



Nota

Micosis cutánea por *Curvularia pallescens* en un paciente trasplantado pulmonar: primer caso descrito en España



Sheila Requena López^{a,*}, Patricia Morales del Burgo^b, Santiago Gómez Díez^a, Jose Antonio Boga^c y Teresa Peláez García de la Rasilla^c

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Fundación para la Investigación y la Innovación Biosanitaria del Principado de Asturias (FINBA), Oviedo, Asturias, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de abril de 2019

Aceptado el 23 de marzo de 2020

On-line el 19 de junio de 2020

Keywords:

Curvularia pallescens

Cutaneous infection

Filamentous dematiaceous fungus

Posaconazole

R E S U M E N

Antecedentes: El género *Curvularia* incluye hongos filamentosos dematiáceos cada vez más reconocidos como patógenos en pacientes inmunocomprometidos. Las entidades clínicas más comunes con las que se asocia este hongo son la sinusitis alérgica, la infección cutánea y la queratitis. En este trabajo se describe el primer caso descrito en España de infección cutánea por *Curvularia pallescens* y su tratamiento.

Caso clínico: Un varón de 68 años con antecedente de trasplante pulmonar acudió al servicio de dermatología por presentar una lesión cutánea en la rodilla de 6 meses de evolución. Se realizó una biopsia cutánea para estudio. La histopatología mostró una intensa reacción inflamatoria inespecífica en la dermis y mediante la tinción de Grocott y ácido peryódico de Schiff se observaron abundantes hifas septadas y esporas en la dermis. El cultivo de la muestra reveló un hongo filamentoso cuyo examen microscópico permitió identificar el género como *Curvularia*. Mediante espectrometría de masas MALDI-TOF e identificación molecular, el hongo finalmente se identificó como *Curvularia pallescens*. Se realizó resección quirúrgica de la lesión y el paciente recibió tratamiento con posaconazol, con resolución clínica de la lesión.

Conclusiones: El género *Curvularia* debe ser considerado un agente causal de micosis subcutáneas en pacientes inmunodeprimidos. Este caso clínico constituye el primero descrito en España producido por esta especie, el cual presentó buena respuesta clínica tras resección quirúrgica y tratamiento con posaconazol.

© 2020 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Subcutaneous infection by *Curvularia pallescens* in a lung transplant recipient: First report in Spain

A B S T R A C T

Background: *Curvularia* is a filamentous dematiaceous fungus increasingly recognized as a pathogen in immunocompromised patients. The most common clinical entities associated with this fungus are allergic sinusitis, cutaneous infection and keratitis. In this article, a report on the first clinical case of *Curvularia pallescens* cutaneous infection in Spain and its treatment is described.

Case report: A 68 year-old man with a history of lung transplantation presented to Dermatology Unit due to a skin lesion in the knee that had been evolving for 6 months. A skin biopsy was performed for its study. In the histopathological study, an intense and non-specific inflammatory reaction in the dermis was observed, and with Grocott stain and periodic acid Schiff abundant septate hyphae and spores were

Palabras clave:

Curvularia pallescens

Micosis cutánea

Hongo filamentoso dematiáceo

Posaconazol

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sheilarequenalopez@gmail.com (S. Requena López).

found in the dermis. The culture of the sample revealed a filamentous fungus whose microscopic examination allowed to identify the genus as *Curvularia*. Using MALDI-TOF mass spectrometry and molecular identification, the fungus was finally identified as *Curvularia pallescens*. The patient underwent surgical resection of the lesion and was treated with posaconazole, evolving favorably.

Conclusions: The species of *Curvularia* should be considered causal agents of fungal skin infections in immunosuppressed patients. This clinical case, which showed good clinical response after surgical resection and treatment with posaconazole, is the first described in Spain due to this species.

