

Trichophyton indotineae: un nuevo reto en dermatología

Trichophyton indotineae: a new challenge in dermatology

Eduardo García Salazar,¹ Erick Martínez Herrera,² Gustavo Acosta Altamirano,¹ Roberto Arenas³ y María Guadalupe Frías de León¹

¹ Unidad de Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

² Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional

³ Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

RESUMEN

En India, en 2018 se aisló *Trichophyton indotineae* a partir de una serie de casos severos de *tinea corporis* y/o *tinea cruris*, las lesiones cutáneas son extensas, altamente inflamatorias, en ocasiones pruriginosas y el curso suele ser crónico recidivante. Se pensaba que el hongo antropofílico era endémico de la India, y que los casos informados en otros países eran importados de dicho país; sin embargo, actualmente existen reportes de casos autóctonos en diferentes países, como Alemania. El surgimiento de *T. indotineae* ha producido preocupación en el área clínica dermatológica debido a que, si bien no es un patógeno letal, se transmite fácilmente de persona a persona y suele ser muy resistente a la terbinafina, uno de los antifúngicos de primera línea en el tratamiento de las dermatofitosis. Además, dado que se encuentra relacionado filogenéticamente con *T. interdigitale* y *T. mentagrophytes*, su identificación a través de métodos fenotípicos convencionales es imposible, por lo que se requieren métodos moleculares. Por lo anteriormente expuesto, los dermatólogos deben estar alerta ante la presencia de *T. indotineae* para conocer su transmisión local, con la finalidad de proporcionar el manejo terapéutico más adecuado a los pacientes, así como para ir dilucidando más la epidemiología de este hongo emergente.

PALABRAS CLAVE: *Trichophyton interdigitale*, resistencia antifúngica, piel lampiña, terbinafina.

ABSTRACT

In India, in 2018, *Trichophyton indotineae* was isolated from a series of severe cases of *tinea corporis* and/or *tinea cruris* (skin lesions were extensive, highly inflammatory, sometimes pruritic and with a chronic relapsing course). It was thought that this anthropophilic fungus was endemic to India, and that the cases reported in other countries were imported from Asia; however, there are currently reports of autochthonous cases in different countries such as Germany. *T. indotineae* has emerged causing concern in the dermatological clinical area, since, although it is not a lethal pathogen, it is easily transmitted from person to person and is usually highly resistant to terbinafine, one of the first-line antifungal treatments of dermatophytosis. Furthermore, since it is phylogenetically related to *T. interdigitale* and *T. mentagrophytes*, its identification by conventional phenotypic methods is impossible, therefore molecular methods are required. Dermatologists must be attentive to the presence of *T. indotineae* to know its local transmission, in order to provide the most appropriate therapeutic management to patients, as well as to further elucidate the epidemiology of this emerging fungus.

KEYWORDS: *Trichophyton interdigitale*, antifungal resistance, glabrous skin, terbinafine.

Introducción

En los últimos años el panorama de la micología se ha modificado de manera constante en el ámbito clínico. Entre los cambios registrados podemos mencionar el surgimiento de nuevos factores de riesgo para micosis infrecuentes, debido al abatimiento del sistema inmunológico por el tratamiento de nuevas enfermedades como

COVID-19, o diversos padecimientos, como el cáncer.¹ Desafortunadamente, en respuesta al aumento de enfermedades que predisponen a infecciones fúngicas, se ha hecho un uso excesivo de profilaxis con antifúngicos, lo que ha conllevado a la aparición de resistencia o de nuevos patógenos fúngicos resistentes.¹ De la misma manera, las alteraciones en el medio ambiente, como el uso de pes-

CORRESPONDENCIA

Dra. María Guadalupe Frías de León ■ magpefrías@gmail.com ■ Teléfono: 55 5972 9800, ext. 1256
Carretera Federal México-Puebla km 34.5, C.P. 56530, Ixtapaluca, Estado de México

ticidas triazólicos en la producción agrícola, ha ejercido una presión selectiva para la aparición de aislados con mayor resistencia a los azoles.²

Entre todos los nuevos patógenos llama la atención el surgimiento, en la región norte de la India, de un hongo dermatofito llamado *Trichophyton indotineae* que provocó brotes de infección recalcitrante, y que sin lugar a dudas viene a presentar un nuevo reto en la práctica dermatológica.³

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión sobre los aspectos micológicos, clínicos y epidemiológicos que se conocen sobre *T. indotineae* a casi cinco años de su primer aislamiento.

