

confirmó la reinfección, al mostrar linajes diferentes. La tecnología de secuenciación utilizada fue Illumina (plataforma MiSeq) GISAID para la primera infección EPI_ISL.1595836 y GISAID para la reinfección EPI_ISL.1595838. En caso de muestras con cargas virales bajas, el laboratorio aumenta la cantidad de extracto de RNA para disponer de material suficiente para la secuenciación. La primera infección corresponde a un miembro de Clade 20B (linaje B.1.1) y la segunda corresponde a Clade 20E (linaje B.1.177). El linaje de la segunda muestra comenzó a circular en España a partir del verano de 2020.

La implementación del programa de diagnóstico y seguimiento exhaustivo de los trabajadores durante la pandemia de COVID-19 en nuestro centro permitió detectar este caso. Consideramos que esto es importante para el buen control de la infección intrahospitalaria.

Bibliografía

1. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:565.
2. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature.* 2020;584:437.
3. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371.
4. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, Turenne W, Leonard S, Klesh R, et al. Association of SARS-CoV-2 seropositive antibody test with risk of future infection. *JAMA Intern Med.* 2021.
5. Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *medRxiv [Internet].* 2020 Mar 27 [consultado 4 Abr 2020]. 2020.03.23.20041707. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.170720041>.
6. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: The perspective application of serological tests in clinical practice | *medRxiv [Internet]* [consultado 25 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038018v1.external-links.html>.
7. Krammer F, Srivastava K, the PARIS team Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a 2 single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *medRxiv.* 2021. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1.full.pdf>.
8. Krammer F-2, Srivastava K, Alshammery H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *New Engl J Med.* 2021;10.
9. To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis.* 2020.
10. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis.* 2020.

Maria Teresa Mestre-Prad^{a,*}, Gemma Recio-Comí^b,
M. Carmen Molina-Clavero^b y Maria Montserrat Olona-Cabases^c

^a Unitat Bàsica de Prevenció de Riscos Laborals, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^b Laboratorio Clínico ICS Camp de Tarragona, Terres de l'Ebre, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^c Departamento de Epidemiología y Medicina Preventiva, Universitat Rovira i Virgili, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, IISPV Instituto de Investigación, Tarragona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mtmestre.hj23.ics@gencat.cat
(M.T. Mestre-Prad).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.02.013>

0213-005X/ © 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cromoblastomycosis por *Cladophialophora immunda*: ¿un patógeno emergente en pacientes inmunocomprometidos?



Chromoblastomycosis due to Cladophialophora immunda: An emerging pathogen in immunocompromised patients?

La cromoblastomycosis es una infección crónica granulomatosa de la piel y del tejido subcutáneo causada por la inoculación traumática de hongos dematiáceos (pigmentados) presentes en el suelo, las plantas y la madera en descomposición¹. Es más frecuente en climas tropicales y subtropicales, aunque se han descrito casos autóctonos en regiones de clima templado². La mayor incidencia se registra en hombres de entre 20 y 60 años, probablemente por la mayor exposición ocupacional, responsable del 90% de los casos¹. Su diagnóstico se basa fundamentalmente en la identificación en el tejido de estructuras celulares pigmentadas de pared gruesa conocidas como cuerpos de Medlar, cuerpos escleróticos o células muriformes, que suponen la forma invasiva del hongo y son patognomónicos de esta entidad³. Además, se recomienda el cultivo y, para la identificación de la especie, la secuenciación de regiones espaciador transcrito interno (*internal transcribed spacer* [ITS]) del ADN ribosómico fúngico (ADNr) es la más apropiada³. Presentamos un caso de cromoblastomycosis por *Cladophialophora immunda*, una especie recientemente identificada en suelos contaminados con hidrocarburos^{4,5}, en un paciente trasplantado renal.

