ARTICULO

CROMOMICOSIS: INFORME DE CINCO CASOS CON ÉNFASIS HISTOPATOLOGICO Y TERAPÉUTICO.

Marcela Saeb*
Roberto Arenas**

Marcela Saeb, Roberto Arenas. **Cromomicosis: informe de cinco casos con énfasis histopatológico y terapéutico.** Derm Venez 1999; 37:46-50

RESUMEN

Introducción: La cromomicosis es una micosis subcutánea y cutánea crónica que predomina en las áreas tropicales y subtropicales. Objetivos: Determinar las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes diagnosticados como cromomicosis; con énfasis en los datos histopatológicos y terapéuticos. Material y método: Se informan cinco pacientes estudiados entre 1987 y 1997; 3 hombres y dos mujeres con una evolución promedio de 15.8 años. La topografía fue de extremidades inferiores y superiores, y un caso diseminada a cara, tronco y extremidades superiores, manifestándose en todos los casos como placas verrucosas. Resultados: En todos los casos se aisló Fonsecaea pedrosoi. En cuanto a distribución geográfica, 2 pacientes eran de Oaxaca y el resto de Puebla, Tamaulipas y Chiapas respectivamente. En el estudio histopatológico se demostraron cambios proliferativos en la epidermis, constituidos por acantosis e hiperplasia pseudoepiteliomatosa aguda y crónica; así como proliferación vascular y fibrosis. Se pudieron observar células fumagoides tanto dentro de células gigantes multinucleadas, en forma libre, como en los microabscesos de neutrófilos.

Las modalidades terapéuticas se basaron en su mayoría en la combinación de procedimientos médicos y quirúrgicos. Conclusiones: Debido al número de pacientes incluidos en este estudio, solo podemos describir las características clínicas, histopatológicas y la etiología de la cromomicosis. Así mismo podemos concluir que no existe un tratamiento de elección, y que la combinación de procedimientos quirúrgicos y médicos siguen siendo la mejor opción en la cromomicosis.

Palabras Claves: Células fumagoides, Cromomicosis, Fonsecaea pedrosoi.

ABSTRACT

Background: Chromomycosis is a chronic subcutaneous and cutaneous mycosis usually observed in the tropics and subtropics. Objectives: to determine, the epidemiologic, clinical and histopathological features of the patients with the diagnosis of chromomycosis. With special attention to the histopathological and therapeutical characteristics. Material and methods: We report five patients seen from 1987 to 1997; 3 men and 2 women with an average history of 15.8 years. The mycosis involvement was the inferior and superior limbs, and only in one case disseminated to the face, trunk and superior limbs; clinically characterized by verrucoid plaques. Results: The etiologic agent was Fonsecaea pedrosoi in all cases. Two patients E were from Oaxaca, and the others from Tamaulipas, Chiapas and Puebla. In the histopathology samples we demonstrated proliferative changes of the epidermis, characterized by pseudoepithelliomatous hyperplasia and acanthosis; in the dermis an acute and chronic granulomatous reaction, vascular proliferation and fibrosis. The presence of Medlar bodies in multinucleated giant cells, in the stroma and in microabscesses of neutrophils. The therapeutical approaches were based on the combination of medical and surgical modalities. Conclusions: Because of the number of patients included, we could only describe the clinical, histopathological, and the etiological features of these patients; but we could not analyze stadistically the epidemiological data. We also concluded that there is not yet a treatment of choice, and the combination of medical and surgical procedures is still the best option of treatment in chromomycosis.

Key Words:
Chromomycosis, Fonsecaea pedrosoi, Medlar bodies.

INTRODUCCIÓN

La cromomicosis es una micosis subcutánea y cutánea crónica, que predomina en las áreas tropicales y subtropicales. Fue originalmente descrita en 1910 por Carini en Brasil, en los pulmones y riñones de una rana; en 1911 Pedroso en Sao Paulo, describe el primer caso en seres humanos[1]. Está causada por hongos negros o dematiáceos, como Fonsecaea pedrosoi (patógeno más común en el 95%)[2], Phialophora verrucosa, Fonsecaea compacta, Cladosporium carrionii y Rhinocladiella aquaspersa.