© 2020 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

El género *Curvularia* incluye hongos filamentosos dematiáceos o de pigmentación oscura que causan infecciones denominadas feohifomicosis. Son hongos presentes en el medio ambiente que se encuentran en el suelo, la madera y los restos vegetales en descomposición⁴. Raramente son causa de infecciones en el ser humano, sin embargo, debido a las crecientes poblaciones de pacientes inmunocomprometidos, incluidos los receptores de trasplante de órganos sólidos, estos hongos son cada vez más reconocidos como patógenos del ser humano²⁴. *Curvularia lunata* ha sido la especie clínica más frecuentemente reportada, pero se han publicado casos clínicos de otras especies como *Curvularia americana*, *Curvularia brachyspora*, *Curvularia chlamydospora*, *Curvularia clavata*, *Curvularia hominis*, *Curvularia inaequalis*, *Curvularia muehlenbeckiae*, *Curvularia pallescens*, *Curvularia pseudolunata*, *Curvularia senegalensis* y *Curvularia verruculosa*^{7,17,19,22}. Las presentaciones clínicas más frecuentes de esta micosis son la sinusitis alérgica, la infección subcutánea y la queratitis²¹. También se han descrito onicomycosis, peritonitis en pacientes en diálisis, endocarditis, neumonía, infecciones del sistema nervioso central e infecciones diseminadas². Presentamos el primer caso descrito en España de infección cutánea, y su tratamiento por *C. pallescens* en un paciente inmunodeprimido.

Caso clínico

Un varón español de 68 años, receptor de trasplante pulmonar 2 años antes, acudió al servicio de dermatología por una lesión violácea en la rodilla de 6 meses de evolución. Desde el trasplante recibía como tratamiento inmunosupresor micofenolato, tacrolimus y prednisona oral. No recordaba antecedentes de traumatismo sobre la zona de la lesión ni contacto con el suelo o materia vegetal. Se hallaba en buen estado general, afebril y sin signos ni síntomas respiratorios. En el examen clínico presentaba una placa eritemato-violácea de 3 × 2 cm en la rodilla derecha, levemente infiltrada, con úlceras crateriformes sobre una superficie friable y aspecto verrucoso. Por encima de esta lesión principal se apreciaban también dos pápulas violáceas (fig. 1A). No tenía adenopatías palpables, lesiones en mucosas ni uñas. Se realizó una biopsia cutánea de la lesión para estudio histopatológico y cultivo de micobacterias y hongos.

En el estudio histopatológico se observó una intensa reacción inflamatoria inespecífica en la dermis (fig. 2A). La tinción de Grocott (fig. 2B) y el ácido peryódico de Schiff (fig. 2C) reveló la presencia de abundantes hifas septadas y esporas en la dermis. Se sembró la muestra de la biopsia en agar sangre, agar chocolate, agar Sabouraud-cloranfenicol y caldo de tioglicolato. A los 7 días de incubación se obtuvo el crecimiento de un hongo filamentosos de una coloración de marrón a marrón oscuro con un reverso negro en agar Sabouraud-cloranfenicol (fig. 3A). También había crecido en agar sangre, agar chocolate y caldo de tioglicolato.

Mediante la tinción de azul de lactofenol del aislamiento se observó en el examen microscópico la presencia de hifas septadas de color pardo con conidióforos erectos, rectos a flexuosos, septados, a menudo geniculados (fig. 3B). Los conidios eran

elipsoidales, a menudo curvados o de forma semilunar, redondeados en los extremos o, a veces, estrechos ligeramente hacia la base, de color marrón pálido a marrón oscuro, con 3–5 septos, y pared conidial lisa a verrucosa. Este examen microscópico permitió la identificación presuntiva del hongo como *Curvularia*. Mediante espectrometría de masas MALDI-TOF el hongo fue identificado por su perfil proteico como *C. pallescens*, con un score de 1.877. Finalmente se realizó una identificación molecular en el Parque Científico de Madrid mediante la secuenciación de la región ITS, que confirmó la identificación de *C. pallescens*. Se realizó la determinación de la sensibilidad a los antifúngicos mediante el método E-test® (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia) en medio agar RPMI (bioMérieux) y mediante el método de microdilución en caldo siguiendo la metodología del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁸.

