REPORTE DE CASO

Cromoblastomicosis: abordaje con terapia combinada

Viviana Leiro[1], Patricia Fernández Pardal[1], Ornela Piñero[1], Mauro Coringrato[1], Esteban Maronna[2], Gabriela Santiso[3].

RESUMEN

La cromoblastomicosis es una micosis de implantación crónica y progresiva causada por diversos hongos de la familia *Dematiaceae*. En Latinoamérica, las especies encontradas con más frecuencia son *Fonsecaea pedrosoi* y *Cladophialophora carrionii*.

El tratamiento de esta micosis puede ser un desafío por la falta de respuesta y la recidiva, en especial en individuos con lesiones crónicas y extensas.

Se presenta un individuo con recaída de cromoblastomicosis (causada por *Fonsecaea pedrosoi*) en miembro inferior derecho que había realizado tratamiento incompleto con terbinafina e itraconazol. El paciente respondió de manera favorable al retratamiento con itraconazol y terbinafina combinado con resección quirúrgica parcial de la lesión e injerto de piel en sitio quirúrgico.

Palabras clave: Cromoblastomicosis, terbinafina, itraconazol, *Fonsecaea pedrosoi*, síndrome verrugoso tropical.

[1] Unidad de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz , CABA, Argentina.
[2] División Anatomía Patológica, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz , CABA, Argentina.
[3] Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz , CABA, Argentina.

Autora para correspondencia: Viviana Leiro. Unidad de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz , CABA, Argentina. vivianaleiro@gmail.com

Recibido: 29/1/23 **Aceptado:** 4/5/23

Los autores declaran no haber recibido financiación alguna para la realización de este trabajo. No hubo conflicto de intereses en la realización del estudio.

Introducción

La cromoblastomicosis es una micosis de implantación conocida también con el nombre de cromomicosis, dermatitis verrugosa cromomicótica y micosis de Rudolph, Pedroso y Lane (1).

Fue descripta inicialmente por Pedroso en 1911 y por Terra *et al*., en Brasil, en 1922.

El término cromoblastomicosis deriva del griego *cromos* (color), en referencia al pigmento del hongo (2-4). Es una micosis que afecta la piel y el tejido celular subcutáneo, de evolución crónica, causada por diferentes especies de hongos pigmentados (familia *Dematiaceae*), cuyo reservorio habitual es el suelo, los vegetales o la madera en descomposición (4).

En Latinoamérica, *Fonsecaea pedrosoi* es el agente etiológico principal en zonas tropicales y subtropicales. *Cladophialophora* carrionii se aisla principalmente en áreas con climas secos. En la región, Brasil presenta la mayor cantidad de casos. Es una infección poco frecuente en Argentina y otros países vecinos (1-5).

En individuos con cromoblastomicosis se ha evidenciado una desregulación en la respuesta inmune, con elevación de citoquinas con perfil T *helper* 2 y disminución de aquellas con perfil T *helper* 1. Esto favorecería la cronicidad de la infección por la incapacidad del individuo de eliminar el hongo (6). También se ha comprobado que los hongos que desencadenan la enfermedad generan biofilms, y esto se relaciona con la resistencia al efecto de los antifúngicos (7).

La cromoblastomicosis predomina en hombres adultos de 30 a 50 años y trabajadores rurales. La infección se produce por el ingreso del microorganismo en la piel a través de un traumatismo. El período de incubación es de semanas a meses e inicia con una lesión tipo pápula de crecimiento progresivo. Se observa generalmente en miembros inferiores (piernas y pies), sin embargo, Hongfang *et al*. (6), en una publicación reciente, encontraron los miembros superiores como el sector más afectado. Otras localizaciones descriptas son tronco, región genital y polo cefálico (8, 9).

En 1950, Carrión describió cinco formas clínicas de acuerdo con la morfología observada: nodular, tumoral, verrugosa, tipo placa y cicatricial. Posteriormente, se comunicaron nuevas variedades clínicas, entre las que destacan la cutánea difusa, la anular, la eczematosa y la pseudovacuolar (5).

La forma clínica más frecuente es la verrugosa, caracterizada por placas o neoformaciones verrugosas de tonalidad parduzca con puntos negros en su interior. Las lesiones pueden ser asintomáticas, generar prurito, dolor e impotencia funcional (2, 3, 5, 6).