* Residente del tercer año de dermatología
** Jefe de la Sección de Micología. Departamento de Dermatología. Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Correspondencia: Dr. Roberto Arenas. Departamento de Dermatología y Sección de Micología. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Tlalpan 4800, México DF, CP 14000.

Representa una entidad clinicopatológica específica que involucra principalmente las extremidades inferiores, manifestándose como placas nódulo verrucosas o vegetantes que crecen lentamente. Las células fumagoides 6 esclerotes de Medlar que miden 6 a 12 micras, son la forma parasitaria del agente causal. Las cuales parecen ser un mecanismo de adaptación que facilita su supervivencia en los tejidos del huésped, a pesar de la respuesta inflamatoria de éste, que intenta eliminar por vía transepidérmica al agente. Condición que se explica en base de que estas células fumagoides se pueden caracterizar como patógenos con actividad tanto metabólica activa como de estructuras inactivas "durmientes"[3,4].

Histológicamente es evidente la acantosis irregular, hiperqueratosis y paraqueratosis aislada, con microabscesos intraepidérmicos de polimorfo-nucleares.

Con frecuencia hay hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Puede observarse en la capa córnea y en los microabscesos de polimorfonucleares las células fumagoides. En la dermis superficial hay papilomatosis con neo-formación vascular y edema. El infiltrado inflamatorio se encuentra constituido por la presencia granulomas constituidos por células epitelioides, algunas células gigantes multinucleadas tipo Langhans o de tipo cuerpo extraño, linfocitos, y hacía el centro la presencia de células plasmáticas, polimorfonucleares y fibroblastos[2].

El tratamiento es variado, y se han utilizado diversos antimicóticos, yoduro de potasio y vitamina D, así como la criocirugía y cirugía convencional con respuestas variables'.

OBJETIVOS

Determinar las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas, etiológicas y terapéuticas de los pacientes diagnosticados como cromomicosis derivados a nuestro hospital.

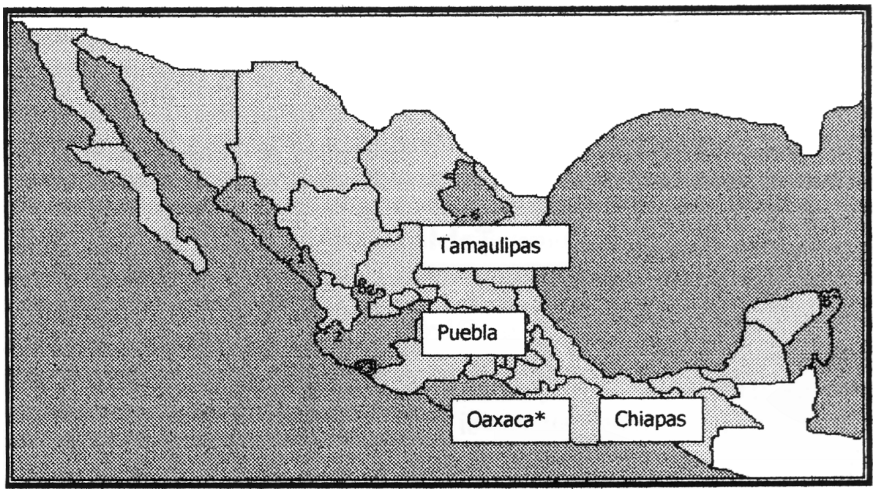

Figura 1: Distribución geográfica de los casos de cromomicosis derivados a nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y transversal mediante la revisión de todas las remisiones histológicas, del departamento de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, de 1987 a 1997, y en caso de contar con el diagnóstico clínico o histológico de cromomicosis se realizó posteriormente la revisión de los expedientes clínicos y de las láminas histopatológicas. Se incluyeron los casos en los que por lo menos la histología, el examen directo o el cultivo demostraran la presencia de células fumagoides o el agente etiológico específico.