Hay muy pocos datos disponibles y todavía no existe un método estándar para las pruebas de sensibilidad *in vitro* del género *Curvularia*, y tampoco se han establecido actualmente puntos de corte epidemiológicos (ECVs) para los hongos dematiáceos, por lo que hemos considerado en función de la literatura científica existente²⁶ que una CMI ≤ 1 µg/ml sería considerada un indicador de sensibilidad potencial para los diferentes antifúngicos. Según este criterio, el aislamiento de *C. pallescens* mostró resistencia a fluconazol (CMI ≥ 32 µg/ml), itraconazol (CMI ≥ 32 µg/ml), voriconazol (CMI ≥ 32 µg/ml), isavuconazol (CMI ≥ 32 µg/ml), anidulafungina (CMI ≥ 32 µg/ml), caspofungina (CMI ≥ 32 µg/ml) y micafungina (CMI ≥ 32 µg/ml), y sensibilidad a posaconazol (CMI: 0,25 µg/ml) y anfotericina B (CMI: 0,25 µg/ml) (fig. 4).

Al revisar al paciente un mes después la lesión había cambiado de aspecto; era una placa violácea más oscura, sangrante, formada por múltiples y pequeños nódulos rojo-vinosos (fig. 1B). Se realizó una tomografía axial computarizada de tórax, cultivo de esputo y hemocultivos que descartaron afectación pulmonar y sistémica.

Con el diagnóstico de micosis cutánea por *Curvularia pallescens* en un paciente inmunodeprimido, se realizó resección quirúrgica de la lesión y tratamiento con posaconazol, 100 mg cada 8 h durante 9 meses, con resolución de la lesión (fig. 1C).

Discusión

Las especies del género *Curvularia* colonizan el suelo y la vegetación e infectan al ser humano a través de inoculación traumática en la piel o en los ojos². Las infecciones por este género se describen cada vez con más frecuencia y ha aumentado el número de especies involucradas y de formas clínicas con las que se manifiestan²¹. Dentro del espectro clínico de las enfermedades producidas por *Curvularia* se encuentran las infecciones cutáneas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos como los pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos, pacientes VIH/sida, o pacientes con diagnóstico de enfermedades reumatológicas o dermatológicas graves que reciben tratamiento crónico con corticosteroides y/o inmunosupresores^{11,16}.



Figura 1. A) Aspecto de la lesión cutánea al inicio. B) Aspecto de la lesión cutánea al mes. C) Resolución de la lesión a los 9 meses de la resección quirúrgica y el tratamiento oral con posaconazol.

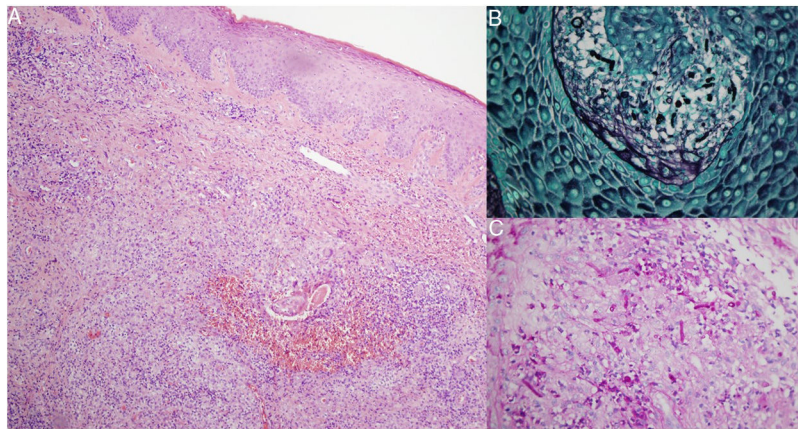


Figura 2. A) Reacción inflamatoria inespecífica en la dermis. Tinción de hematoxilina-eosina ($\times 10$). B) Hifas en la dermis. Tinción de Grocott ($\times 40$). C) Hifas en la dermis. Tinción de ácido peryódico de Schiff ($\times 40$).