La gravedad de la enfermedad se clasifica en base al número y al tamaño de las lesiones (5):

- leve: lesión única, < 5 cm de diámetro;
- moderada: lesiones únicas o múltiples de aspecto tumoral, verrugoso o en placa, en una o dos áreas corporales, no mayores de 15 cm de diámetro;
- severa: lesiones de cualquier morfología que comprometan una extensa área corporal.

La afectación sistémica es infrecuente; no obstante, se han publicado casos con compromiso pulmonar y corneal en pacientes inmunosuprimidos.

La progresión de la enfermedad es lenta y puede llegar a presentarse con más de 30 años de evolución. Las lesiones cutáneas pueden complicarse con sobreinfección bacteriana, linfedema, úlceras crónicas y raramente con carcinoma espinocelular (3).

La cromoblastomicosis se incluye en el síndrome verrugoso tropical, junto con tuberculosis, esporotricosis, paracoccidioidomicosis, lobomicosis y leishmaniasis. Otras dermatosis a considerar en el diagnóstico diferencial son: psoriasis, verrugas y carcinoma espinocelular (9).

El diagnóstico se confirma con el estudio micológico e histopatológico de las lesiones. En el examen micológico directo de las escamocostras o biopsias se observan estructuras esféricas, de 4 a 10 µm de diámetro, de color pardusco y paredes gruesas; las mismas se encuentran solas o agrupadas y se denominan cuerpos muriformes (1-3). El cultivo permite obtener el agente etiológico para su identificación por métodos fenotípicos y moleculares (4). En la histopatología, además de los cuerpos muriformes, se evidencia hiperplasia epitelial seudoepiteliomatosa, y en dermis, una reacción inflamatoria granulomatosa con células gigantes (11).

Por la baja casuística de esta patología no se dispone de estudios a gran escala que validen un tratamiento de elección. Las lesiones pequeñas pueden ser tratadas con termoterapia, criocirugía o resección quirúrgica. Para los casos con lesiones más extensas, o como complemento de la cirugía, se utilizan antifúngicos sistémicos (itraconazol, terbinafina, ketoconazol, 5-fluorocitosina y anfotericina B). Se ha descripto como tratamiento complementario anfotericina intralesional y terapia fotodinámica. Los antifúngicos más utilizados son itraconazol (200 a 400 mg por día) y terbinafina (500 a 1000 mg por día) durante varios meses hasta alcanzar la resolución de las lesiones. En los últimos años se ha ensayado la terapia combinada de antifúngicos, especialmente en aquellas formas más extensas y refractarias (6, 12, 13).

A continuación, se presenta un paciente con recidiva de cromoblastomicosis extensa causada por *Fonsecaea pedrosoi* que mostró muy buena respuesta al tratamiento combinado con terbinafina e itraconazol asociado a la escisión quirúrgica.

Caso clínico

Hombre de 51 años, oriundo de Paraguay, trabajador rural, con lesión verrugosa en miembro inferior derecho que refería tres años de evolución y crecimiento progresivo.

Como antecedentes de enfermedad actual, el paciente presentó nueve años antes (13), en el mismo sitio, cromoblastomicosis debida a *Fonsecaea pedrosoi*, realizó tratamiento antifúngico combinado con itraconazol y terbinafina por siete meses, con buena respuesta, observándose cicatriz blanquecina y máculas residuales. El paciente posteriormente suspendió el seguimiento y el tratamiento.

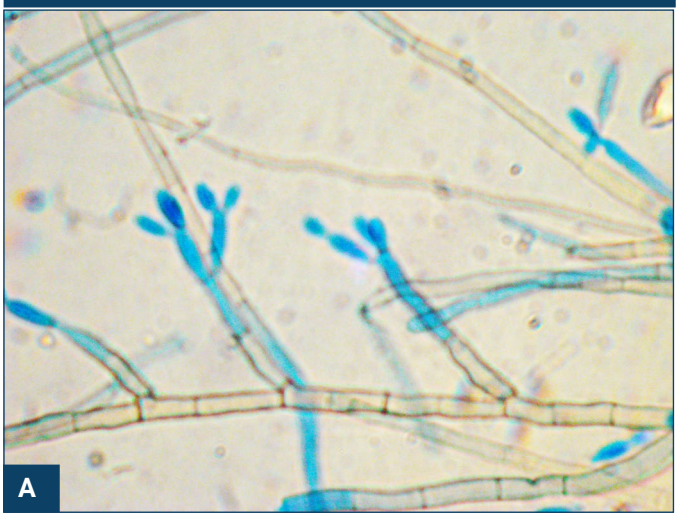
Al examen físico presentaba en rodilla derecha, con extensión a fosa poplítea, una tumoración exofítica, de tonalidad pardo-grisácea y de aspecto verrugoso, sembrada por puntos negros, alternando con cicatrices atróficas correspondientes a la resolución de lesiones previas (Figura 1, fotos A, B). No se palpaban adenomegalias regionales, el paciente estaba en buen estado general, las lesiones eran levemente pruriginosas y no se asociaba a impotencia funcional de la extremidad.

