

Feohifomicosis subcutánea diseminada por *Cyphellophora* sp. en paciente con mutación homocigota de CARD9

Disseminated Subcutaneous Phaeohyphomycosis Due to *Cyphellophora* sp. In Patient with Homozygous CARD9 Mutation

Sofía González-Velásquez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7905-6848>

Miguel González-Velásquez² <https://orcid.org/0000-0002-2783-7199>

Simón García-García¹ <https://orcid.org/0000-0002-6388-4523>

Verónica María Molina³ <https://orcid.org/0009-0002-7141-3833>

¹Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

²Clínica Las Américas. Medellín, Colombia.

³Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

*Autor para la correspondencia: sofiagonzv@gmail.com

RESUMEN

La feohifomicosis es una infección infrecuente causada por hongos dematiáceos, que pueden encontrarse en la tierra, el agua y la madera. Hay diferentes factores de riesgo para adquirirla como la neoplasia activa, quimioterapia, entre otros; además, la mutación en el gen CARD9 se asocia con un alto riesgo para desarrollar infecciones diseminadas por estos hongos. El diagnóstico se realiza con un examen directo, un cultivo o un estudio de histopatología. El tratamiento no está estandarizado, pero se ha descrito el uso de voriconazol, posaconazol o

itraconazol. Se describe el caso de una paciente con feohifomicosis subcutánea nodular diseminada por *Cyphellophora* sp., en asociación a candidiasis esofágica, en quien se documentó mutación de CARD9, siendo el primer caso de este tipo de feohifomicosis por este agente etiológico en contexto de dicha mutación.

Palabras clave: micosis; feohifomicosis subcutánea; úlcera cutánea; infecciones oportunistas.

ABSTRACT

Phaeohyphomycosis is an uncommon infection caused by dematiaceous fungi found in soil, water, and wood. Risk factors for acquiring this disease active neoplasia, chemotherapy, among others. Additionally, a mutation in the CARD9 gene is associated with a high risk of developing disseminated infections by dematiaceous fungi. Diagnosis is performed through direct examination, culture, or histopathological study. The treatment is not standardized, but voriconazole, posaconazole, and itraconazole have been described. We present the case of a patient with disseminated nodular subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Cyphellophora* sp., in association with esophageal candidiasis. The patient was documented to have a mutation in CARD9 gene, representing the first reported case of this type of phaeohyphomycosis caused by this etiological agent in the context of such mutation.

Keywords: mycoses; subcutaneous phaeohyphomycosis; skin ulcer; opportunistic infections.

Recibido: 15/03/2024

Aceptado: 14/05/2024

Introducción

La feohifomicosis es una infección infrecuente causada por hongos dematiáceos, que se clasifica en superficial, subcutánea, cerebral y diseminada. Se ha asociado con más de 150 especies de hongos, con identificación de múltiples nuevos agentes etiológicos en los últimos años.^(1,2) Las mutaciones de CARD9, una proteína codificada por el gen, que recibe el mismo nombre y participa en la inmunidad innata y adaptativa, induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias, se han asociado con infecciones fúngicas invasivas, especialmente por *Candida* spp., pero también por dermatofitos y *Aspergillus* spp. Recientemente se ha asociado esta inmunodeficiencia con feohifomicosis, especialmente por *Exophiala* spp., *Phialophora verrucosa* y *Corynespora cassicola*.⁽³⁾

Caso clínico

Mujer de 60 años, residente de un municipio en el suroriente de Córdoba, Colombia, con antecedente de anemia ferropénica, quien trabajó en cultivos de algodón por más de 20 años. Acudió a consulta por cuadro clínico de 15 años de evolución que inició con una placa violácea en el codo izquierdo, con posterior extensión a brazos y antebrazos, tronco, espalda, miembros inferiores y cara, sin comprometer las mucosas. Las lesiones eran dolorosas y sangraban ocasionalmente.

En septiembre de 2017 se realizó biopsia de piel en una de las lesiones, la cual fue compatible con una cromoblastomicosis (no se realizó cultivo) y se inició manejo con itraconazol 100 mg cada 12 horas, terbinafina 250 mg cada 12 h y ocho sesiones de crioterapia. Tuvo mejoría parcial de las lesiones; sin embargo, en el año 2020 reaparecieron por mala adherencia al manejo farmacológico.

