban trayectos linfáticos ni adenopatías. Los exámenes de laboratorio de rutina, radiología ósea y pruebas intradérmicas, fueron negativas. El examen directo micológico con KOH al 10% permitió visualizar cuerpos escleróticos. El estudio histopatológico de la lesión reportó presencia de cuerpos de cromomicosis. Por el cultivo micológico se observaron desde el punto de vista macroscópico colonias oscuras aterciopeladas, sugestivo de cromomiceto. Se inició tratamiento con Itraconazol a dosis de 400 mg/diario y en espera de la identificación con la técnica de microcultivo en lámina, se confirmó el diagnóstico morfológico de *Fonsecae pedrosoi* (Fig. 1). Aunque está informa



Fig. 1 Cultivo microscópico en lámina de *Fonsecae pedrosoi* (65X): Fiálides, conidias dispuestas en simpodias en cadenas cortas.

da en la literatura la resistencia al Itraconazol de este hongo, no obstante y en vista de su satisfactoria evolución clínica, se decidió mantenerlo, pero añadir 5-fluorouracilo en unguento dos veces al día. Con 5 meses de tratamiento, su evolución clínica ha sido excelente, con persistencia de algunos escasos bordes activos. Se mantendrá tratamiento combinado hasta obtener cura micológica (Fig. 2).

Caso N° 2:

Se trata de un paciente masculino de 59 años de edad, natural y procedente de Araira Estado Miranda (66°26' N, 10°26' O). De ocupación agricultor. Hace 8 años presentó trauma laboral en el dorso de la mano izquierda, iniciando lesión papular eritematosa que luego progresa a placa verrugosa, con puntillado hemorrágico costroso en su superficie que se extiende al resto de la mano hasta las 2/3 distales del antebrazo izquierdo, pruriginoso, con limita-

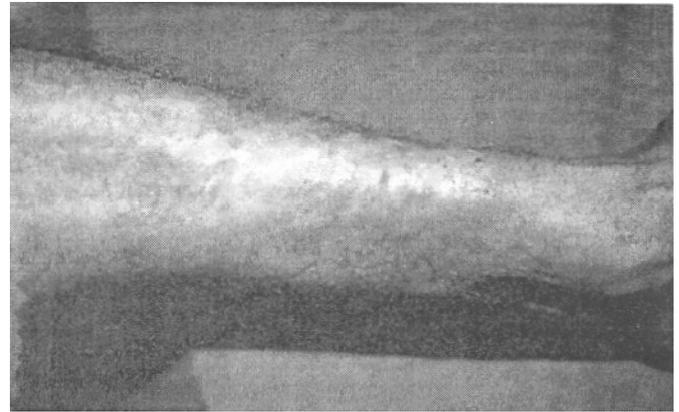


Fig. 2 Resultados pre y post-tratamiento después de 3 meses con Itraconazol y 5-fluorouracilo, en infección fúngica por *Fonsecaea pedrosoi*.

ción funcional para la dorsiflexión de la muñeca y de los dedos izquierdos. El examen directo micológico con KOH al 10% demostró la presencia de células levaduriformes. Los exámenes de laboratorio de rutina, radiológico óseo y pruebas intradérmicas, fueron negativas. La histopatología de la lesión fue compatible con cromomicosis, por la presencia de cuerpos redondeados de color marrón cobrizo y la presencia de granuloma macrófago epitelióide (Fig. 3).

bas funcionales con cicloheximida al 0,1 % (positivo), citrato (negativo), crecimiento en etanol (positivo), inositol (negativo), lactosa (positivo), ureasa (positivo), crecimiento a 40°C (escaso crecimiento) y control negativo; además de nueva reevaluación morfológica microscópica, por lo que se concluye con el diagnóstico micológico de *Exophiala jeanselmei* var. *lecanii-corni* (Fig. 4). Se inicia tratamiento con Itraconazol a 400 mg/día y criospray por segmentos de la le-

