

Onicomiosis por *Aspergillus* sp. Estudio de nueve casos y revisión de la literatura

Onychomycosis caused by *Aspergillus* sp. Report of nine cases and review of the literature

CARLOS ATOCHE DIEGUEZ*, LORENA LAMMOGLIA**, ROBERTO ARENAS***

*Centro Dermatológico de Yucatán "Dr. Fernando Latapi".

**Residente. Departamento de Dermatología.

***Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, D. F.

RESUMEN

LAS ONICOMICOSIS POR MOHOS NO DERMATOFITOS SON INFRECIENTES, ENTRE ELLOS SE ENCUENTRA EL GÉNERO *ASPERGILLUS*. ESTUDIAMOS NUEVE CASOS CON ONICOMICOSIS POR *ASPERGILLUS* EN DOS CENTROS DERMATOLÓGICOS: UNO EN LA CIUDAD DE MÉXICO Y OTRO EN MÉRIDA, YUCATÁN. TODOS EN MUJERES MESTIZAS, CON RANGO DE EDAD DE 13 A 79 AÑOS, SIENDO MÁS FRECUENTE EN LA CUARTA DÉCADA DE LA VIDA. PREDOMINÓ LA HIPERQUERATOSIS SUBUNGUEAL EN SEIS PACIENTES Y ONICOLISIS EN CINCO. LA EVOLUCIÓN VARIÓ DE TRES SEMANAS A 21 AÑOS. EL EXAMEN DIRECTO FUE POSITIVO EN LOS NUEVE CASOS, EN DOS DE LOS CUALES SE OBSERVARON CABEZAS ASPERGILARES Y EN LOS OTROS FILAMENTOS Y/O ESPORAS; EN EL CULTIVO SE AISLÓ *A. TERREUS* EN TRES CASOS, *A. NIGER* EN DOS, *A. FLAVUS* EN DOS, *A. VERSICOLOR* EN UNO Y *ASPERGILLUS* SP., EN DOS CASOS; EN UNO DE LOS CASOS *A. NIGER* ESTUVO COMBINADO CON *A. TERREUS*. SÓLO CON TRATAMIENTO SE SIGUIERON CUATRO CASOS, EN UNO HUBO RESPUESTA A ITRACONAZOL, EN OTRO A BIFONAZOL-UREA, EN UNO MÁS A LA TERAPIA COMBINADA DE ESTOS DOS Y EN UNO A LA REMOCIÓN QUIRÚRGICA.

PALABRAS CLAVE: ONICOMICOSIS, MOHOS, *ASPERGILLUS*, HONGOS NO DERMATOFITOS

ABSTRACT

ONYCHOMYCOSIS IS FREQUENTLY CAUSED BY DERMATOPHYTE BUT SOME NON-DERMATOPHYTIC MOULDS LIKE *ASPERGILLUS* SP., CAN ALSO BE INVOLVED. WE REPORT NINE CASES OF ONYCHOMYCOSIS DUE TO *ASPERGILLUS* SPECIES DIAGNOSED IN TWO DIFFERENT DERMATOLOGIC CENTERS IN MEXICO CITY AND IN MÉRIDA, YUCATÁN. ALL PATIENTS WERE FEMALES WITH AN AGE RANGED FROM 13 TO 79 YEARS OLD, WITH HIGHER INCIDENCE IN THE FOURTH DECADE OF LIFE. THE CLINICAL FEATURES WERE SUBUNGUEAL KERATOSIS IN SIX PATIENTS AND ONYCHOLYSIS IN FIVE. HISTORY RANGED FROM THREE WEEKS TO 21 YEARS. THE KOH WAS POSITIVE IN NINE PATIENTS, WITH ASPERGILLAR HEADS OBSERVED IN TWO CASES AND IN THE OTHER CASES HYPHAE AND/OR SPORES. THE ISOLATED AGENTS WERE *A. TERREUS* IN THREE CASES, *A. FLAVUS* IN TWO CASES, *A. NIGER* IN TWO CASES, *A. VERSICOLOR* IN ONE CASE AND *ASPERGILLUS* SP. IN TWO MORE CASES; ONE OF THEM HAD TWO ISOLATED AGENTS: *A. TERREUS* AND *A. NIGER*. TREATMENT AND FOLLOW-UP WAS COMPLETED IN FOUR PATIENTS, ONE OF THEM RESPONDED TO ORAL ITRACONAZOL, ONE TO TOPICAL BIFONAZOLE-UREA, ANOTHER TO THE COMBINATION OF BOTH AND ONE MORE TO SURGICAL NAIL AVULSION.

