

Entomofthoromicosis por *Conidiobolus coronatus* en un paciente joven proveniente de área rural

Entomophthoromycosis due to *Conidiobolus coronatus* in a young patient from a rural area

Juan Pablo Villa Franco¹, Faiver Ramírez Briñez², Alejandra Zuluaga³, Karen Arango³ y Carolina López Estrada⁴

¹Clínica Universitaria Bolivariana, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

²Clínica Rosario, Medellín, Colombia.

³Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

⁴Hospital Alma Mater de Antioquia. Medellín, Colombia.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Sin financiamiento.

Recibido: 5 de noviembre de 2022 / Aceptado: 6 de marzo de 2023

Resumen

La conidiobolomicosis es una micosis subcutánea causada por un hongo saprófito, *Conidiobolus spp.* perteneciente a la clase Zigomicetos, orden Entomofthorales, que habita en regiones tropicales. La manifestación clínica clásica es la deformidad progresiva de estructuras faciales y su diagnóstico se basa en cultivos de la zona afectada y el estudio histopatológico, siendo el “fenómeno de Splendore-Hoeppli” el hallazgo más característico. Dada su baja frecuencia de presentación, no existe consenso sobre la mejor opción y tiempo de tratamiento. Aquí presentamos un caso de entomofthoromicosis rinofacial causada por *Conidiobolus coronatus* en un paciente inmunocompetente de la región sur de Colombia.

Palabras clave: Entomofthoromicosis; *Conidiobolus*; infección fúngica; orofacial

Abstract

Conidiobolomycosis is a subcutaneous mycosis caused by a saprophytic fungus, *Conidiobolus*, belonging to the class of Zygomycetes, an order of Entomophthorales that inhabits tropical regions. Its most frequent clinical manifestation is the progressive deformity of facial midline structures, and the diagnosis is based on cultures taken from the affected area and the histopathological study, being the “Splendore-Hoeppli phenomenon” the most characteristic finding. Due to its low frequency of presentation, there is no consensus about the best option and treatment time. We present a case of rhinofacial entomophthoromycosis caused by *Conidiobolus coronatus* in an immunocompetent patient from the southern region of Colombia.

Key words: Entomophthoromycosis; *Conidiobolus*; fungal infections; orofacial

Introducción

Las conidiobolomicosis son parte de las entomofthoromicosis, un grupo de micosis causadas por hongos que viven como saprófitos en suelo y restos vegetales, pertenecientes al género *Conidiobolus*, orden Entomofthorales, clase de Zigomicetos^{1,2}, siendo *Conidiobolus coronatus* la especie más frecuentemente descrita como agente causante de infección en los seres humanos³.

Conidiobolus spp. causa una infección inicial de la submucosa nasal desde donde se extiende al tejido subcutáneo del rostro con predominio rinofacial, generando granulomas crónicos en piel y tejido subcutáneo, sin generar angioinvasión en la mayoría de los casos^{4,6}. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las deformidades estéticas de las estructuras centrales de la cara especialmente en personas inmunocompetentes^{4,6}.

El diagnóstico se basa en un cuadro clínico compatible sumado a

Correspondencia a:

Carolina López Estrada
carolopezestrada9@gmail.com

un hallazgo histopatológico característico conocido como fenómeno de “Splendore-Hoepli”, el cual es una reacción antígeno-anticuerpo manifiesto por una hifa con un halo eosinofílico. *Conidiobolus* spp. se caracterizan por tener hifas cortas y gruesas, generalmente aseptadas que crecen entre 30 y 37°C. El cultivo de muestras desde tejidos comprometidos puede identificar colonias cerebriformes con ausencia de micelio aéreo, lo que los diferencia de los mucorales^{2,5,7}. Sus estructuras de reproducción asexual suelen ser esporas que son lanzadas en forma violenta a través de conidióforos cortos². Dada su baja frecuencia de presentación, aún se desconoce la mejor estrategia terapéutica, sin embargo, es conocido que requiere terapias antifúngicas prolongadas para evitar recaídas de la enfermedad⁵.