El surgimiento de una nueva especie: *T. indotineae*

Entre las micosis superficiales destacan por su frecuencia las dermatofitosis, o tiñas, ya que se estima que afectan al menos a una quinta parte de la población mundial y se presentan principalmente en zonas de clima cálido y húmedo.⁴ Las dermatofitosis son causadas por múltiples especies de hongos filamentosos, queratinofílicos y, por tanto, afectan los tejidos queratinizados (piel y anexos) del ser humano y algunos animales. Estas micosis se clasifican de acuerdo con la región anatómica afectada. Los agentes etiológicos de las tiñas se clasifican en tres géneros: *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. Dentro del género *Trichophyton*, las especies *rubrum*, *mentagrophytes* e *interdigitale* son agentes frecuentes de infecciones como *tinea corporis*, *tinea capitis*, *tinea manuum*, *tinea pedis*, *tinea cruris* y *tinea unguium*, las cuales comúnmente se resuelven con antifúngicos como la terbinafina.⁴ Sin embargo, en 2018, en Delhi, India, se reportó una serie de 20 casos de pacientes con lesiones graves de *tinea corporis* y *tinea cruris* provocados por dermatofitos morfológica y genéticamente parecidos a *T. interdigitale*, pero mostraban alta resistencia a la terbinafina, uno de los antifúngicos que constituye el tratamiento de primera línea.³ Es importante destacar que *T. interdigitale* es una especie antropofílica que se aísla con frecuencia de casos de *tinea unguium* y *tinea pedis* en todo el mundo, y que en los últimos 20 años han sido tratados exitosamente con terbinafina o itraconazol.⁴ Debido a las diferencias que estos hongos parecidos a *T. interdigitale* presentaron en cuanto al tipo de infecciones (*tinea cruris* y *tinea corporis*) y susceptibilidad a la terbinafina, se realizó un análisis polifásico que incluyó estudios morfológicos, fisiológicos y moleculares, lo que demostró que en realidad se trataba de una nueva especie, filogenéticamente relacionada con *T. mentagrophytes* y *T. interdigitale*, que recibió el nombre

de *T. indotineae*.⁵ El surgimiento de esta nueva especie se ha relacionado con el uso generalizado de antimicóticos tópicos con corticosteroides, pero también se ha especulado la posible participación del cambio climático en su aparición.^{2,6,7}

Taxonomía

Desde que se registró el brote de *T. indotineae* en el norte de la India, se observó que este hongo era morfológicamente parecido a *T. interdigitale*, pero que por análisis molecular formaba un clado distinto a *T. interdigitale* y *T. mentagrophytes*.³ Más tarde, un análisis de filogenia multi-génica mostró claramente la delimitación de *T. indotineae* como una especie distinta de *T. interdigitale* y *T. mentagrophytes*.^{5,7} En la actualidad *T. indotineae* se encuentra taxonómicamente clasificado en el reino Fungi, división Ascomycota, clase Eurotiomycetes, orden Onygenales, familia Arthrodermataceae, género *Trichophyton*, especie *T. indotineae*.⁵

Características micológicas

De acuerdo con lo reportado por Kano y colaboradores,⁵ en agar dextrosa Sabouraud (SDA) los aislados de *T. indotineae* crecen adecuadamente a 24 °C, desarrollando colonias de 5 a 6 cm de diámetro. La morfología colonial se caracteriza por la presencia de colonias planas, de color blanco, con una superficie similar a la gamuza, con pigmento amarillento a marrón en el reverso. En la morfología microscópica se observan abundantes microconidios subsféricos o piriformes, y en ocasiones se pueden observar hifas en espiral. En agar papa dextrosa (PDA) las colonias de *T. indotineae* son planas, de color blanco a crema, con una superficie pulverulenta y pigmento amarillento a marrón en el anverso. Microscópicamente se observan numerosos microconidios subsféricos o piriformes. Los macroconidios son abundantes, en forma de cigarro, con tres o cuatro septos, lisos, de pared delgada, miden de 6-8 × 20-50 μm. Las hifas en forma de espiral se pueden observar casualmente (figura 1).

A nivel fisiológico, *T. indotineae* presenta prueba de ureasa negativa, en agar urea de Christensen, después de siete y 14 días de incubación a temperatura ambiente. De la misma manera, la prueba de perforación del cabello *in vitro* resulta negativa después de cuatro semanas de incubación a temperatura ambiente.

Aspectos clínicos

Las dermatofitosis causadas por *T. indotineae* se presentan sobre todo en la piel lampiña, como *tinea cruris*, *tinea corporis*, o ambas, incluso *tinea faciei*.⁸ Aunque otras espe-



Figura 1. Morfología. A: macroscópica de *T. interdigitale* compatible con *T. indotineae*. B: Características microscópicas de *T. indotineae*. (Figura elaborada por la Tlc Sandra Benavidez López.)

cies de *Trichophyton*, como *T. mentagrophytes* y *T. interdigitale*, también causan este tipo de infecciones, en el caso de *T. indotineae* las lesiones cutáneas son extensas, altamente inflamatorias, en ocasiones pruriginosas y el curso suele ser crónico recidivante, difíciles de tratar ya que el hongo suele mostrar resistencia a la terbinafina.^{8,9} La presentación recalcitrante de estas infecciones se ha asociado, en parte, con el uso de cremas combinadas con esteroides, antibióticos y antifúngicos en dosis subóptimas que resultan de baja eficacia.