KEYWORDS: ONYCHOMYCOSIS, MOULDS, *ASPERGILLUS*, NON-DERMATOPHYTIC FUNGI

Introducción

Las onicomiosis son micosis ungueales causadas por dermatofitos, levaduras y mohos no dermatofitos. Estos últimos hongos filamentosos son contaminantes frecuentes en los laboratorios, pero son agentes causales infrecuentes de onicomiosis. Se encuentran en la naturaleza como saprófitos del suelo y de materia orgánica. De acuerdo con la literatu-

ra, la prevalencia de onicomiosis por mohos no dermatofitos es muy variable, lo cual depende de la distribución geográfica del hongo, las diferencias en los criterios diagnósticos y los métodos de diagnóstico utilizados.

El objetivo de este trabajo es revisar una serie de casos de onicomiosis por mohos del género *Aspergillus* estudiados en el Centro Dermatológico de Yucatán y en la Sección de

CUADRO 1.

Pacientes con onicomiosis por *Aspergillus* sp.

| No. | Sexo | Edad | Forma clínica | Tiempo de evolución | Agente aislado | Tratamiento |
|-----|------|------|---------------------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 1 | F | 54 | Melanoniquia | 2 años | <i>A. terreus</i> | Se desconoce |
| 2 | F | 51 | Subungueal distal | Desconoce | <i>A. terreus</i> y <i>A. niger</i> | Se desconoce |
| 3 | F | 22 | Subungueal distal | 6 meses | <i>A. versicolor</i> | Quirúrgico y tópico |
| 4 | F | 40 | Subungueal distal | 1 año | <i>A. niger</i> | Se desconoce |
| 5 | F | 45 | Subungueal distal y lateral | 21 años | <i>A. terreus</i> | Bifonazol-urea e itraconoazol |
| 6 | F | 79 | Subungueal distal | Desconoce | <i>Aspergillus</i> sp | Se desconoce |
| 7 | F | 48 | Subungueal distal | 2 años | <i>A. flavus</i> | Itraconazol |
| 8 | F | 13 | Subungueal distal y leuconiquia | 1 año | <i>Aspergillus</i> sp | Bifonazol-urea |
| 9 | F | 65 | Perionixis y leuconiquia | 3 semanas | <i>A. flavus</i> | Se desconoce |

Micología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de la Ciudad de México del año 2003 al 2007. Las características de los pacientes se resumen en el cuadro 1.

Caso 1

Mujer de 54 años, mestiza, inmunocompetente, dedicada al hogar, con dermatosis localizada en la uña del primer dedo del pie izquierdo, constituida por una banda de onicolisis y melanoniquia que afecta la parte media de la lámina ungueal aproximadamente de 8 mm de diámetro y que se extiende desde el borde libre hasta el borde de la lúnula. Tiene dos años de evolución. En el examen directo con KOH se observaron filamentos gruesos y deformados y en el cultivo repetido *A. terreus* (figura 1).

Caso 2

Mujer de 51 años de edad, mestiza, inmunocompetente, dedicada al hogar, que presenta una dermatosis localizada en los primeros ortejos de ambos pies, constituida por hiperqueratosis subungueal distal, además de leuconiquia punteada en todas las uñas. En examen directo se observaron filamentos, cabezas aspergiliares y en el cultivo *A. terreus* y *A. niger* (figura 2).

Caso 3

Mujer de 22 años de edad, mestiza, inmunocompetente, con dermatosis localizada en la uña del primer ortejo derecho constituida por onicolisis e hiperqueratosis subungueal, iniciada en el segundo mes de gestación, con una evolución de seis meses. En el examen directo con KOH se observa la presencia de una cabeza aspergilar y algunas esporas (figura 2).



Figura 1. Caso 1. Onicolisis con xantoniquia y melanoniquia

ra 2). En el cultivo se aisló *A. versicolor*. Después del parto en su clínica de atención médica no dermatológica, se practicó remoción quirúrgica de la zona afectada de la uña y se administró un antimicótico local, con lo que se logró la curación (figura 2).