RESULTADOS

Se incluyeron cinco pacientes, de éstos 3 fueron hombres y dos mujeres. Con un rango de edad de 30 a 72 años (edad promedio de 56.2 años). Una de las mujeres incluidas cursaba con un embarazo normaevolutivo de 4 semanas de gestación por fecha de última menstruación. Todos los pacientes eran campesinos. La distribución geográfica se muestra en la *(figura 1)*.

El tiempo de evolución de la enfermedad fue en promedio de 15.8 años, con un rango de 7 a 37 años. La topografía presentada fue en dos casos en extremidades superiores y de éstas afectaba antebrazos en región dorsal; dos casos en extremidades inferiores

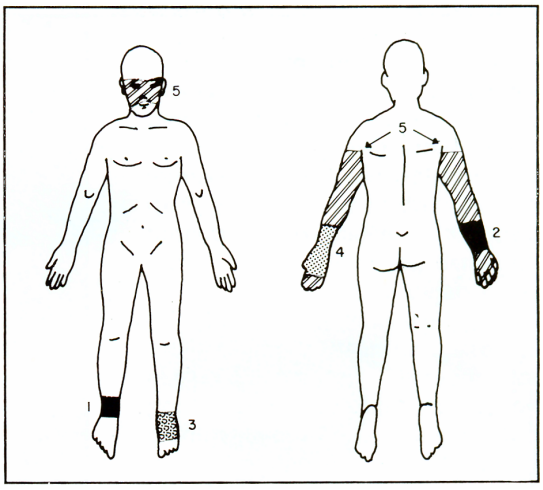

Figura 2: Topografía de la cromomicosis en los cinco casos: 1.- bimaleolar derecho, 2.- antebrazo derecho, 3.- Dorso de pie izquierdo. 4.- Antebrazo y dorso mano izquierda, 5.- Cara y ambas extremidades superiores.

y de éstas se afectaba el tercio distal y dorso de pie, y solamente un caso presentó una topografía inusual, al afectar cara y extremidades superiores de forma bilateral *y* extensa *(Figura 2 en la página anterior).*

can las características encontradas en el examen directo, en la biopsia y en el cultivo. En todos los casos se encontró cultivo positivo para Fonsecaea pedrosoi, y en todos se comprobó la presencia de células fumagoides *(Fig 3).*

Tabla 1

Caso	Céls fumagoides		Cultivo
	Biopsia	Directo	
1	si	desconocido	F. pedrosoi
2	si	si	F. pedrosoi
3	si	si	F. pedrosoi
4	si	si	F. pedrosoi
5	si	si	F. pedrosoi

Las manifestaciones cutáneas más frecuentes fueron: placas verrucosas (100%), costras serohemáticas (80%), cambios en la pigmentación, hiper e hipopigmentación (60%). Con menor frecuencia, cicatrices, úlceras, fibrosis en el 40% de los casos; y solo en un 20% la presencia de nódulos aislados, limitación del movimiento y deformidad de la región. En la *tabla 1* se indi-

Datos histopatológicos *(tabla 2 y 3 en página siguiente):* en la epidermis, se presentó en el 100% de los casos acantosis irregular, y en el 60% hiperplasia pseudoepiteliomatosa y papilomatosis. Todos los casos mostraron una reacción granulomatosa aguda y crónica, constituida por un infiltrado de linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, polimorfonucleares (en su mayoría neutrófilos) y con la presencia de células gigantes tipo Langhans y/o cuerpo extraño. En el 80% de las biopsias se observó fibrosis mientras que la proliferación vascular fue solo evidente en el 60%. En todos los casos se observaron células fumagoides tanto dentro de las células gigantes, en forma libre, y en los microabscesos de polimorfonucleares *(Fig 4 en la página siguiente).*

Tratamiento: los pacientes respondieron a las diversas modalidades terapéuticas de forma variable, como lo son el yoduro de potasio (1 gramo al día) asociado a vitamina D(600,000 UI SC), así como al uso de terbinafina (500 mg al día) o de itraconazol (300 mg al día).