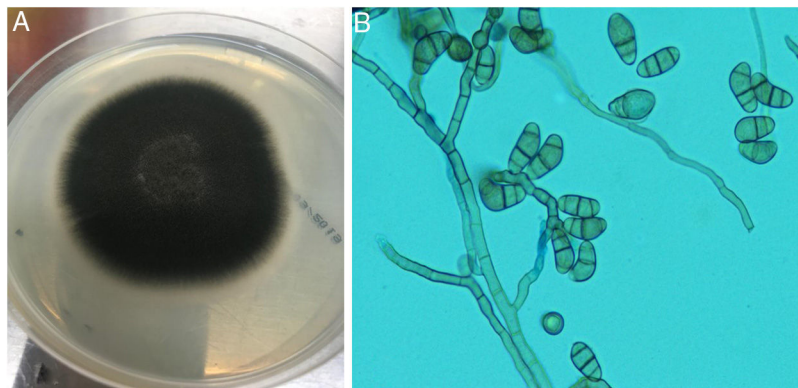


Figura 3. A) Aspecto del hongo en Sabouraud-cloranfenicol tras 7 días de incubación. B) Tinción de azul de lactofenol donde se observan los conidios curvados.

Las especies patógenas comúnmente reportadas de *Curvularia* son *C. lunata*, *C. geniculata* y *C. pallescens*. Aunque la especie más frecuentemente aislada es *C. lunata*, se han descrito otras nuevas especies de importancia clínica: *C. chlamydospora*, *C. hominis*, *C. brachyspora*, *C. clavata*, *C. inequalis*, *C. muehlenbeckiae*, *C. senegalensis* y *C. verruculosa*^{7,14}. El género *Curvularia* se ha asociado con diversas entidades clínicas como queratitis, endoftalmitis, sinusitis, infecciones cutáneas y onicomicosis, así

como enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos^{2,21}. En nuestro conocimiento, este es, en España, el cuarto caso notificado de infección por *Curvularia* y el primero de micosis subcutánea causado por *C. pallescens*. Los casos ya descritos se tratan de dos queratitis^{12,20} y una sinusitis alérgica crónica por *Curvularia*⁸. En la revisión de la literatura mundial hemos encontrado otros cinco casos de infecciones por *C. pallescens*: tres infecciones subcutáneas^{1,3}, una infección en

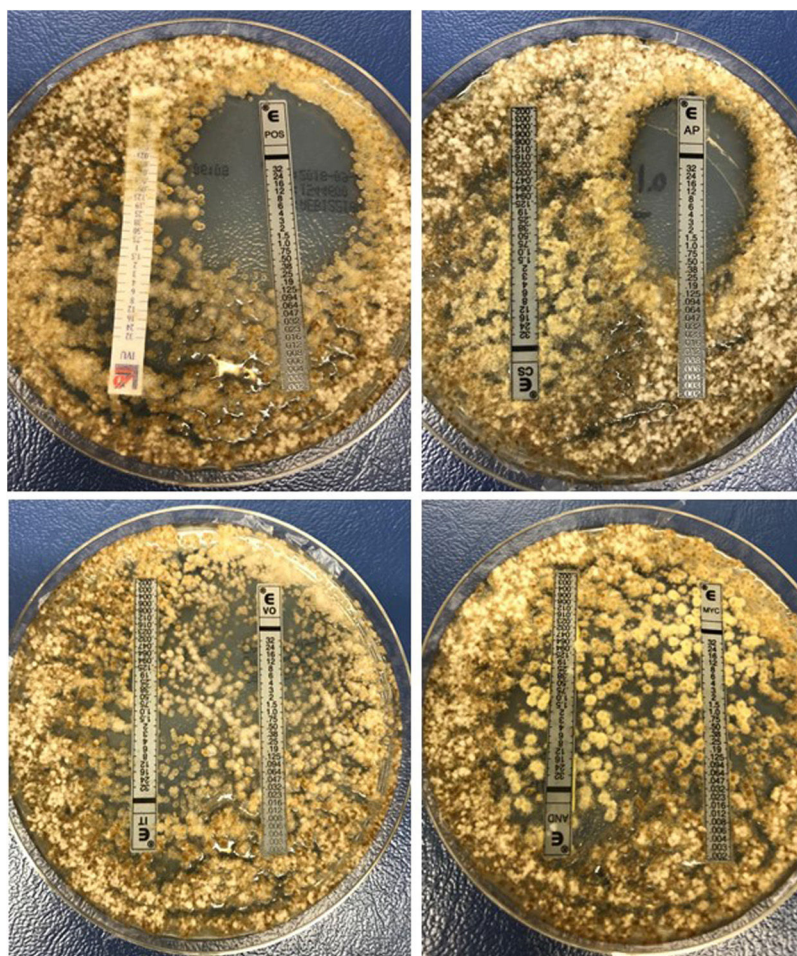


Figura 4. Sensibilidad de *C. pallescens* a distintos antifúngicos mediante el método E-test®.

un paciente en diálisis peritoneal⁶ y, por último, una infección diseminada^{9,15}.