Un varón de 56 años, natural de Guinea Bissau, residente en España desde hacía 30 años, con antecedentes de enfermedad renal terminal secundaria a nefropatía intersticial por ácido úrico, trasplantado renal de donante cadáver en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus 4,75 mg/día, ácido micofenólico 180 mg/8 h y prednisona 5 mg/día. Diez meses tras el trasplante acude a la consulta de dermatología por una lesión tumoral exofítica multinodular de rápido crecimiento en la zona metatarsiana externa del pie derecho (fig. 1 A). El paciente negaba traumatismo previo y no había viajado a su país de origen en el último año. No refería fiebre ni otra sintomatología acompañante, ni presentaba adenopatías locorregionales. Las serologías eran negativas y el hemograma y la bioquímica sanguínea no mostraban hallazgos significativos. Se realizó biopsia cutánea para estudio histológico y microbiológico. En la histología se observaba una hiperplasia epidérmica pseudoepteliomatosa, asociada a un intenso proceso inflamatorio dérmico, compuesto por granulomas supurativos y células gigantes multinucleadas. Tanto en el citoplasma de estas células como entre los neutrófilos se apreciaban numerosas estructuras fúngicas, redondeadas, de coloración parduzca, a veces agrupadas en cadenas y tanto en la hematoxilina y eosina (H&E) como en la tinción de Grocott se evidenciaba la presencia de tabiques (células muriformes) (fig. 2 A-C). La visión directa con blanco de calcoflúor fue negativa para levaduras, hifas o pseudohifas. Tras 3 días de incubación se observó crecimiento de hongos a 30 °C en agar Sabouraud-

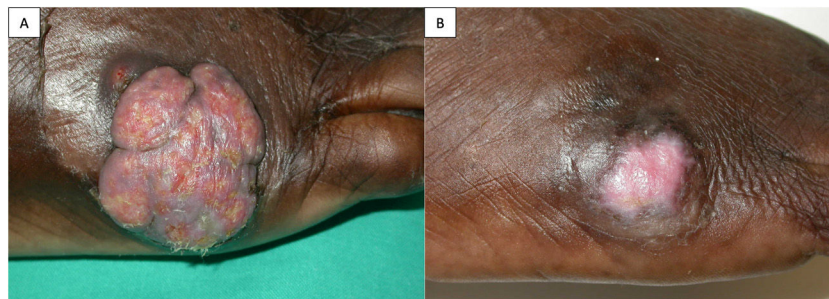


Figura 1. A. Lesión tumoral multinodular en la zona metatarsiana externa del pie derecho. B. Placa cicatricial tras el tratamiento con terbinafina y desbridamiento quirúrgico.