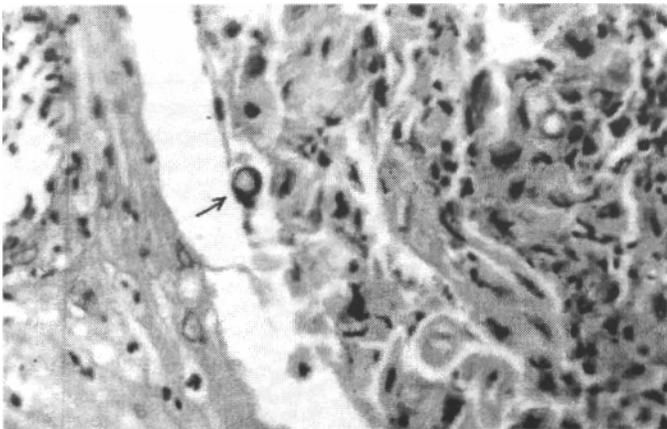


Fig. 3 **Histopatología:** Granuloma macrófago bien diferenciado, difuso y focal, invadido por células linfoides y células plasmáticas. Se observan cuerpo redondeado de color marrón cobrizo (Flecha). (Coloración de Hematoxilina & Eosina, 40X).

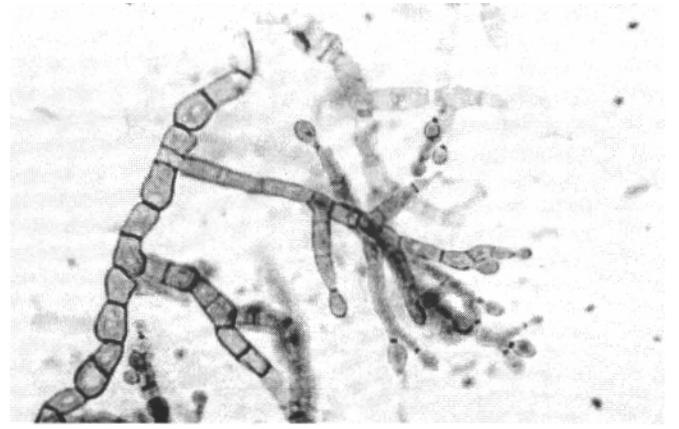


Fig. 4 Cultivo microscópico en lámina: *Exophiala jeanselmei* var. *lecanii-corni* (65X): Hifas septales, catenuladas, ramificadas, cortas, alargadas y regulares. Las pruebas fisiológicas en el laboratorio confirmaron el diagnóstico de esta especie.

En el cultivo micológico desde el punto de vista macroscópico se observó colonias filamentosas oscuras sugestivo de cromomiceto. Por lo que se procedió a su identificación bajo la técnica de microcultivo en lámina, no siendo su identificación morfológica concluyente. Se efectuaron prue-

ción cada 15 días. Durante su evolución, se observó excelente respuesta clínica, recuperación de la movilidad articular al 3er. mes de tratamiento (Fig. 5). Aún se mantiene bajo tratamiento combinado hasta obtener cura micológica de algunos escasos bordes activos presentes.



Fig. 5 Resultados pre y post-tratamiento después de 3 meses con Itraconazol y Crispray, en infección fúngica por *Exophiala jeanselmei* var. *lecaniicorni*.

DISCUSIÓN

La Cromomicosis en general, en Venezuela tiene una alta prevalencia en la región nor-occidental que comprende las zonas premontañas y depresiones al oeste de Barquisimeto y de Coro, así como la Cuenca del Lago de Maracaibo. Además se han registrado casos esporádicos en todo el país. En el caso de *Fonsecae pedrosoi* tiene una alta prevalencia en la región del sur de la Cuenca del Lago de Maracaibo y de los llanos del lado oriental de los Andes Venezolanos, de clima húmedo y cálido." En Feohifomicosis, la especie *Exophiala jeanselmei* var. *lecanii-comí*, no hemos encontrado informes sobre un área geográfica determinada en Venezuela.

Presentamos estas 2 especies de hongos dematiáceos debido a que se trata de especies fúngicas no usuales en el área geográfica de procedencia de cada paciente.

Desde el punto de vista **clínico**, en *E Pedrosoi*, se describen lesiones verrugosas o vegetantes, cubiertas de escamas, ulceraciones y lesiones pseudotumorales de aspecto en coliflor y en etapas tardías se observan placas atróficas, unilateral, asimétrica, asintomática. Evolución crónica y progresiva; más frecuente en miembros inferiores,