Presentamos un caso clínico típico de una infección poco frecuente causada por *C. coronatus* en un paciente inmunocompetente de la región sur de Colombia.

Caso clínico

Varón de 20 años, quien trabajaba como agricultor en una zona rural del área selvática del sur colombiano, consultó por tres meses de evolución de una lesión pustulosa en la región nasal derecha con drenaje purulento intermitente, acompañado de edema del dorso de la nariz con posterior deformidad de la cara, presentando de forma progresiva edema e induración en el dorso nasal, desde el área interciliar hasta la región nasogeniana, extendiéndose hasta el labio superior (Figura 1).

Consultó en repetidas ocasiones recibiendo diferentes manejos incluyendo antimicrobianos y antiinflamatorios orales con una pobre respuesta, por lo que ingresó al servicio de urgencias de nuestro hospital.

Al examen físico se encontró una placa infiltrada, de consistencia dura, no dolorosa, aunque sensible a la palpación que comprometía nariz, tercio medial de la mejilla derecha y el labio superior. Presentaba dos lesiones ulceradas superficiales de aproximadamente 0,5 cm en la mucosa del labio superior, sin evidencia de úlceras o lesiones en paladar. La rinoscopia evidenció edema e induración de la pared lateral de la fosa nasal derecha que comprometía el 80% del lumen nasal. En el hemograma no había alteración en los leucocitos, ni presencia de eosinofilia. Los reactantes de fase aguda eran normales y las serologías para VIH y HTLV fueron negativas.

La resonancia magnética contrastada de cara y senos paranasales mostró un compromiso infiltrativo de los tejidos blandos faciales incluyendo labio superior, surco nasogeniano, pirámide nasal y cornete inferior, sin colecciones asociadas ni extensión al tejido óseo, considerando como posibilidad diagnóstica una lesión tumoral tipo linfoma versus una enfermedad granulomatosa (Figura 2).

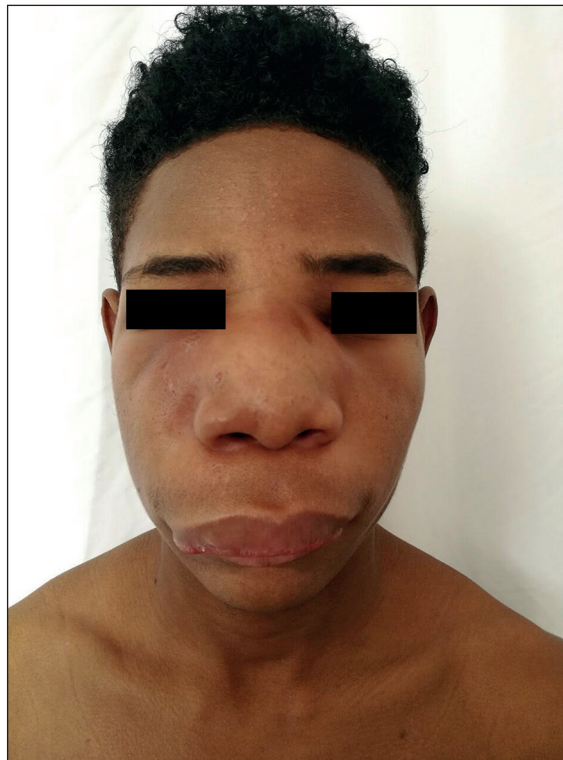


Figura 1. Paciente con edema facial, con placa infiltrada, de consistencia dura, no dolorosa con compromiso de nariz, tercio medial de la mejilla derecha y el labio superior.

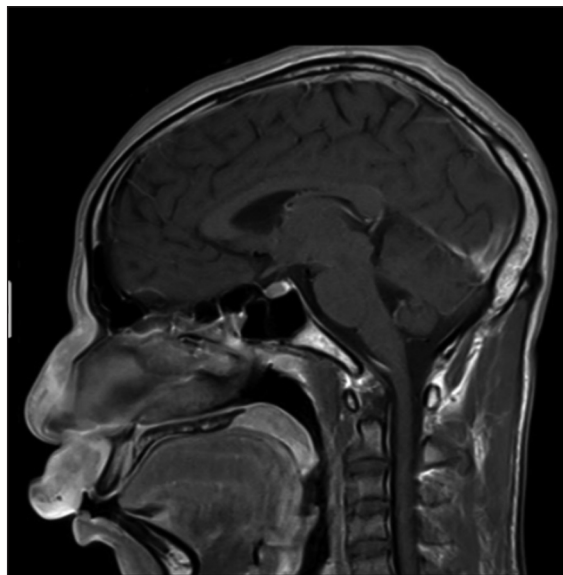


Figura 2. RM contrastada de senos paranasales y cara.