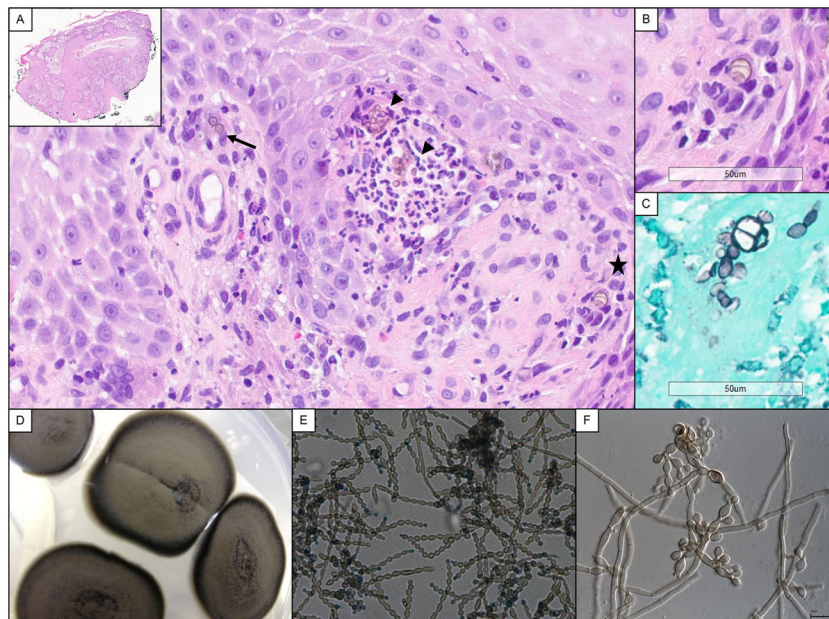


Figura 2. A. Imagen histológica en la que se pueden apreciar estructuras fúngicas de color marrón en las crestas de la dermis papilar, tanto en el citoplasma de una célula gigante multinucleada (flecha), como en un foco de supuración (cabeza de flecha). También se destaca la presencia de una estructura fúngica tabicada o cuerpo muriforme (estrella). En la esquina superior izquierda, vista panorámica donde se muestra la hiperplasia pseudoepiteliomatosa (H&E, × 400). B. Detalle de la célula muriforme de la imagen A con aumento digital (H&E, × 400). C. Microorganismos fúngicos resaltados con tinción de plata de Grocott que muestran también cuerpos tabicados de paredes gruesas, aumentado digitalmente (H&E, × 400). D. Crecimiento fúngico macroscópico, el día 25 a 30 °C en agar Sabouraud dextrosa. E. Observación microscópica de preparación en fresco de agar patata-cloranfenicol (× 400). F. Detalle de conidióforos, de agar extracto de malta (× 1.000).

gentamicina-cloranfenicol y patata-dextrosa-cloranfenicol, pero no en medios con cicloheximida. Macroscópicamente las colonias eran aterciopeladas, de color gris oliváceo oscuro y negro en el reverso (fig. 2 D), con una temperatura máxima de crecimiento de 37 °C. Microscópicamente se observaban hifas tabicadas, ramificadas, de color marrón pálido, con conidióforos pobremente diferenciados produciendo conidios elipsoidales formando largas cadenas coherentes, sin cicatrices oscuras (figs. 2 E y F). Estas características permitieron la identificación del género *Cladophialophora*. La identificación de especie se realizó mediante secuenciación de regiones ITS del ADNr. La secuencia alineada se correspondía al 99% con *C. immunda*, CBS 126867, número de acceso de GenBank MH864254.1. Reinterrogando al paciente refería haber estado trabajando en una fábrica de pinturas. Con el diagnóstico de cromoblastomicosis por *Cladophialophora immunda* se inició tratamiento con terbinafina 250 mg/24 h durante 4 semanas, con posterior realización de curetaje y electrocoagulación de la lesión residual, con nuevo estudio histológico y microbiológico que confirmó la curación microbiológica (fig. 1 B). No fue necesario reducir el tratamiento inmunosupresor. Tras 2 años de seguimiento no se ha objetivado recidiva.

La relación huésped-patógeno en esta enfermedad es muy específica, ya que las especies involucradas están casi totalmente

restringidas a un solo orden del reino fúngico, los *Chaetothyriales*, y en concreto, la familia *Herpotrichiellaceae*. Las especies responsables de la gran mayoría de los casos de cromoblastomicosis pertenecen a los géneros *Fonsecaea* y *Cladophialophora*, principalmente las especies *Fonsecaea pedrosoi* y *Cladophialophora carrionii*, seguidas de los géneros *Rhinochloidiella*, *Phialophora* y *Exophiala* en menor medida^{1,6–8}. A partir de cepas de *Cladophialophora* aisladas se han podido identificar 4 nuevas especies en dicho género, *Cladophialophora saturnica* y *Cladophialophora immunda* que causan infecciones cutáneas, *Cladophialophora mycetomatis* relacionada con infección subcutánea y *Cladophialophora samoënsis*, un agente endémico de cromoblastomicosis⁹. *Cladophialophora immunda* pertenece al clado filogenético «bantiana» (clado II) del género, que contiene las principales especies neurotrópicas. Está más relacionada con especies ambientales como *C. saturnica*, que es causa de infecciones cutáneas, o *C. devriesii*, que ha sido descrita como causa de infecciones diseminadas, que con *C. carrionii*, el agente etiológico de cromoblastomicosis más prominente del género, que pertenece al clado «carrionii» (clado I)⁴. *C. immunda* tiene una pared celular gruesa y melanizada y otras adaptaciones fisiológicas que le permiten hacer frente a condiciones físicas y químicas extremas, y más concretamente muestra una especial asociación con ambientes contaminados por hidrocarburos^{5,10}. De hecho, se ha postulado