La feohifomicosis es causada por hongos dematiáceos (hifas o formas levaduriformes). Por lo que se excluye expresamente la cromomicosis y los eumicetos por hongos negros. Clínicamente cursa con lesiones granulomatosas caracterizadas por 4 tipos clínicos: Superficial (limitado al estrato córneo: Tinea negra), Cutánea, Subcutánea y Sistémica.^{2,10} **La forma subcutánea es nodular o quística, no cursa con síntomas sistémicos, y es la forma más frecuente de presentación.** Son de evolución crónica y se confunde con granuloma por cuerpo extraño de inclusión epidérmica. Hay historia de trauma donde puede observarse piezas de vegetal retenido en las lesiones. También se han descrito casos

sin antecedente de trauma. La ecología natural y patogenicidad de la *Exophiala jeanselmei* var. *lecanii-corni* no está claro. La mayoría de las especies de *Exophiala* son consideradas oportunistas causando desórdenes después de un trauma. Se ve más frecuentemente en las zonas distales de las extremidades.

Se han descrito infecciones extracutáneas por las especies de *Exophiala*: neumonía, tenosinovitis, artritis séptica, endocarditis, esofagitis, úlceras corneales y endoftalmítis postraumática, peritonitis por diálisis peritoneal. Tanto en pacientes sanos así como en los inmunosuprimidos (transplantados) o en tratamiento con inmunosupresores donde tienen un curso indolente y acompañado de signos y síntomas sistémicos.^{2,10}

Para el **diagnóstico micológico** de estos hongos dematiáceos el examen directo con KOH al 10%, se observan cuerpos escleróticos (cromomicosis) que son unas estructuras esféricas de 4 a 10 micras de diámetro, color marrón, pared gruesa, solos o agrupados denominados esclerotes de Mediar. En cambio, en la feohifomicosis, el hongo puede exhibir una amplia variación morfológica. Pueden ser gránulos oscuros o marrones de pared gruesa; o estar bajo la forma de hifas o pseudohifas septales ramificadas cortas o alargadas, regulares, distorsionadas o dilatadas; o células levaduriformes de pared gruesa grande, o presentarse bajo una combinación de estas variantes. La presencia de una de estas formas fúngicas en el tejido, con frecuencia constituyen una característica principal de la feohifomicosis.^{10,12} Se cultivan en medio de Agar Sabouraud y/o Micosel, por 4 a 7 días. Obteniéndose colonias vellosas aterciopeladas, color verde oscuro o negro. Las especies del género *Exophiala* se siembran en medio de cultivo de papa con dextrosa. Sus colonias son color marrón oliva a negro, con textura filamentososa por el desarrollo de hifas aéreas y a una temperatura óptima de 25 a 30°C. Las pruebas fisiológicas

bioquímicas son útiles para la identificación siendo considerado un verdadero reto para los laboratorios.¹¹ Se han empleado otras técnicas: Citometría de flujo, Test de exoantígenos e Hibridación de DNA, pero no son ampliamente disponibles.⁶

Desde el punto **histopatológico** con la coloración de Hematoxilina & Eosina, se describe hiperplasia epitelial pseudocarcinomatosa. Infiltrado compuesto por macrófagos, levemente diferenciados, células gigantes tipo Langhans y tipo cuerpo extraño; células linfoides y plasmáticas; acúmulos de polimorfonucleares y la presencia de los cuerpos de crovo. Con la coloración de Ácido peryódico Schiff (PAS), los cromomicetos pueden verse fácilmente como cuerpos escleróticos.^{6,10,12}

Debe establecerse el **diagnóstico diferencial** con: Sífilis, Lupus Eritematoso, Enfermedad de Hansen, Micetoma, TBC cutánea, Leishmaniasis Cutánea Localizada, Esporotricosis, Coccidioidomycosis.

Otros estudios que deben considerarse en estos pacientes son: Estudio Radiológico de Tórax y óseo, Pruebas Intradérmicas (PPD, Leishmanina, Esporotriquina), Frotis por aposición, Estudio para Micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, Estudio Histopatológico de la lesión y coloraciones especiales (PAS, Grocott).⁶

Consideramos que en nuestro paciente con la infección fúngica por *E. jeanselmei* var. *lecanü-corni*, pese a ser considerada esta especie perteneciente a la feohifomicosis, es la **característica clínica** de la lesión tipo placa verrugosa de este paciente (lesión no cerrada, quística ni nodular), lo que hace, que la incluyamos dentro del grupo de las cromomicosis.