En el año 2021 con la suspensión de la terapia farmacológica se presentaron nuevas lesiones y ulceración de las preexistentes, con secreción de mal olor. Adicionalmente, inició con pérdida subjetiva de peso y disfagia intermitente para

sólidos. Se realizó nueva biopsia de piel con tinciones de plata metenamina y PAS donde se evidenció presencia de hifas septadas hialinas localizadas a nivel de las úlceras y en tejido conectivo. El cultivo de aerobios aisló *Pseudomonas aeruginosa* con patrón silvestre, pero el cultivo de micosis superficiales fue negativo.

Al año siguiente, se presentó al servicio de consulta externa de dermatología en la institución, con compromiso en cara, tronco y extremidades superiores e inferiores, dado por úlceras de bordes irregulares y bien definidos, de diferentes tamaños, profundas y eritematovioláceas, con tejido de granulación con aspecto necrótico en el centro de algunas de las úlceras y presencia de costras hemorrágicas en otras. Había exposición de tejidos blandos, con secreción purulenta. Las lesiones eran muy dolorosas; sin compromiso en genitales ni mucosas (fig. 1). Se hospitalizó para realizar estudios diagnósticos y manejo intrahospitalario.



Fig. 1 – En cara, tronco, espalda y en las cuatro extremidades se observan múltiples úlceras eritematovioláceas, de bordes irregulares, bien definidos.

Se realizó una biopsia de piel de una úlcera del muslo izquierdo, en la que se evidenció piel con numerosas estructuras micóticas filamentosas, algunas de ellas ramificadas y pigmentadas. En tinciones de plata metenamina, PAS y Fontana Masson se resaltaron las estructuras micóticas filamentosas, apoyando el diagnóstico de feohifomicosis (fig. 2A,B,C). Por hallazgos clínicos e histopatológicos, se realizó diagnóstico de una feohifomicosis subcutánea nodular

diseminada. En PCR Panfungal se detectó *Cyphellophora* sp., que también creció en cultivo de micosis profundas.

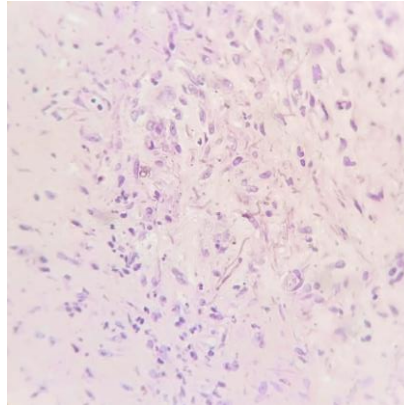


Fig. 2A – Estructuras micóticas filamentosas algunas de ellas ramificadas y pigmentadas.

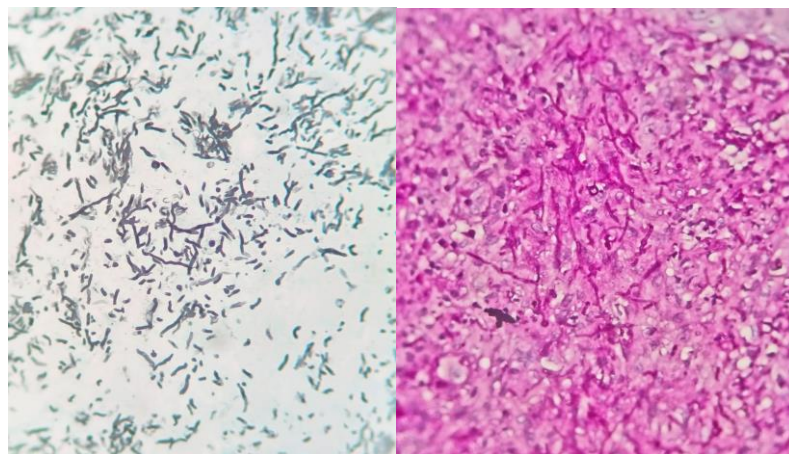


Fig. 2B – Tinción con plata metenamina; **2C**. Tinción con PAS. En ambas tinciones se observan hifas septadas.