En el primer caso se utilizó criocirugía y otros tratamientos tópicos sin respuesta y sin seguimiento. En el segundo caso se prescribió itraconazol a dosis de 300 mg al día y vitamina D por 8 semanas, con aparente remisión, y al suspender el tratamiento hubo recaída, por lo que se instauró el mismo tratamiento por un año más, al término del cual se cambió el itraconazol por yoduro de potasio a dosis de un gramo al día, sin seguimiento del paciente. En el caso de la mujer embarazada, solo fue posible realizar criocirugía, con parcial respuesta. Al término de su embarazo se detectó meningitis por Mycobacterium tuberculosis, y la paciente falleció. El cuarto paciente fue tratado con itraconazol a dosis de 300 mg al día por 5 años de forma intermitente, con una respuesta parcial; se decidió cambiar el tratamiento por terbinafina a dosis de 500 mg al día por un año, con lo que se logró reducir la lesión para su extirpación quirúrgica, al año de seguimiento no se observó recaída. En el quinto caso, de mayor diseminación, motivo de otra publicación (en prensa) se empleó 5 fluorocitosina a dosis de 150mg/kg/día, en combinación con cirugía y criocirugía, con buena

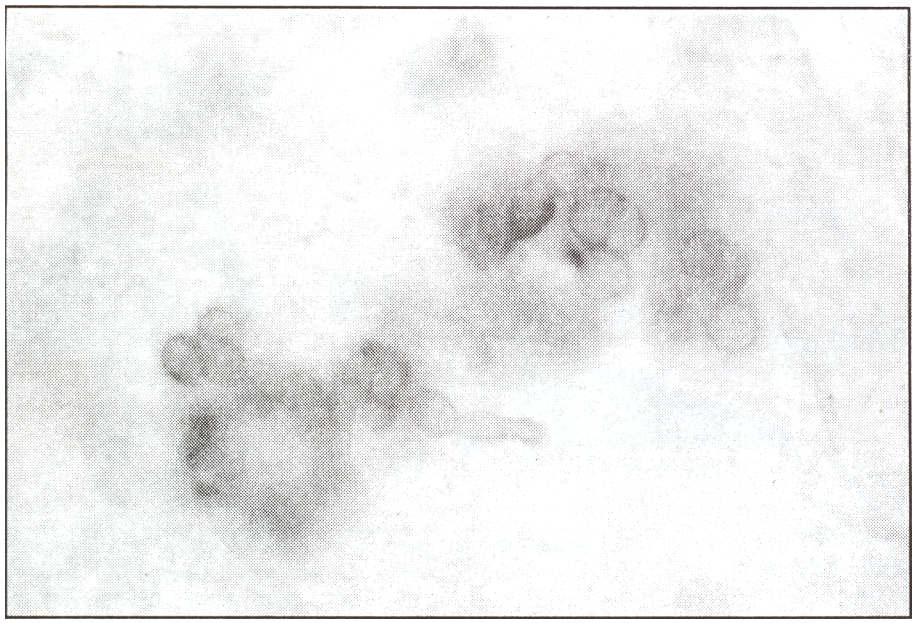

Figura 3: Examen directo de las células fumagoides o esclerotes de Medlar.