Se realizó una biopsia de la lesión infiltrativa del labio superior y pared lateral nasal, encontrando en el estudio histológico la presencia de granulomas compuestos por histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas y polimorfonucleares, con presencia de linfocitos, numerosos eosinófilos y plasmocitos en la periferia. En el centro de los granulomas se reconocieron espacios tubulares y ovalados, rodeados por material intensamente eosinofílico (fenómeno de Splendore-Hoepli). En las tinciones de ácido peryódico de Schiff (PAS) y plata metenamina se observaron segmentos longitudinales y transversales de hifas anchas de paredes delgadas (Figura 3).

En el estudio microbiológico, a las tres semanas de incubación en los medios de cultivo de micosis profunda, se obtuvo crecimiento de una colonia limitada, adherida al medio de cultivo de color beige, pulverulenta y de reverso incoloro. Para su clasificación se tuvo en cuenta

las características morfológicas macroscópicas y microscópicas de la colonia obtenida donde se observaron hifas aseptadas, esporas con una proyección lateral (balistosporas) y esporas vellosas con apéndices similares a pelos denominadas células en corona, estructuras características de *C. coronatus* (Figura 4).

En la muestra enviada se decidió realizar una RPC panfúngica con secuenciación, amplificando en la región D1/D2 de la subunidad del complejo de genes ARNr 28S encontrando una similitud/homología de 99% en las secuencias con cepas conocidas de *C. coronatus*.

Con este hallazgo se inició manejo antifúngico con anfotericina B intravenosa a dosis diaria de 1 mg/kg durante dos semanas, y posteriormente con itraconazol. El paciente evolucionó en forma satisfactoria, completándose tratamiento antifúngico con itraconazol 200 mg cada 8 h por tres días y luego 200 mg cada 12 horas, vía oral, por doce semanas.