En la PCR panfungal se hizo extracción del ADN de la muestra clínica utilizando el método comercial *DNeasy Blood & Tissue* (QIAGEN).

Por exposición previa a itraconazol con respuesta parcial, se inició posaconazol 400 mg cada 12 ho al menos por un año. Adicionalmente, se demostró sobreinfección de las úlceras por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente y

Pseudomonas aeruginosa de patrón silvestre, por lo que recibió tratamiento con vancomicina y piperacilina/tazobactam. Luego del tratamiento de la sobreinfección piógena y el inicio del posaconazol, las lesiones evolucionaron favorablemente (fig. 3).



Fig. 3 – Lesiones en proceso de cicatrización.

Por el antecedente de anemia ferropénica y disfagia que refirió la paciente, se realizó una endoscopia digestiva superior en la que se evidenció esofagitis, con múltiples lesiones blanquecinas y erosiones que fueron biopsiadas y demostraron esofagitis crónica activa moderada con erosión del epitelio superficial y abundantes pseudohifas septadas, blastoconidias y pseudomicelios, sin malignidad (tinción de plata metenamina y PAS compatibles con *Candida* spp.).

Por los diagnósticos de la paciente, se sospechó inmunodeficiencia, descartando infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; se realizó cuantificación de linfocitos TCD4+ (1266 células/mm³), cuantificación de inmunoglobulinas (sin deficiencia), se evaluó la explosión de granulocitos (normal) y finalmente, se solicitó un exoma clínico que identificó homocigosis en el gen CARD9 en la variante chr9:136.370.380 G>A (c.865C>T), variante descrita en inmunodeficiencias.

Siete meses después de iniciar el tratamiento antifúngico, hubo adecuada evolución clínica, con lesiones cutáneas completamente cicatrizadas, a excepción de la lesión en el *hallux* izquierdo.

Discusión

La feohifomicosis es una infección oportunista causada por hongos dematiáceos que contienen melanina en su pared, lo que le da el color negro. Según su clínica se clasifica en: 1) superficial, con compromiso de la piel, oídos y/u ojos; 2) subcutánea, que comprende el quiste micótico y la forma nodular diseminada; 3) cerebral; y 4) diseminada.⁽¹⁾ La feohifomicosis subcutánea nodular diseminada, forma que presentó la paciente, se caracteriza por una pápula que evoluciona a nódulos de aspecto verrugoso y se diseminan con facilidad, y resulta de la inoculación traumática directa del hongo.^(1,2)

Se ha asociado con más de 150 especies de hongos, usualmente presentes en la tierra, el agua y la madera. Los géneros más frecuentes son *Exophiala* spp., *Bipolaris* spp., *Curvularia* spp., *Pleurophomopsis* spp., *Phaeoacremonium* spp. y *Alternaria* spp.^(1,4) Tiene una distribución intercontinental, pero las formas superficiales y subcutáneas son más frecuentes en climas cálidos y húmedos, con casos reportados en Latinoamérica. No hay diferencia en la frecuencia entre hombres y mujeres y la mayoría de los pacientes están entre la tercera y la quinta década de la vida, usualmente personas que viven en zonas rurales o que trabajan en agricultura.^(1,5)

La feohifomicosis usualmente se presenta en pacientes inmunosuprimidos. Entre los principales factores de riesgo para las formas diseminadas se han descrito el trasplante de órgano sólido, neoplasia activa, quimioterapia y neutropenia.^(1,6) En los últimos años se ha asociado la mutación en el gen CARD9 con un alto riesgo de desarrollo de infecciones diseminadas por algunos hongos dematiáceos.⁽⁶⁾

El miembro nueve de la familia del dominio de reclutamiento de caspasa (CARD9 por su nombre en inglés) es una molécula adaptadora de señal expresada en células mieloides, que juega un rol importante en la inmunidad antifúngica, ya que participa en el reconocimiento de componentes de los hongos como el β -glucano, α -manano y α -manosa. Es un puente entre la inmunidad innata y adaptativa e induce la producción de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas y participa en la migración y funcionamiento de los neutrófilos. La deficiencia homocigota del