su uso en biorremediación, dada su capacidad para degradar los hidrocarburos^{5,10}, aunque poco se sabe sobre su potencial patogenicidad. En nuestro caso el paciente refirió exposición ocupacional a pinturas acrílicas, siendo el probable nicho ecológico del hongo por su afinidad con ambientes enriquecidos con hidrocarburos monoaromáticos, presentes por ejemplo en disolventes.

En los pacientes trasplantados renales la cromoblastomycosis es poco frecuente, y en general en los pacientes inmunodeprimidos, la feohifomicosis es la principal manifestación de la enfermedad causada por hongos pigmentados^{11,12}. La feohifomicosis se define por la presencia de células levaduriformes, hifas o pseudohifas pigmentadas en el tejido del huésped. Se puede producir un amplio espectro de síndromes clínicos, incluyendo fungemia, afectación pulmonar y cerebral, aunque las formas cutáneas y subcutáneas son las principales manifestaciones¹³. La cromoblastomycosis, en cambio, no se extiende más allá del tejido subcutáneo, aunque algunos géneros implicados como *Fonsecaea* y *Exophiala* muestran un marcado neurotropismo⁹. La serie más extensa de infecciones por hongos pigmentados en pacientes trasplantados renales se describió en Brasil, donde de 58 casos solo 4 fueron cromoblastomycosis¹¹. Otra serie brasileña de 6 casos observaba formas de transición entre feohifomicosis y cromoblastomycosis con presencia simultánea de pseudohifas melanizadas y células muriformes en las preparaciones histológicas¹². Nuestro caso tenía características similares a las de los pacientes descritos en estas series, como el sexo masculino (82%), la edad (40–60 años), la presentación tardía postrasplante (>90 días) y el tratamiento con corticoides (100%) e inhibidores de la calcineurina (95%)^{11,12}. En cambio, la presentación clínica tumoral fue infrecuente (2%), siendo las formas verrucosas y en placa las más frecuentes. El fármaco antifúngico más utilizado fue el itraconazol, combinado con desbridamiento quirúrgico parcial en aproximadamente el 50% de los casos. En nuestro paciente elegimos la terbinafina para evitar la interacción medicamentosa grave del itraconazol con el tacrolimus, demostrando igualmente su eficacia en combinación con la eliminación quirúrgica de la lesión residual¹⁴.

El aislamiento en un paciente inmunosuprimido de un hongo con las características microscópicas propias del género *Cladophialophora* requiere descartar la especie *C. bantiana*, un agente productor de feohifomicosis con capacidad de diseminación y neurotropismo¹⁵. Por otro lado, dado que la diferenciación fenotípica de las especies de los géneros *Exophiala*, *Cladophialophora* y *Fonsecaea* es difícil, el análisis de las secuencias de la región ITS ha demostrado ser muy útil para su identificación¹ y se recomienda especialmente para patógenos infrecuentes o recientemente descritos³. En nuestro caso, la falta de crecimiento a 40 °C descartó *C. bantiana*, y la presencia de células muriformes en la biopsia, así como la identificación molecular, permitió concluir que se trataba de una cromoblastomycosis por *C. immunda*, especie descrita previamente en una única ocasión como causa de feohifomicosis⁵. Finalmente, en relación con el tratamiento, varios estudios sugieren que el tratamiento estándar debe incluir itraconazol más cirugía (recomendación AII)³, no obstante, otras alternativas como la terbinafina o el yoduro potásico también se han utilizado con éxito (recomendación BIII)^{3,14}. Para casos refractarios el posaconazol es una alternativa prometedora basándonos en estudios experimentales e *in vitro*³.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Agradecimientos

A la Dra. Rosa Baldellou, por su indispensable participación en el manejo clínico del paciente y su aportación de las fotografías

clínicas; a la Dra. Carmen Yus, por su inestimable colaboración en el diagnóstico histopatológico; y a la Dra. Yolanda Gilaberte, por su apoyo decisivo en la coordinación y revisión del artículo.