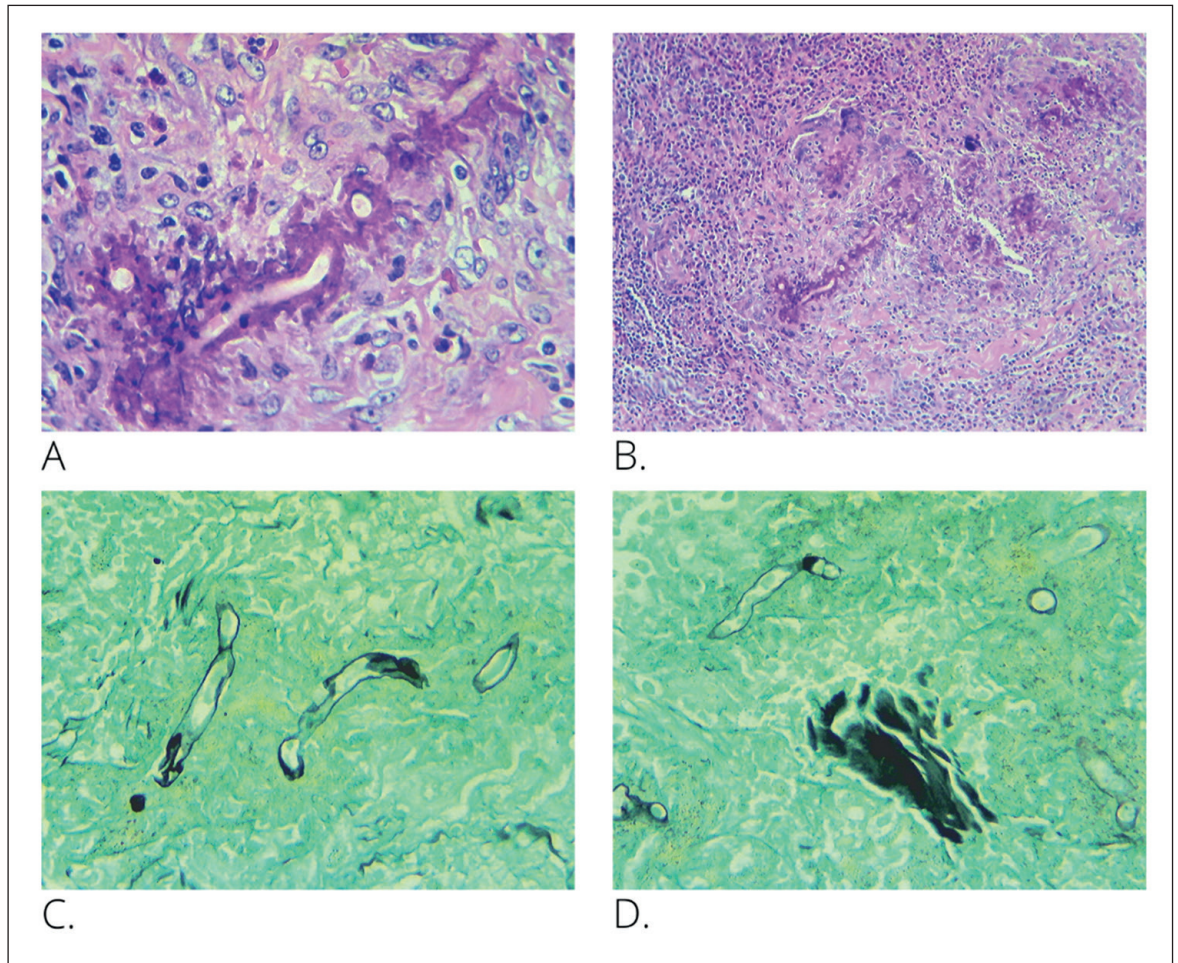


Figura 3. A y B: Granuloma y reacción Splendore-Hoeppli. **A.** Tinción H-E 40x. **B.** Tinción H-E 10x. **C y D:** Hifas de *Conidiobolus*. Tinción Plata Metenamina 40x.

Discusión

La entomofotoromicosis forman parte de las micosis causadas por dos géneros de Entomoftorales, que incluyen *Basidiobolus* spp. y *Conidiobolus* spp., pertenecientes al filo *Glomeromycota* y subfilo *Entomophthoramycotina*¹. Son hongos saprófitos que viven en la vegetación en descomposición y suelos de zonas tropicales especialmente de Asia, Centro y Sudamérica^{1,2}. Sin embargo, a pesar de que nuestra región tiene todas las características ambientales que favorecen la aparición de este grupo de infecciones, realmente los casos descritos en Latinoamérica son esporádicos.

En el ser humano la conidiobolomicosis es causada por las especies *C. incogrus*, *C. lamprauges* y especialmente por *C. coronatus*³, teniendo una predilección por pacientes del género masculino dedicados a trabajos del campo como la agricultura, con una relación hombre: mujer de 10:1^{2,8}, entre la tercera y cuarta década de la vida y llamativamente sin ninguna inmunosupresión de base^{4,5}. El mayor riesgo de infección en varones se explica por la mayor exposición que puede tener esta población a actividades agrícolas.

Conidiobolus spp. ingresa al ser humano al inhalar sus esporas o a través de microtraumas repetidos de la mucosa nasal^{3,8}. El hongo utiliza algunas enzimas como elastasa, colagenasas y lipasas para generar una inflamación crónica de la submucosa, facilitando su propagación a través del ostium y foramen nasal para comprometer posteriormente los tejidos blandos faciales y senos paranasales^{1,4,5}.