Caso 4

Mujer de 40 años de edad, mestiza, inmunocompetente, dedicada al hogar. Presenta dermatosis localizada en la primera uña del pie izquierdo constituida por hiperqueratosis subungueal distal de un año de evolución. En el examen directo con KOH hay presencia de filamentos gruesos y grandes esporas especuladas oscuras. En el cultivo se encontró *A. niger*.

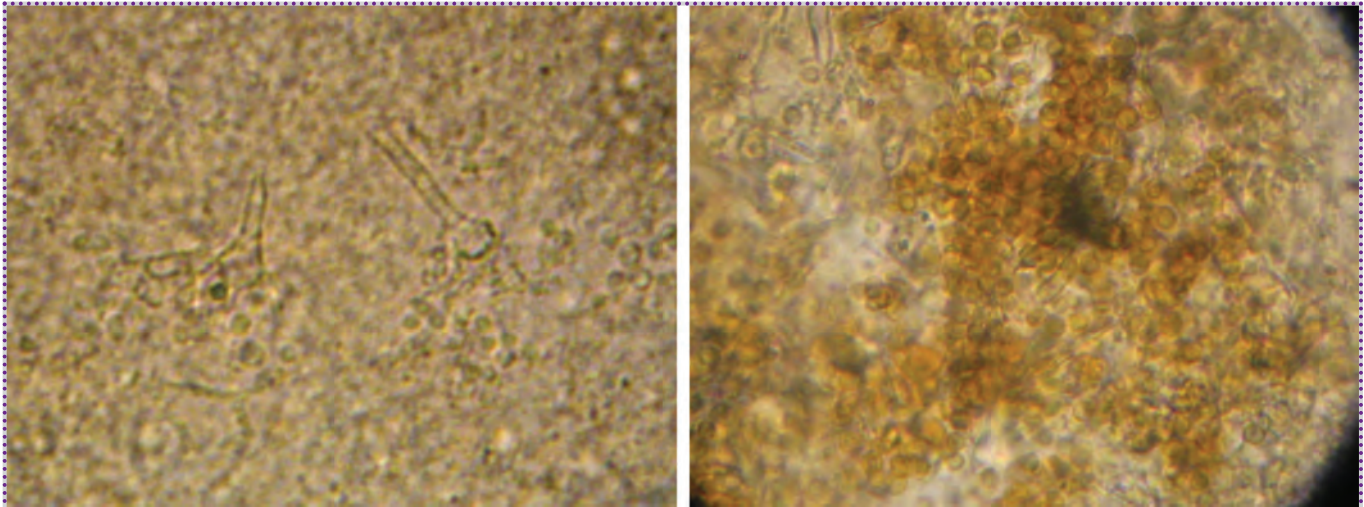


Figura 2. Casos 2 y 3. Se observan cabezas aspergílicas y esporas pigmentadas

Caso 5

Mujer de 45 años de edad, receptora de trasplante renal 10 años antes y en tratamiento con ciclosporina A, 100 mg, azatioprina 50 mg y prednisona 5 mg. Presenta dermatosis localizada en los dos primeros orjeos de ambos pies, constituida por onicolisis distal y lateral que afecta casi 50% de la uña, se acompaña de xantoniquia y despulimiento de la lámina ungueal. Tiene 21 años de evolución y antes del trasplante se le había practicado matricectomía por onicocriptosis. En el examen directo con KOH se observa la presencia de filamentos hialinos ligeramente irregulares y los cultivos en medio de Sabouraud mostraron un rápido crecimiento de colonias de *A. terreus*, en el estudio microscópico se observa abundancia de cabezas aspergílicas y esporas catenuladas. Se le practicó un *e-test* que mostró sensibilidad a ketoconazol e itraconazol y resistencia a fluconazol. Con tratamiento con biconazol-urea e itraconazol mostró mejoría un mes después y la resolución progresiva del proceso; sin embargo, actualmente persisten manifestaciones clínicas.

Caso 6

Mujer de 79 años, mestiza, dedicada al hogar, con antecedente de alopecia areata y depresión, ambos padecimientos en tratamiento. Presenta dermatosis localizada en la primera uña del pie izquierdo constituida por hiperqueratosis subungueal y onicolisis distal de 15 años de evolución. En el examen directo con KOH se observaron filamentos gruesos y esporas; en el cultivo se encontró *Aspergillus* sp. Se desconoce la evolución.