Bibliografía

1. Brito AC, Bittencourt MJS. Chromoblastomycosis: An etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *An Bras Dermatol*. 2018;93:495–506.
2. Pindycka-Piaszczyńska M, Krzyściak P, Piaszczyński M, Cieślík S, Januszewski K, Izdebska-Straszak G, et al. Chromoblastomycosis as an endemic disease in temperate Europe: First confirmed case and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:391–8.
3. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, et al., European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: Diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:47–75.
4. Badali H, Gueidan C, Najafzadeh MJ, Bonifaz A, van den Ende AH, de Hoog GS. Biodiversity of the genus *Cladophialophora*. *Stud Mycol*. 2008;61:175–91.
5. Sterflinger K, Lopandic K, Blasi B, Poyntner C, de Hoog S, Tafer H. Draft genome of *Cladophialophora immunda*, a black yeast and efficient degrader of polyaromatic hydrocarbons. *Genome Announc*. 2015;3:e01283–1314.
6. Wei L, Yu J. Chromoblastomycosis caused by *Cladophialophora carrionii*. *Infection*. 2021;49:567–8.
7. Hernández-Hernández F, Vargas-Arzola J, Ríos-Cruz OP, Córdova-Martínez E, Manzano-Gayosso P, Segura-Salvador A. First case of chromoblastomycosis due to *Phoma insulana*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:95–9.
8. Garzon LM, Rueda LJ, Celis AM, Cardenas M, Guevara-Suárez M. *Exophiala psychrophila*: A new agent of chromoblastomycosis. *Med Mycol Case Rep*. 2018;23:31–3.
9. Guarro J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:33–9.
10. Blasi B, Tafer H, Kustor C, Poyntner C, Lopandic K, Sterflinger K. Genomic and transcriptomic analysis of the toluene degrading black yeast *Cladophialophora immunda*. *Sci Rep*. 2017;7:11436.
11. Santos DW, Camargo LF, Gonçalves SS, Ogawa MM, Tomimori J, Enokihara MM, et al. Melanized fungal infections in kidney transplant recipients: contributions to optimize clinical management. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:333, e9–333.e14.
12. Ogawa MM, Peternelli MP, Enokihara MMSS, Nishikaku AS, Santos Gonçalves S, Tomimori J. Spectral manifestation of melanized fungal infections in kidney transplant recipients: Report of six cases. *Mycopathologia*. 2016;181:379–85.
13. Haridasan S, Parameswaran S, Bheemanathi SH, Chandrasekhar L, Suseela BB, Singh R, et al. Subcutaneous phaeohyphomycosis in kidney transplant recipients: A series of seven cases. *Transpl Infect Dis*. 2017;19.
14. Bonifaz A, Saul 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.
15. Kantarcioglu AS, Guarro J, de Hoog S, Apaydin H, Kiraz N. An updated comprehensive systematic review of *Cladophialophora bantiana* and analysis of epidemiology, clinical characteristics, and outcome of cerebral cases. *Med Mycol*. 2017;55:579–604.

Isabel Abadías-Granado^{a,*}, M. Carmen Gómez-Mateo^b,
Alberto M. Stchigel^c y Concepción López^d

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Departamento de Ciencias Médicas, Unidad de Micología y Microbiología Ambiental, Universidad Rovira y Virgili, Reus, Tarragona, España

^d Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isabel.abadias@gmail.com
(I. Abadías-Granado).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.02.010>

0213-005X/ © 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.