Nuestro paciente presentó un cuadro clásico de entomofotoromicosis donde al inicio predominaron los síntomas respiratorios altos como la rinorrea, sensación de cuerpo extraño y obstrucción nasal con posterior aparición de cambios estéticos asociados a la infiltración difusa, induración no dolorosa de la piel y finalmente aumento de volumen y deformidad de las estructuras faciales, siendo este el principal motivo de consulta^{4,6}. En nuestro caso, el paciente a pesar de consultar en repetidas ocasiones, se hizo un diagnóstico tardío lo que favoreció la progresión de la deformidad facial. Dicha demora en el diagnóstico a pesar de unas características semiológicas típicas de la enfermedad puede ser explicado por la baja familiaridad que tiene el personal de salud con esta infección, ya que es una enfermedad infrecuente en nuestro medio.

Aunque el diagnóstico es clínico y se sospecha con los hallazgos al examen físico, los estudios histológicos y microbiológicos son la prueba de oro para confirmar el diagnóstico⁴. En las muestras microbiológicas de los tejidos afectados se observan hifas aseptadas transparentes, anchas de 4-10 μm , en forma de cinta en los estudios en directos con hidróxido de potasio (KOH) y azul de lactofenol, aumentando su sensibilidad si se realiza la

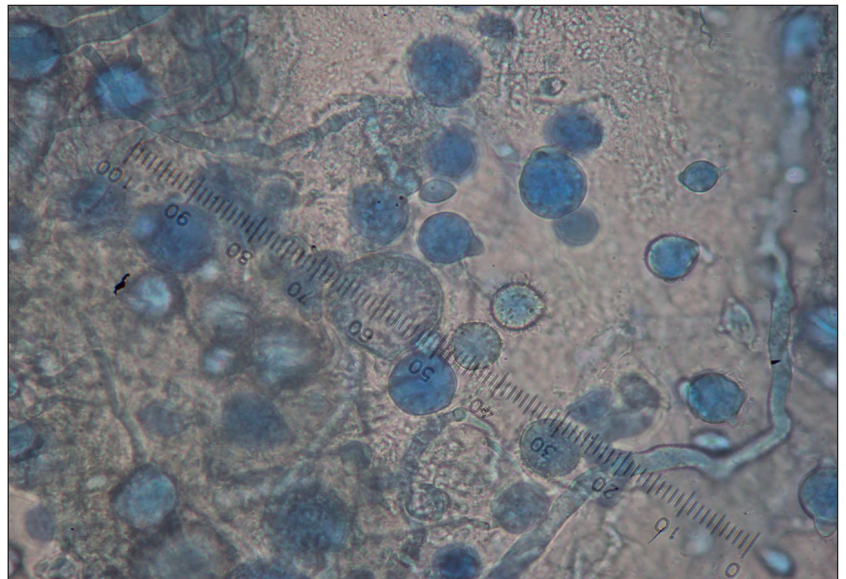


Figura 4. Colonia de *Conidiobolus coronatus* con tinción azul de lactofenol.

preparación en húmedo con colorante bajo microscopia fluorescente⁹.

Los cultivos son positivos en el 50% de los casos que puede variar dado la susceptibilidad que tiene este microorganismo al momento de manipular la muestra^{2,3}. Para favorecer su crecimiento se pueden usar medios de cultivos como agar papa dextrosa o agar harina de maíz, sin embargo, el medio de cultivo más utilizado es el agar Sabouraud dextrosa con cloranfenicol. En este medio de cultivo se requiere una temperatura de incubación entre 25-37°C por un periodo entre tres y cuatro días para obtener el crecimiento de una colonia de color crema compuesta por conidias esféricas que bajo el microscopio se aprecian como vellosas⁵. Además, se observan microconidióforos radiados que simulan vellosidades. Una de las características más importantes es la propulsión de las conidias².

Como en el caso presentado, la histopatología puede ser una de las herramientas diagnósticas más importantes encontrando una reacción inflamatoria con un granuloma supurativo con predominio de linfocitos, histiocitos, células gigantes multinucleadas y eosinófilos en ausencia de angioinvasión. La presencia de hifas envueltas en material eosinofílico conocido como fenómeno de Splendore-Hoeppli es el hallazgo más característico, aunque no patognomónico, ya que también puede observarse en otras infecciones como esporotricosis o esquistosomiasis^{2,5,7}.