Tabla 2

Datos histopatológicos
Epidermis

Caso	Hiperplasi pseudoepiteliomatosa	Acantosis	Papilomatosis	Abscesos neutrófilos	Hiperqueratosis
1	no	si	no	si	si
2	si	si	no	si	si
3	si	si	si	si	si
4	si	si	si	si	si
5	no	si	si	si	si

Tabla 3

Dermis e infiltrado inflamatorio*

Aumento no.* vasos	Fibrosis*	Linf	Hist.	Céls plasm	Gigantes Langhans/cpo extraño	PMN
no	no	1+	1+	1+	2+	2+
si	1+	1+	2+	no	no	2+
si	2+	1+	2+	2+	1+	2+
no	2+	2+	2+	no	1+	2+
si	2+	2+	2+	2+	2+	2+

* Se determinó como aumento en el número de vasos cuando se observaron más de 10 vasos en un campo de 10x con tinción de Hematoxilina y eosina
* 1+ equivale a fibrosis en dermis reticular; 2+ equivale a fibrosis en dermis superior y reticular
* En el infiltrado inflamatorio 1+ se determinó como escaso (5-10 células en un campo de 20x) y 2+ coma abundante (?11 células en un campo de 20x).

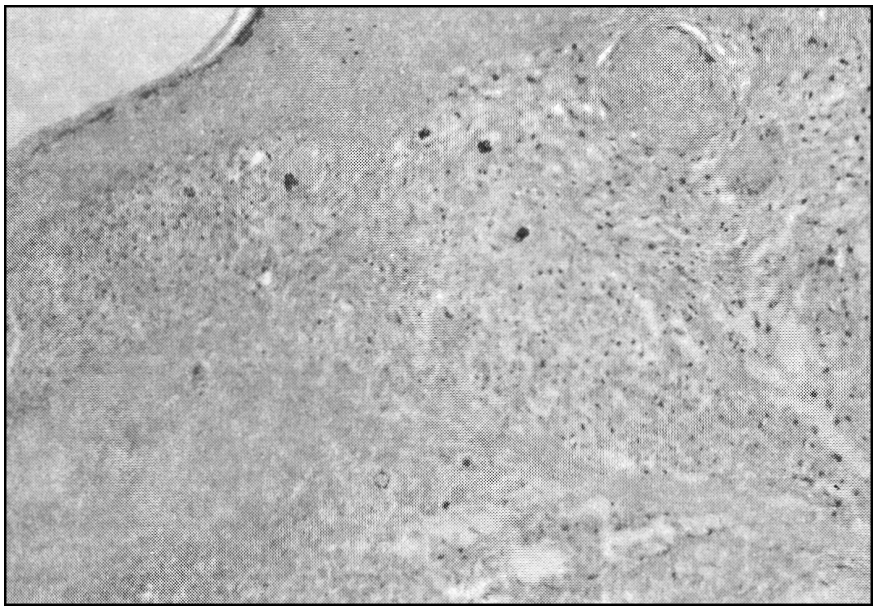

Figura 4: Biopsia incisional (tinción H y E), se pueden observar las células fumagoides tanto dentro de las células gigantes multinucleadas como en forma libre.

respuesta al cabo de un año de trata-miento, sin complicaciones o efectos adversos.

DISCUSIÓN

Debido al número de pacientes no podemos concluir o analizar de forma estadísticamente significativa los datos epidemiológicos como edad, sexo, ó distribución geográfica, y solo podemos dejar estos resultados como descriptivos y representativos de los casos derivados al departamento de dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González",

Solo comprobamos y comparamos que la topografía (a excepción de un paciente que presentó involucro de la cara) y las manifestaciones clínicas de esta micosis son las mismas que las reportadas en la literatura, es decir placas verrucosas en las extremidades, que se caracterizan por la presencia de atrofia central, con hiperpigmentación o hipopigmentación, así como la presencia de "puntos negros" en la superficie de la placa.

El agente etiológico demostrado en los cultivos es el que se reporta como más comun en México[2], Fonsecaea pedrosoi, el cual es un hongo negro, que se reproduce mediante conidióforos alargados y pigmentados, que muestra similitud con las hijas vegetativas, tiene formación acropleurógena de conidios que adoptan una distribución simpodial. Estos miden 4 a 8 micras, son alargados u ovoides, tienen un pequeño dentículo y dejan en el conidióforo una pequeña cicatriz[1].