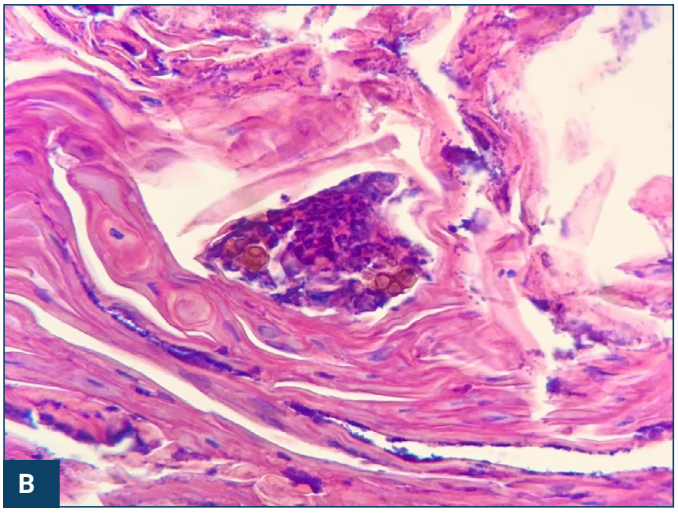
Se solicitaron los siguientes exámenes complementarios: análisis clínicos de rutina y serologías para HIV y sífilis, radiografía de tórax y ecografía abdominal sin particularidades. En el examen micológico directo en fresco con hidróxido de potasio al 40% de las escamocostras extraídas de las lesiones se visualizaban cuerpos muriformes; y en el cultivo se obtuvo desarrollo de *Fonsecaea pedrosoi* (Figura 2, foto A). La histopatología de piel evidenció en dermis granulomas con cuerpos muriformes en su interior (Figura 2, foto B).

Se arribó al diagnóstico de recidiva de cromoblastomicosis (moderada). Se reinstauró tratamiento con itraconazol 400 mg/día y terbinafina 500 mg/día y, en forma paralela, se realizó resección quirúrgica parcial de la lesión e injerto de piel en sitio quirúrgico. En cuanto a la técnica, la cirugía se realizó con anestesia tumescente, que permitió la resección amplia sin necesidad

Figura 1. En rodilla derecha, cara anterior (A) e interna (B), tumoración exofítica pardo-grisácea de aspecto verrugoso, sembrada por puntos negros; alternando con cicatrices atróficas correspondientes a lesiones previas. Evolución a los 6 meses de tratamiento (C) (D). Se observa involución de las lesiones con cicatriz blanquecina y máculas amarronadas residuales.

Figura 2. (A) Cultivo, donde se observan esporos típicos de *Fonsecaea pedrosoi*. (H-E). (B) Pústula intracornea dentro de la cual se identifican abundanteslevaduras micóticas pigmentadas, compatibles con cuerpos fumagoides.





de recurrir a la anestesia general y los injertos fueron finos tomados con la técnica en pellizco. Las lesiones remanentes resolvieron a los 45 días de haber iniciado el tratamiento antifúngico (Figura 1, fotos C, D). El paciente cumplió tratamiento farmacológico por 12 meses. A los 18 meses de seguimiento no se observa recidiva de la enfermedad. Se destaca que el paciente no presentó complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Discusión

El tratamiento de la cromoblastomicosis, en especial las formas crónicas y extensas, es un verdadero desafío terapéutico debido a la escasa respuesta clínica a los tratamientos antifúngicos convencionales y a la alta tasa de recidiva. La combinación de itraconazol y terbinafina ha mostrado mejores resultados que las terapias con un fármaco debido a su efecto sinérgico. Se recomienda prolongar el tratamiento antimicótico por 12 a 18 meses (6, 9, 12).