En caso de tener un alto índice de sospecha y no tener identificación en los medios de cultivos; en los últimos años se han utilizado pruebas de biología molecular para la

identificación del género y la especie. Diferentes técnicas han sido usadas probando sondas de ADN con blanco en la subunidad 18S, sin embargo, su limitación es que estas técnicas no han sido estandarizadas². A pesar que las pruebas serológicas no son ampliamente utilizadas, Kaufmann y cols. reportan un test de inmunodifusión 100% sensible y específico para detección de *Basidiobolus* y *Conidiobolus*¹⁰.

En cuanto a la terapia antifúngica, no hay consenso sobre las mejores opciones de tratamiento⁵. Previamente, se utilizaban medicamentos como terbinafina, cotrimoxazol, anfotericina B o ketoconazol; sin embargo, actualmente fluconazol o itraconazol son las terapias de mayor uso^{3,4,9,11}.

En el caso presentado se decidió el inicio de tratamiento con anfotericina B durante dos semanas con buena evolución y posteriormente con itraconazol en forma ambulatoria; sin embargo, el paciente no regresó a control a nuestro hospital por lo que no pudimos corroborar su

evolución con el tratamiento instaurado o si tuvo recaída de su enfermedad infecciosa.

Conclusión

La conidiobolomicosis es una micosis subcutánea causada por hongos del género *Conidiobolus*. Generalmente causa una infección crónica y localizada que compromete la piel y los tejidos subcutáneos rinofaciales; generando grandes deformidades estéticas en personas sin inmunodeficiencia conocida. A la fecha no se tiene certeza de la actividad antifúngica contra conidiobolomicosis, y además requiere tratamiento antifúngico prolongado para evitar recaídas de la enfermedad.

El reconocimiento rápido de la existencia de esta enfermedad, basado en factores de riesgo y características clínicas conducirá a un diagnóstico temprano y certero de la condición, reduciendo la morbilidad de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

- 1.- Shaikh N, Hussain K A, Petraitiene R, Schuetz A N, Walsh T J. Entomophthoromycosis: a neglected tropical mycosis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 688-94. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.04.005>.
- 2.- El-Shabrawi M H F, Armaout H, Madkour L, Kamal N M. Entomophthoromycosis: a challenging emerging disease. *Mycoses* 2014; 57 Suppl 3: 132-7. <https://doi.org/10.1111/myc.12248>.
- 3.- Gugnani H C. Entomophthoromycosis due to *Conidiobolus*. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 391-6. <https://doi.org/10.1007/BF00158574>.
- 4.- Ribes J A, Vanover-Sams C L, Baker D J. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 236-301. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.2.236>.
- 5.- Sigera L S M, Janappriya G H D C, Lakshan M T D, Pitigalage N J, Jayasekera P I, Dayasena R P, et al. Rhinofacial conidiobolomycosis: A case series and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2021;100(5 suppl):835S-841S. <https://doi.org/10.1177/0145561319892475>.
- 6.- Arora P, Sardana K, Madan A, Khurana N. An Old Woman with a Lump. *Indian J Dermatol* 2016; 61: 697-9. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.193705>.
- 7.- Thomas MM, Bai SM, Jayaprakash C, Jose P, Ebenezer R. Rhinofacial conidiobolomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 296-9. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.26728>.
- 8.- Chowdhary A, Randhawa H S, Khan Z U, Ahmad S, Khanna G, Gupta R, et al. Rhinofacial conidiobolomycosis due to *Conidiobolus coronatus*. A case report and an overview of the disease in India. *Med Mycol* 2010; 48: 870-9. <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.486010>.
- 9.- Sherchan R, Zahra F. Entomophthoromycosis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570629/>. Fecha de acceso: 11 de septiembre de 2022.
- 10.- Kaufman L, Mendoza L, Standard P G. Immunodiffusion test for serodiagnosing subcutaneous zygomycosis. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1887-90. <https://doi.org/10.1128/jcm.28.9.1887-1890.1990>.
- 11.- Vilela R, Mendoza L. Human pathogenic Entomophthorales. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31: e00014-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00014-18>.