Caso 7

Mujer de 48 años, mestiza, dedicada al hogar, con antecedente de diabetes mellitus tipo II controlada con glibenclámid y metformina. Presenta dermatosis localizada en la primera uña del pie derecho constituida por hiperqueratosis subungueal y despulimiento de la lámina ungueal de dos años de evolución. En el examen directo con KOH se observaron filamentos; en el cultivo, *Aspergillus flavus*. Se inició tratamiento con itraconazol con mejoría a los dos meses hasta la resolución del cuadro.

Caso 8

Niña de 13 años, mestiza, estudiante, inmunocompetente. Presenta una dermatosis localizada en las uñas del primer y quinto dedos del pie derecho caracterizada por hiperqueratosis subungueal, leuconiquia y onicolisis, de un año de evolución. En el examen directo con KOH se observaron filamentos y esporas; en el cultivo *Aspergillus* sp. Recibió tratamiento con urea y biconazol con resolución completa del cuadro.

Caso 9

Mujer de 65 años de edad, mestiza, dedicada al hogar. Presenta dermatosis localizada en la quinta uña de la mano izquierda caracterizada por leuconiquia, despulimiento de la uña y perionixis con dolor cuando se presiona, de tres semanas de evolución. Cuatro años antes presentó onicomiosis por *Candida* que fue difícil de curar. Actualmente está en tratamiento con diclofenaco y omeprazol por artritis. En

el KOH se encontraron filamentos y esporas y en el cultivo, *A. flavus* (figuras 3 y 4).

Discusión

Las onicomicosis causadas por dermatofitos son las más frecuentes y *Trichophyton rubrum* es la causa principal, sin embargo, algunos estudios reportan levaduras y mohos como agentes responsables.

La prevalencia de onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos varía en la literatura.^{1,2} En 2000, Tosti *et al.* reportaron una prevalencia de 13.7%.³ En estudios recientes los resultados oscilan entre 4% y 13%.¹⁻⁶ Según estos estudios, los principales mohos relacionados con onicomicosis son *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium sp.*, *Aspergillus sp.*, *Acremonium sp.* y *Alternaria sp.*^{1,4-7}

Los hongos del género *Aspergillus* son cosmopolitas, oportunistas y viven como saprófitos en el suelo y en la materia orgánica.^{7,8} El género comprende aproximadamente 180 especies, de éstas, 34 se han asociado con enfermedad humana.⁹ Son numerosas las especies que causan onicomicosis (cuadro 2); sin embargo, 95% de las infecciones son causadas por *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus*, *A. versicolor*, *A. sydowii* y *A. tamari*.^{3, 6,10-14}

Las infecciones por mohos no dermatofitos se presentan con mayor frecuencia en personas mayores de 30 años de edad, aunque se han documentado algunos casos en niños.^{10,11,13,14} Existe controversia en cuanto el predominio de sexo, en algunos estudios se presenta en mujeres hasta en 75%, en otros el predominio es en hombres.^{3,5,12,15} En cuanto a la localización, predomina en uñas de los pies, principalmente en el primer dedo. La forma de presentación clínica