CARD9 genera una alteración en la activación del neutrófilo, una menor producción de quimiocinas y citocinas y una disminución de los linfocitos Th17, predisponiendo a infecciones micóticas mucocutáneas y sistémicas, siendo infrecuente la infección por más de un hongo en un mismo individuo.^(3,7,8)

Para el diagnóstico, la biopsia de piel puede revelar hifas micóticas y tinciones, como PAS o plata metenamina, resaltan el pigmento café.^(1,4) El cultivo ayuda con la identificación etiológica y la prueba molecular permite tipificar la mayoría de los géneros.⁽¹⁾ En este caso, los cambios en la patología eran compatibles y se hizo identificación del hongo causal mediante pruebas moleculares y cultivo. La identificación molecular del hongo se realizó a partir del ADN ribosomal, el cual se amplificó en la región D1/D2 (subunidad larga [28S] rARN), empleando los cebadores NL1 y NL4 descritos en 1999 por Voigt *et al*/y la región ITS se amplificó con los cebadores ITS 1 e ITS4 descritos por White *et al*/en 1990.^(9,10)

El fragmento amplificado fue separado electroforéticamente en agarosa al 2 % (AMRESCO®) y GelRed 0,01X (BIOTIUM®) y se visualizó en un fotodocumentador (BIO-RAD®). El producto amplificado se envió a Psomagen USA para su secuenciación, la secuencia recibida fue editada y alineada usando el software Sequencher 5.0® (*Gene Code Corporation*). Posteriormente, se realizó la búsqueda en la base de datos del NCBI (BLASTn) (*National Center for Biotechnology Information, Washington, DC*) donde se obtuvo como identificación el hongo *Cyphellophora* sp. con un 99,81 % de identidad.

Las especies del género *Cyphellophora* pueden encontrarse en el ambiente y son un agente causal poco frecuente de feohifomicosis.^(1,5) En la búsqueda bibliográfica, se identificaron dos reportes de casos de feohifomicosis por *Cyphellophora* spp., uno de ellos causando una forma subcutánea (*C. pluriseptata*) y el otro una diseminada (*C. ludoviensis*), ambos pacientes inmunocompetentes.^(11,12) Hay otros reportes en la literatura de infecciones por especies como *C. laciniata* causando una blastomicosis y otro reporte de una úlcera de córnea sin aislamiento específico.^(13,14) Hasta donde se sabe, este es el primer caso reportado de feohifomicosis subcutánea nodular diseminada por *Cyphellophora* spp. en paciente con deficiencia de CARD9.

No existe un consenso definido para el tratamiento de la feohifomicosis, ya que depende de la forma clínica, el agente etiológico y su susceptibilidad a antifúngicos y las características específicas del paciente.^(1,15) El voriconazol, el posaconazol y el itraconazol han demostrado la actividad *in vitro* más consistente en el manejo de la feohifomicosis, sin embargo, la mayoría de información disponible viene de reportes de caso. Históricamente, el itraconazol ha sido el más utilizado, pero viene siendo reemplazado por los otros agentes con menos efectos adversos. La duración óptima del tratamiento se desconoce, pero hay quienes consideran que se requiere terapia de mantenimiento indefinida para evitar recaídas.^(15,16,17)

Debido a que la paciente había sido expuesta de forma prolongada al itraconazol y que el posaconazol ha demostrado éxito en enfermedad grave que no respondió a otros agentes, se escogió este último para su tratamiento, con una buena respuesta. En pacientes con deficiencia de CARD9, el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas es un reto, pues la suspensión del antifúngico favorece la recurrencia. Se desconoce el tratamiento óptimo, pero algunos reportes de caso sugieren que la terapia con factor estimulante de colonia granulocítica es efectiva en estos casos.^(17,18)

Conclusiones

En pacientes inmunosuprimidos con úlceras generalizadas se deben tener en cuenta múltiples diagnósticos diferenciales, entre estos las infecciones micóticas. Se describió el caso de una paciente con homocigosis en el gen CARD9 que desarrolló una feohifomicosis diseminada por *Cyphellophora* sp. y una candidiasis esofágica, en quien se dio manejo con posaconazol con respuesta exitosa.