Las lesiones por *C. pallescens* pueden ser únicas o múltiples, aunque lo más frecuente es encontrar lesiones únicas que forman placas eritemato-violáceas infiltrativas, verrucosas o ulceradas con tendencia al sangrado^{4,5}. Se producen a cualquier edad y tienen predilección por las extremidades, a menudo tras inoculación traumática^{21,23,25}. El diagnóstico de la infección cutánea por *Curvularia* se basa en la sospecha clínica, el estudio histopatológico y el cultivo micológico. Para la correcta y definitiva identificación de las cepas aisladas en el cultivo es necesaria la realización de técnicas moleculares de secuenciación.

El tratamiento de la infección cutánea por *Curvularia* en pacientes inmunodeprimidos no está estandarizado, ya que son muy escasos los datos de sensibilidad antifúngica de este género. La mayoría de los aislamientos clínicos son resistentes a fluconazol y 5-fluorocitosina, y muestran un perfil de sensibilidad variable a anfotericina B, itraconazol, posaconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina y anidulafungina¹⁴. Los datos existentes apoyan que la anfotericina B y el posaconazol son los antifúngicos que presentan menores valores CMI *in vitro* frente a las diferentes especies de *Curvularia*. En la actualidad se recomienda la combinación de un azol oral durante meses y la exéresis, ya que es frecuente el fracaso terapéutico si solo se utilizan antifúngicos^{10,13}. Nuestro aislamiento mostró resistencia *in vitro* a itraconazol, voriconazol, isavuconazol y todas las candinas. Anfotericina B y posaconazol fueron los únicos antifúngicos activos *in vitro*, lo cual coincide con la literatura existente. Con estos datos se optó por la exéresis quirúrgica y el

tratamiento con posaconazol durante 9 meses, y se monitorizaron los posibles efectos adversos del tratamiento y la evolución de la lesión.

Es importante conocer estas micosis emergentes para poder sospecharlas clínicamente y llegar a un diagnóstico correcto. El aislamiento en el cultivo de un hongo ambiental como *Curvularia* debe confirmarse mediante la observación de hifas pigmentadas en el estudio micológico directo e histopatológico para darle valor al diagnóstico. En definitiva, describimos el primer caso en nuestro país de una infección cutánea por *C. pallescens*, que fue tratada con éxito con resección quirúrgica y posaconazol oral.

Bibliografía

1. Agrawal A, Singh SM. Two cases of cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Curvularia pallescens*. *Mycoses*. 1995;38:301–3.
2. Balla A, Pierson J, Hugh J, Wojewoda C, Gibson P, Greene L. Disseminated cutaneous *Curvularia* infection in an immunocompromised host; Diagnostic challenges and experience with voriconazole. *J Cutan Pathol*. 2016;43:383–7.
3. Berg D, Garcia JA, Schell WA, Perfect JR, Murray JC. Cutaneous infection caused by *Curvularia pallescens*: A case report and review of the spectrum of disease. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:375–8.
4. Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. *J Chemother*. 2003;15:36.
5. Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology Clinical Manifestations, and Therapy of Infections Caused by Dematiaceous Fungi. *J Chemother*. 2014;15:36–47.
6. Charlton JR, Barcia JP, Norwood VF. Black specks in dialysis fluid: An unusual case of peritonitis in a pediatric patient on peritoneal dialysis. *Dial Transplant*. 2010;39:445–8.
7. Da Cunha KC, Sutton DA, Fothergill AW, Gené J, Cano J, Madrid H, et al. In vitro antifungal susceptibility and molecular identity of 99 clinical isolates of the opportunistic fungal genus *Curvularia*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:168–74.