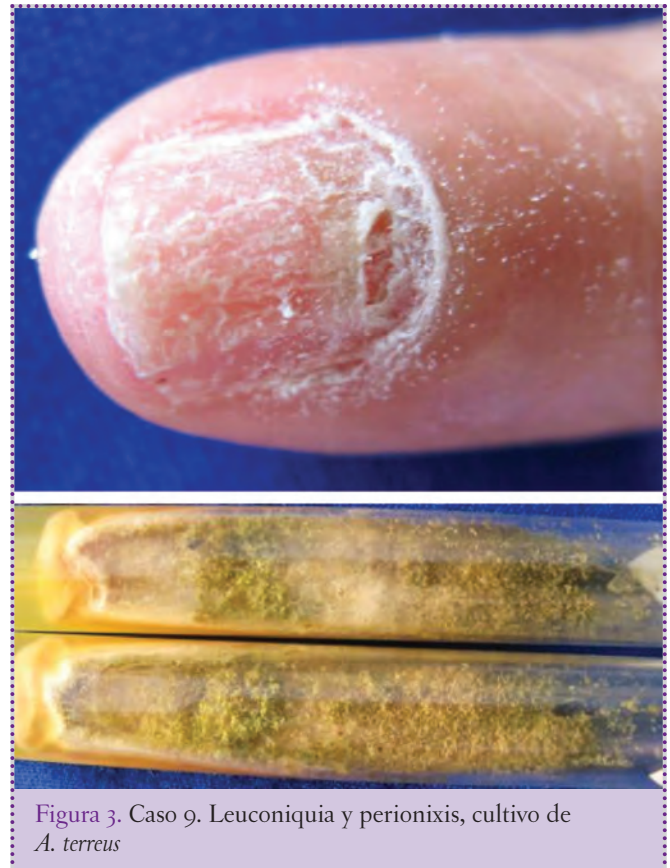


Figura 3. Caso 9. Leuconiquia y perionixis, cultivo de *A. terreus*

puede ser onicomicosis subungueal distal y, cuando es crónica, distrófica total,⁸ también se ha informado la forma subungueal proximal^{3,15,16} y blanca superficial.^{16,17} En un estudio realizado por Tosti *et al.*, 38 de 50 pacientes presentaron, además de la afección ungueal, inflamación severa del pliegue ungueal proximal.³ En nuestra serie, todos los

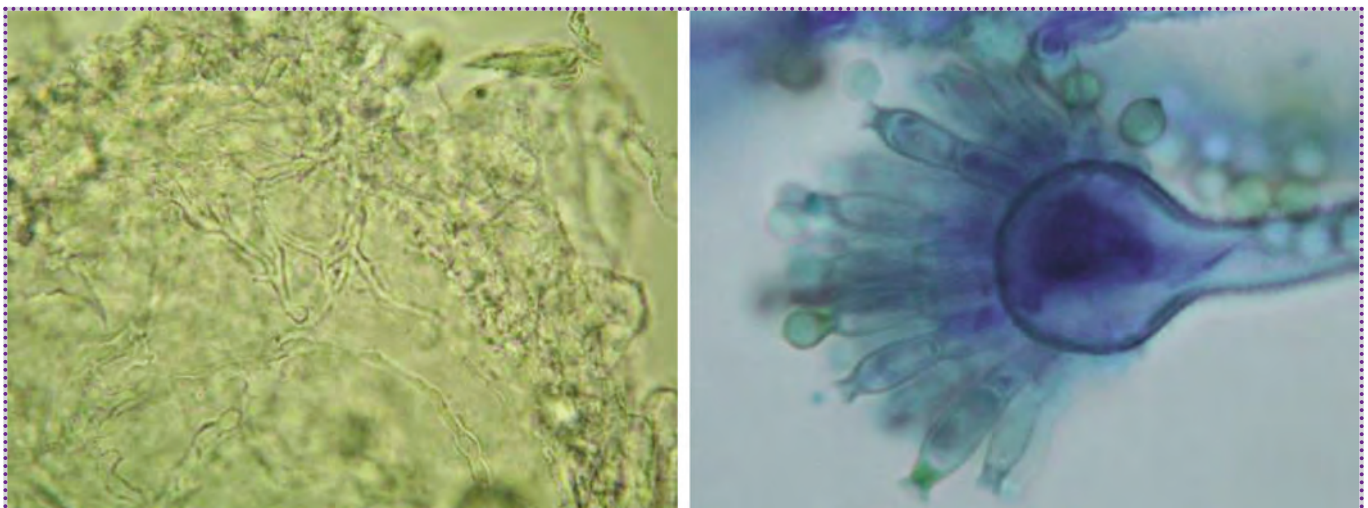


Figura 4. Caso 9. KOH de raspado ungueal y examen microscópico de *A. flavus*

CUADRO 2.

Especies del género *Aspergillus* causantes de onicomiosis

| | | |
|----------------------------|----------------------|------------------------|
| <i>A. fumigatus</i> | <i>A. glaucus</i> | <i>A. flavus</i> |
| <i>A. niger</i> | <i>A. nidulans</i> | <i>A. terreus</i> |
| <i>A. versicolor</i> | <i>A. restrictus</i> | <i>A. sclerotiorum</i> |
| <i>A. sydowii</i> | <i>A. candidus</i> | <i>A. bollandicus</i> |
| <i>A. clavatus-nanicus</i> | | |

pacientes fueron del sexo femenino, seis eran mayores de 30 años, una de 13 años de edad y una de 22. En estos casos, salvo uno, se presentó en uñas de los pies y la manifestación clínica más frecuente fue hiperqueratosis subungueal distal, seguida de onicolisis y en menor proporción cambios de color como xantoniquia, leuconiquia o melanoniquia.