Referencias bibliográficas

1. Bonifaz A. 'Capítulo 29: Feohifomicosis. En: Micología Médica Básica, 6ta edición. Ciudad de México, México: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.;2020
2. Diernaes J, Hjuler K, Kristensen L, Deleuran M. Subcutaneous Phaeohyphomycosis due to *Alternaria dennisii* in an Immunocompromised Patient. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):701-2.
3. Arango-Franco CA, Moncada-Vélez M, Beltrán CP, Berrío I, Mogollón C, Restrepo A, *et al*. Early-Onset Invasive Infection Due to *Corynespora cassiicola* Associated with Compound Heterozygous CARD9 Mutations in a Colombian Patient. *J Clin Immunol*. 2018;38(7):794-803.
4. Carrasco-Zuber JE, Navarrete-Dechent C, Bonifaz A, Fich F, Vial-Letelier V, Berroeta-Mauriziano D. Afectación cutánea en las micosis profundas: una revisión de la literatura. Parte 1: micosis subcutáneas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2016;107(10):806-15.
5. Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL, Tobón A, Restrepo A. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol*. 2011;49(3):225-36.
6. Revankar SG, Baddley JW, Chen SCA, Kauffman CA, Slavin M, Vazquez JA, *et al*. A Mycoses Study Group International Prospective Study of Phaeohyphomycosis: An Analysis of 99 Proven/Probable Cases. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx200.
7. Wang X, Zhang R, Wu W, Song Y, Wan Z, Han W, *et al*. Impaired Specific Antifungal Immunity in CARD9-Deficient Patients with Phaeohyphomycosis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):607-17.
8. Lord AK, Vyas JM. Defensas del anfitrión frente a los hongos patógenos. En: *Inmunología clínica: Principios y práctica*. Quinta edición. ELSEVIER; 2019. p. 413-24.

9. Voigt K, Cigelnik E, O'donnell K. Phylogeny and PCR Identification of Clinically Important Zygomycetes Based on Nuclear Ribosomal-DNA Sequence Data. *J Clin Microbiol*. 1999;37(12):3957-64.
10. Petti CA. Interpretive criteria for identification of bacteria and fungi by DNA target sequencing. 2nd edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
11. Layegh P, Tayyebi Meibodi N, Razmyar M, Taghizadeh-Armaki M, Zarrinfar H. Disseminated phaeohyphomycosis caused by *Cyphellophora ludoviensis*: A novel case report from Iran. *Australas J Dermatol*. 2020;61(3):250-2.
12. Bittencourt AL, Machado PRL, Araujo MGS. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Cyphellophora pluriseptata*. *Eur J Dermatol EJD*. 2002;12(1):103-6.
13. León-Lara X, Atoche C, Arenas R, Martínez-Hernández F, Martínez-Chavarría LC, Xicohtencatl-Cortes J, *et al*. *Cyphellophora laciniata*: A new etiological agent of chromoblastomycosis. *J Med Mycol*. 2022;32(1):101204.
14. Rajandran S, Razali KM, Mustapha M, Palaniappan PA, Amran F. *Cyphellophora* sp. Isolated from a Corneal Ulcer in the Human Eye. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2020;2020:1-3.
15. Arcobello JT, Revankar SG. Phaeohyphomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(01):131-40.
16. Lee SO. Diagnosis and Treatment of Invasive Mold Diseases. *Infect Chemother*. 2023;55(1):10.
17. Zhang L, Zhang Y, Ma Y, Wang Z, Wan Z, Song Y, *et al*. Challenges towards management of CARD9 -deficient patients with phaeohyphomycosis: A case report and case series study. *Mycoses*. 2023;66(4):317-30.
18. Du B, Shen N, Hu J, Tao Y, Mo X, Cao Q. Complete clinical remission of invasive *Candida* infection with CARD9 deficiency after G-CSF treatment. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2020;70:101417.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.