El paciente tuvo buena respuesta en el primer esquema de tratamiento combinado, pero suspendió el tratamiento y el seguimiento antes de los 12 meses.

La recidiva fue tratada con el mismo esquema de antifúngicos y se le adicionó la resección parcial de la lesión. El tratamiento quirúrgico permite además eliminar el biofilm que genera el hongo y que puede asociarse a la reducción de la eficacia del tratamiento antimicótico. Es necesario el control periódico para evaluar y diagnosticar en forma precoz las posibles recaídas.

Bibliografía

1. Heliana Marcela Botello-Mojica; Lucía Vanden en den-Medina; Felipe Jaramillo-Ayerbe; Mayra Alejandra Marulanda-Galvis Cromomicosis, una enfermedad tropical olvidada: revisión de tema a propósito de un caso clínico. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2021; 29(1): 45-55.
2. Queiroz-Telles F., Esterre P., Pérez-Blanco M., Vitale R. G. et ál.Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment, Med. Mycol., 2009, 4: 1-13.
3. Burstein Z., Cromomicosis: clínica y tratamiento; situación epidemiológica en Latinoamérica, Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública, 2004, 3: 167-176.
4. Padilla M.C., Martínez V., Peña J., Novales J. et ál. Cromoblastomicosis. Presentación de dos casos, Rev. Cent. Dermatol. Pascua, 2006, 15: 181-187.
5. Minotto R, Bernardi CD, Mallmann LF, Edelweiss MI, Scroferneker ML. Chromoblastomycosis: a review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. J Am Acad Dermatol. 2001; 44: 585-592.
6. Liu H, Sun J, Li M, Cai W, Chen Y, Liu Y, Huang H, Xie Z, Zeng W, Xi L. Molecular Characteristics of Regional Chromoblastomycosis in Guangdong, China: Epidemiological, Clinical, Antifungal Susceptibility, and Serum Cytokine Profiles of 45 Cases. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Feb 18; 12:810604. doi: 10.3389/fcimb.2022.810604. PMID: 35252030; PMCID: PMC8894709.
7. Sousa IS, Mello TP, Pereira EP, Granato MQ, Alviano CS, Santos ALS, Kneipp LF. Biofilm Formation by Chromoblastomycosis Fungi Fonsecaea pedrosoi and Phialophora verrucosa: Involvement with Antifungal Resistance. J Fungi (Basel). 2022 Sep 15;8(9):963. doi: 10.3390/jof8090963. PMID: 36135688; PMCID: PMC9504689.
8. Negroni R. Micosis profunda de la piel y tejidos blandos, Lecciones de Clínica Micológica, Ed. La Agenda, Buenos Aires, 1997, 84-85.
9. Negroni R., Helou S. Problemas clínicos en micología médica: problema nº 6, Rev. Iberam. Micol., 2003, 20: 179-180.
10. Krzyściak PM, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. Postepy Dermatol Alergol. 2014; 31: 310-321.
11. Patterson JW. Weedon's skin pathology. 4th ed. USA: Elsevier. 2016. pp. 703-705.
12. Bonifaz A, Saúl A, Paredes-Solis V, Araiza J, Fierro-Arias L. Treatment of chromoblastomycosis with terbinafine: experience with four cases.J Dermatolog Treat. 2005; 16: 47-51.
13. Olivia De Tezanos Pinto, Patricia Fernández Pardal, Liliana Olivares, Ricardo Negroni, Alicia Arechavala, María Emilia Candiz, Esteban Maronna. Cromoblastomicosis: una nueva propuesta terapéutica Dermatol. Argent., 2012, 18(5): 396-400).

Chromoblastomycosis: a combination therapy approach

Chromoblastomycosis is a chronic and subcutaneous mycosis caused by various dematiaceous fungi, In Latin America, the most frequently found species are *Fonsecaea pedrosoi* and *Cladophialophora carrionii*.

Treatment is a challenge because of the lack of response and recurrence in in some cases, especially in patients with extensive and chronic lesions.

We report an individual with relapse of chromoblastomycosis (by *Fonsecaea pedrosoi*) in the right lower limb, who had undergone incomplete treatment with terbinafine and itraconazole. The patient responded favorably to retreatment with itraconazole and terbinafine combined with partial surgical resection of the lesion and skin grafting at the surgical site.

Keywords: Chromoblastomycosis, terbinafine, itraconazole. tropical wart syndrome

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es