Los factores predisponentes que se han asociado con onicomiosis son: inmunocompromiso, trauma del pie o afección ungueal previa, climas tropicales y subtropicales. En estudios recientes se ha señalado ausencia de estos factores y se propone que sean coincidentes más que predisponentes.^{3,5,15,16} En nuestra serie sólo una de las pacientes tenía el antecedente de inmunocompromiso, no había evidencia de trauma previo y sólo en un caso existía evidencia de infección previa por *Candida* sp.

La historia del paciente puede ayudar al diagnóstico: piel sin lesiones, falta de respuesta a tratamientos antimicóticos convencionales y la presencia de inflamación periungueal intensa que es poco frecuente en dermatofitos.^{3,5}

El aislamiento de un mohos no dermatofítico en una uña infectada no prueba que sea la causa. En 1976 English MP sugirió que 5 de 20 inóculos debían ser positivos para confirmar onicomiosis por estos mohos.¹⁸ En el 2001 Gupta *et al.* describieron que lo que propuso English MP causaba muchos falsos positivos y sugieren 11 de 15 inóculos.¹⁹ Estas técnicas son elaboradas por lo que ahora se sugiere repetir el cultivo. Las claves para el diagnóstico serían: 1) el crecimiento rápido en los medios de cultivo ya que los mohos crecen con mayor velocidad que los dermatofitos; 2) aislamiento del mismo microorganismo en varias muestras; y 3) aislamiento de un único microorganismo.³ En nuestra serie se realizó correlación clínica con un examen directo positivo, en ocasiones con la presencia de esporas y cabezas aspergilaras y aislamiento del microorganismo en el cultivo. En nuestros casos observamos: *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y un caso mixto por dos especies de *Aspergillus*.

El tratamiento de la onicomiosis por mohos es difícil ya que los microorganismos causales suelen ser resistentes a diferentes tratamientos antimicóticos. La griseofulvina sólo tiene actividad contra dermatofitos, el ketoconazol e itraconazol tienen actividad moderada *in vitro*. En un estudio de 36 pacientes con onicomiosis por mohos solos o asociados a dermatofitos se encontró respuesta al tratamiento con itraconazol hasta en 88%.²⁰ La terbinafina ha sido superior al itraconazol *in vitro* contra *Scytalidium*, *Scopulariopsis*, *Aspergillus* y *Acremonium*, sin embargo, *in vivo* la respuesta es variable.^{21,22} Debido a la baja frecuencia de onicomiosis por estos mohos es difícil determinar el tratamiento idóneo. En cuanto al género *Aspergillus*, existen diversos reportes aislados de casos y rara vez series importantes. En un estudio reciente³ se comunicaron cinco pacientes con infección por *Aspergillus*, de éstos, uno recibió itraconazol en pulsos, dos terbinafina, un paciente ciclopirox laca y otro más avulsión de la uña mas terbinafina oral; todos los pacientes se curaron. Takahata *et al.* informaron dos casos de onicomiosis por *Aspergillus sydowii*, ambos casos fueron resistentes a tratamiento oral y tópico, se observó cura tras la avulsión ungueal.²³ En un estudio realizado por Torres-Rodríguez *et al.* en 12 pacientes con *Aspergillus versicolor* sólo dos cepas fueron resistentes *in vitro* al itraconazol y todas fueron sensibles a la terbinafina.^{15,24} Es frecuente que el género *Aspergillus* tenga mejor respuesta a tratamientos tanto sistémicos (itraconazol y terbinafina) como tópicos que otros mohos no dermatofitos, sin embargo, por lo pequeño de la muestra de estudios previos,^{2,15,24} por ahora es difícil determinar la mejor opción de tratamiento.

Cada vez hay más evidencia de otras causas de onicomiosis que no sean dermatofitos. Se desconoce si la frecuencia de estas infecciones ha aumentado o si es que éstas se reconocen mejor. *Aspergillus* es una causa frecuente de esta entidad. Es importante considerar a estos organismos en los algoritmos de onicomiosis, mejorar los métodos de diagnóstico y reevaluar la respuesta al tratamiento con diferentes agentes antimicóticos.