8. Del Palacio A, Pérez-Simón M, Arribi A, Valle A, Perea S, Rodríguez-Noriega A. *Bipolaris australiensis* in a Spanish patient with allergic chronic sinusitis. *Rev Iberoam Micol.* 1997;14:191–3.
9. Friedman AD, Campos JM, Rorke LB, Bruce DA, Arbeter AM. Fatal recurrent *Curvularia* brain abscess. *J Pediatr.* 1981;99:413–5.
10. Garnica M, Nucci M, Queiroz-Telles F. Difficult mycoses of the skin: Advances in the epidemiology and management of eumycetoma, phaeohyphomycosis and chromoblastomycosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:559–63.
11. Gómez Gómez LV, Cardona-Castro N. Feohifomicosis, una infección fúngica oportunista emergente. *CES Med.* 2016;30:66–77.
12. Guarro J, Akiti T, Horta RA, Morizot Leite-Filho LA, Gené J, Ferreira-Gomes S, et al. Mycotic keratitis due to *Curvularia senegalensis* and in vitro antifungal susceptibilities of *Curvularia* spp. *J Clin Microbiol.* 1999;37:4170–3.
13. Heinz T, Perfect J, Schell W, Ritter E, Ruff G, Serafin D. Soft-tissue fungal infections: Surgical management of 12 immunocompromised patients. *Plast Reconstr Surg.* 1996;97:1391–9.
14. Krizsán K, Papp T, Palanisamy M, Subramanian Shobana C, Muthusamy C, Vágvolgyi C, et al. Clinical Importance of the genus *Curvularia*. En: *Medical Mycology: Current Trends and Future Prospects*. Boca Raton FL: CRC Press; 2016. p. 147–204.
15. Lampert RP, Hutto JH, Donnelly WH, Shulman ST. Pulmonary and cerebral mycetoma caused by *Curvularia pallescens*. *J Pediatr.* 1977;91:603–5.
16. Levi M, Basgoz N. Fungal wound infection in a lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2000;2:36–43.
17. Madrid H, da Cunha KC, Gené J, Dijksterhuis J, Cano J, Sutton DA, et al. Novel *Curvularia* species from clinical specimens. *Persoonia.* 2014;33:48–60.
18. CLSI. Reference Method for Broth Microdilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. 3rd ed. CLSI standard M38. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
19. Manamgoda DS, Cai L, McKenzie EHC, Crous PW, Madrid H, Chukeniroti E, et al. A phylogenetic and taxonomic re-evaluation of the *Bipolaris* - *Cochliobolus* - *Curvularia* Complex. *Fungal Divers.* 2012;56:131–44.
20. Miqueleiz Zapatero A, Hernando C, Barba J, Buendía B. Queratitis fúngica por *Curvularia hominis*: primer caso descrito en España. *Rev Iberoam Micol.* 2018;35:155–8.
21. Moody MN, Tschien J, Mesko M. Cutaneous *Curvularia* infection of the forearm. *Cutis.* 2012;89:65–8.
22. Revankar SG, Sutton DA. Melanized fungi in human disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:884–928.
23. Tessari G, Formi A, Ferretto R, Solbiati M, Faggian G, Mazzucco A, et al. Lethal systemic dissemination from a cutaneous infection due to *Curvularia lunata* in a heart transplant recipient. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2003;17:440–2.
24. Vermeire SEM, de Jonge H, Lagrou K, Kuypers DRJ. Cutaneous phaeohyphomycosis in renal allograft recipients: Report of 2 cases and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68:177–80.
25. Yanagihara M, Kawasaki M, Ishizaki H, Anzawa K, Udagawa S, Mochizuki, et al. Tiny keratotic brown lesions on the interdigital web between the toes of a healthy man caused by *Curvularia* species infection and review of cutaneous *Curvularia* infections. *Mycoscience.* 2010;51:224–33.
26. Yew S, Chee Hoh C, Ruikin T, Yee W. A five-year survey of dematiaceous fungi in a tropical hospital reveals potential opportunistic species. *PLoS One.* 2014;9:1–11.