De acuerdo al tratamiento, después de 80 años de continua búsqueda de una cura eficaz contra la infección por hongos dematiáceos a través de más de 20 fármacos tópicos y sistémicos (Yoduro de potasio, Iontoforesis y Vitamina D2, Anfotericina B, Isoniacida, Sulfona, Tiabendazol, 5fluorouracilo, Ketokonazol, Fluconazol, Terbinafina, etc., y en oportunidades, en combinación con varios procedimientos como: cirugía, electrofulguración, criocirugía, calor local (42-45°C los resultados han sido inconstantes y a veces no satisfactorios).^{1, 3,5}

En la actualidad se obtienen buenos resultados en *Fonsecae pedrosoi* con Terbinafina (500 mg diario por 6 meses), Itraconazol (200-400 mg día por 6 a 24 meses), Flucitosina, Bifonazol y Anfotericina B. Cirugía, Calor local, 5-fluorouracilo ungüento BID, Criocirugía y Ajoene, solos o combinados.^{3,5,6,11}

En las infecciones causadas por el género *Exophiala* de forma quística, se recomienda la resección quirúrgica sin administrar antifúngico. En el manejo de sus formas extra-cutáneas, se recomienda Ketoconazol o Itraconazol o Anfotericina B o 5-fluorouracilo además de la combinación de la terapia quirúrgicas.^{5,8}

CONCLUSIÓN

No hay un tratamiento definitivo en el manejo de las infecciones por hongos dematiáceos. Sin embargo, recomendamos la terapia combinada para las especies de *Fonsecae pedrosoi* y *Exophiala jeanselmei* var. *lecanü-corni*, en los casos clínicos de evolución crónica (mayor de 5 años), con Itraconazol- 5 fluorouracilo y/o Itraconazol-Nitrógeno líquido, por sus efectos sinérgicos. Hay que poner atención en el diagnóstico temprano, debido a que en las lesiones pequeñas y de corta evolución se logra curación completa con tratamientos médicos y/o quirúrgicos locales; mientras que en las lesiones grandes y crónicas requieren definitivamente de una terapia combinada.

AGRADECIMIENTOS

Dres. José Francisco Yegres y Nicole Richard de Yegres, por su confirmación taxonómica micológica. Coro, Estado Falcón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wayne L., Vellend H., Salit I, et al. Successful treatment of systemic and local infections dueto *Exophiala* species. Clin Infect Dis 1994; 19: 339111.
2. Sudduth E, Crumbley A, Farrar W. Phaeohyphomycosis due to *Exophiala* species: Clinical spectrum of Disease in Humans. Clin Infect Dis 1992; 15:639-44.
3. Whittle D, Koininos S. Use of Itraconazole for treating subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei*. Clin Infect Dis 1995; 21:1068.
4. Norton S, Cernoch P, Davis J. Dematiaceous Fungi are an Increasing Cause of Human Disease. Clin Infect Dis 1996; 22:73-80.
5. Muñoz V, Mayorga J. Cromomicosis: Alternativas terapéuticas. Dermatología Rev Mex 1999; 43 (Suppl):S30-33.
6. De Hoog GS, Matsumoto T, Matsuda T, et al. *Exophiala jeanselmei* var. *lecanii corni*, an aetiologic agent of human phaeohyphomycosis, with report of a case. J Med Vet Mycol 1994; 32:373-380.
7. De Hoog GS, Guarro J. Dematiaceos. De Hoog GS and Guarro J, Editor. Atlas of Clinical Fungi. España, 1995. p: 129-203.
8. Valecillos S, Cavallera E, Yujillo B, et al. Placas Verrugosas faciales. Derm Venez 1999, 37: 71-72.
9. Yegres JF, Richard de Yegres N, Pérez-Blanco M. Cromomicosis, Albornoz MC, Editor. Temas de Micología Médica. Caracas, 1996. p: 87-102.
10. Cermeño V, JR. Hongos Dematiáceos. Cermeño, JR, Editor. Estudio de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos de hongos dematiáceos productores de Micetomas, Feohifomicosis y Cromomicosis. Barcelona (España), 1997. p: 8-23.
11. Sánchez M, Gil F, Apitz-Castro R. Efectos inhibitorios y alteraciones ultraestructurales producidas por ajoene sobre el crecimiento de los hongos dematiáceos *Cladosporium carrionii* y *Fonsecae pedrosoi*. Rev Iber Micol 1993; 10:74-78.
12. Da Silva Lacaz C, Porto E, Costa JE. Feohifomicosis Sarvier, Editor. Micología Médica Sao Paulo (Brasil), 1991. p: 401-420.