REFERENCIAS

1. Kemna ME, Elewski BE, "A US epidemiologic survey of superficial fungal diseases", *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 539-542.
2. Tosti A, Piraccini BM, "Proximal subungual onychomycosis due to *Aspergillus niger*: report of two cases", *Br J Dermatol* 1998; 139: 156-157.
3. Tosti AB, Piraccini M, Lorenzi S, "Onychomycosis caused by non-dermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases", *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 217-224.
4. El Sayed F, Ammoury A, Haybe RF, Dhaybi R, "Onychomycosis in Lebanon: a mycological survey of 772 patients", *Mycoses* 2006; 49: 216-219.

5. Hilmioglu-Polat S, Metin DY, Inci R, Dereli T, Kilinc I, Tumbay E, "Non-dermatophytic molds as agents of onychomycosis in Izmir, Turkey-a prospective study", *Mycopathologia* 2005; 160: 125-128.
6. Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A, "New fungal nail infections", *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 142-145.
7. Arenas R, *Micología médica ilustrada*, 2ª ed., McGraw Hill, México, 2003, 227-233.
8. Bonifaz A, *Micología médica básica*, 2ª ed., Méndez Editor, México, 2005, 361-373.
9. Barnes PD, Marr KA, "Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment", *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 545-561.
10. Bonifaz A, Cruz-Aguilar P, Ponce RM, "Onychomycosis by molds. Report of 78 cases", *Eur J Dermatol* 2007; 17: 70-72.
11. Gianni C, Romano C, "Clinical and histological aspects of toenail onychomycosis caused by *Aspergillus* spp.: 34 cases treated with weekly intermittent terbinafine", *Dermatology* 2004; 209: 104-110.
12. Gupta AK, Ryder JE, Baran R, Summerbell RC, "Non-dermatophyte onychomycosis", *Dermatol Clin* 2003; 21: 257-268.
13. Romano C, Papini M, Ghilardi A, Gianni C, "Onychomycosis in children: a survey of 46 cases", *Mycoses* 2005; 48: 430-437.
14. Summerbell RC, Kane J, Krajden S, "Onychomycosis, *tinea pedis* and *tinea manuum* caused by non-dermatophytic filamentous fungi", *Mycoses* 1989; 32: 609-619.
15. Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Siddat M, López-Jodra O, Jimenez T, "*Aspergillus versicolor* as cause of onychomycosis: report of 12 cases and susceptibility testing to antifungal drugs", *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 25-31.
16. Baran R, Hay R, Perrin C, "Superficial white onychomycosis revisited", *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 569-571.
17. Piraccini BM, Tosti A, "White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients". *Arch Dermatol* 2004; 140: 696-701.
18. English MP, "Nails and fungi", *Br J Dermatol* 1976; 94: 697-701.
19. Gupta AK, Cooper EA, MacDonald P, Summerbell RC, "Utility of inoculum counting (Walshe and English criteria) in clinical diagnosis of onychomycosis caused by nondermatophytic filamentous fungi", *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2115-2121.
20. Zaias N, Glick B, Rebell G, "Diagnosing and treating onychomycosis", *J Fam Pract* 1996; 42: 513-518.
21. Nolting S, Brautigam M, Weidinger G, "Terbinafine in onychomycosis with involvement by non-dermatophytic fungi", *Br J Dermatol* 1994; 130 (suppl 43): 16-21.
22. Elewski BE, "Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management", *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 415-429.
23. Takahata Y, Hiruma M, Sugita T, Muto M, "A case of onychomycosis due to *Aspergillus sydowii* diagnosed using DNA sequence analysis", *Mycoses* 2008; 51: 170-173.
24. Torres-Rodríguez JM, Balaguer-Meler J, Martínez AT, Ntonell-Reixach J, "Onychomycosis due to a fungus of the *Aspergillus versicolor* group", *Mycoses* 1988; 31: 579-583.

Fe de erratas

En el artículo "Pénfigo seborreico" publicado en el volumen 6, número 2, abril-junio de 2008, de la revista *Dermatología Médica y Quirúrgica*, la autora Diana Elizabeth Medina Castillo comunica las siguientes omisiones de su parte:

1. En el cuadro uno, página 94, en el paciente 3, donde dice "15 años de edad", debe decir "14 años".
2. En ese mismo paciente, donde dice placas "eritemato escamosas infiltradas" debe decir "placas eritemato-vesiculosas y escamosas".
3. En la fotografía uno de la página 95 se omitió la siguiente leyenda: "Cortesía de la doctora Lourdes Alonzo".