Así mismo los datos histopatológicos no difieren de los ya reportados por Novales[5] que deben la reacción granulomatosa tisular a la presencia de enzimas degradativas (elastasas de neutrófilos y colagenasas intersticiales) y citocinas[6] La remodelación fibrótica irreversible a la presencia de uniones cruzadas de los haces de colágena

secundarios a la presencia de piridinolina[7] Y más importante a la persistencia del hongo en el huésped, que se ha demostrado se debe a la presencia de una pared celular electrodensa con múltiples capas, invaginaciones y vacuolas que contienen el pigmento obscuro que evita la destrucción por las células fagociticas[8].

Así mismo pudimos observar, que la epidermis sufre los cambios de una respuesta inflamatoria crónica, por la persistencia del hongo en el huésped, con la proliferación de las células epiteliales, que se caracteriza por hiperplasia pseudoepiteliomatosa y acantosis irregular, así como hiperqueratosis importante. No es suficiente la respuesta celular y la formación de granulomas para eliminar el hongo, y lo demuestra el infiltrado inflamatorio abundante constituido en su mayoría por polimorfonucleares (inclusive formando microabscesos), histiocitos, linfocitos y en menor grado células gigantes y células plasmáticas.

En relación con los tratamientos se han presentado respuestas variables; algunos con curación total y otros con solo mejoría de la micosis, pero la regla en todos ha sido la combinación de procedimientos médicos y/o quirúrgicos. Se comenta en uno de los casos el éxito con el uso de terbinafina a dosis de 500 mg al día, para la dismimución de la placa verrucosa y la subsecuente extirpación quirúrgica de ésta, y para nuestro conocimiento es el primer informe en la literatura mexicana del uso exitoso de este fármaco en cromomicosis. Así mismo se sugiere que en casos diseminados, se tenga como opción el uso de 5 fluorocitosina en combinación con cirugía o criocirugía. Y no deja de utilizarse como primera opción tanto el yoduro de potasio en combinación con vitamina D, como el itraconazol.

BIBLIOGRAFIA

1. Arenas R. Micología Médica. Mexico Interamericana/McGraw-Hill. 1993 (la ed): 153-60.

2.- Bonifaz A., Martínez-Soto E, Carrasco-Gerard E, et al. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole, cryosurgery, and a combination of both Int J Dermatol 19997;36:542-7

3.- Bouffard D, Taylor C, Mihm M, et al. Long-standing verrucous lesion. Arch Dermatol 1995;131(10):1195-1200

4.- Rosen T, Overholt M. Persistent viability of the Medlar body. Int J Dermatol 1996;35:96-8

5.- Novales J. Histopatología de las micosis profundas. Dermatología Rev Mex 1983;27:128-55

6.- Esterre P, Peyrol 5, Sainte Marie D, et al, Granulomatous reaction and tissue remodelling in the cutaneous lesion of chromomycosis. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1993;422:285-91

7.- Ricard Blum S, Esterre P, Grimaud JA. Collagen cross-linking by pyridinoline occurs in non-reversible skin fibrosis. Cell Mol Biol Noisy le grand 1993;39:723-7

8.- Sánchez Mirt A, Pérez Blanco M, Caleiras E, et al. Histopathology and ultrastructure of chromomycosis caused by Cladosporium carrionii. Invest Clin 1995;36:173-82

9.- Shigeruko I, Takako T, Fujio O. Treatment of chromomymosis with oral hig-dose amphoterícin B. Arch Dermatol 1995;131:399-401.

10.- Esterre P, Inzan CK, Ramarcel ER, et al. Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. Br J Dermatol 1996;134(suppl 46):33-6.

11.- Ferda A, Nuran A, Nurdan L, et al. Purple erythematous plaque on the face and left arm. Arch Dermatol 1997;133:1027-32.