Aspectos epidemiológicos

Al igual que ocurre con otros dermatofitos, *T. indotineae* es un hongo antropofílico que se ha adaptado adecuadamente a la epidermis, por lo que se transmite con facilidad de persona a persona por contacto físico, o de manera indirecta a través de fomites, como la ropa.¹⁰ Al principio, además de los casos registrados en la India, se reportaron casos importados en personas que habían realizado viajes a la India; sin embargo, actualmente en países como Alemania se ha ido aislando *T. indotineae* en gente que no refiere haber viajado a la India, incluso se ha detectado la propagación del hongo en el ámbito intrafamiliar.¹¹

Hasta ahora son escasos los reportes de infección por *T. indotineae* en animales. En India se aisló el hongo de un perro, mientras que en Polonia se informó el aislamiento en tres animales no especificados.⁷ Por lo que se descono-

ce si existe transmisión zoonótica o si hay animales que participan como reservorio de este patógeno.

Respecto de la distribución geográfica, *T. indotineae* se ha considerado endémico de la India, ya que muchos de los casos reportados eran en personas que presentaron lesiones en la piel después de haber realizado un viaje a dicho país.¹² Sin embargo, actualmente se han informado casos, tanto importados como autóctonos, en distintos países: Japón, Francia, Irán, Alemania, Dinamarca, Polonia, Bélgica, Suiza, Baréin, Emiratos Árabes Unidos, Omán, Grecia, Canadá, Rusia, China y Australia.^{8,11-15}

Métodos de identificación

Dada la estrecha relación filogenética de *T. indotineae* con *T. interdigitale* y *T. mentagrophytes*, los métodos micológicos clásicos (cultivo y análisis morfológico) no son suficientes para identificarlo correctamente. Por lo que la única manera de diferenciarlo de las especies relacionadas es a través de métodos moleculares, en particular la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación de la región ITS (ITS1, 5.8S rRNA, ITS2), la cual permite incluso diferenciar *T. indotineae* de algunos genotipos de *T. interdigitale* (I y II) y de *T. mentagrophytes* (III* y II*⁵). Otra forma de identificarlo correctamente es mediante patrones proteicos, ya que Normand y colaboradores¹⁶ mejoraron la base de datos en línea de MSI-2 MALDI-TOF agregando 142 patrones proteicos, de los cua-

les tres corresponden a cepas de *T. indotineae*. Esta nueva base incrementó la tasa de identificación de este hongo de 5 a 96%, con una sensibilidad del 99.6%, lo que permite la distinción entre *T. indotineae* y las especies relacionadas filogenéticamente. Hace poco, Batvandi y colaboradores¹⁷ diseñaron dos ensayos rápidos y económicos, basados en PCR para la diferenciación entre *T. indotineae* y otros dermatofitos de importancia médica. Uno de los ensayos consiste en el análisis del polimorfismo en la longitud de los fragmentos amplificados (PCR-RFLP), en donde se lleva a cabo la amplificación de las secuencias TOP2 seguida por la digestión enzimática de los productos de PCR por la enzima de restricción *Cfr13I*. En el otro ensayo se hizo la amplificación especie específica, por PCR punto final, del locus intergénico c120-287.

Susceptibilidad a antifúngicos

La mayoría las dermatofitosis causadas por *T. indotineae* no se resuelven con los tratamientos antifúngicos convencionales, que incluyen la terbinafina como medicamento oral de primera línea y los azoles (itraconazol y fluconazol). Esto se debe a la alta frecuencia con la que *T. indotineae* presenta resistencia, principalmente a la terbinafina. La resistencia a la terbinafina está relacionada con mutaciones puntuales localizadas en el gen *SQL*E que codifica para la enzima diana, la escualeno epoxidasa. En distintos países se ha reportado que las mutaciones más frecuentemente observadas conducen a la sustitución de un solo aminoácido en las posiciones Leu393Ser o Phe397Leu.¹⁸

Cabe destacar que algunos aislados de *T. indotineae* también presentan, *in vitro*, elevados valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) de griseofulvina o fluconazol; sin embargo, dado que no se conocen los valores de corte, no se ha podido definir la relación entre los resultados *in vitro* y la respuesta clínica.⁸

Alternativas de tratamiento

Dado que las dermatofitosis por *T. indotineae* suelen ser refractarias al tratamiento con terbinafina, el uso de itraconazol en una dosis de 100 mg dos veces por día durante cuatro a ocho semanas ha mostrado buenos resultados, mientras que, en algunos casos, ha sido necesario prolongar este tratamiento hasta 12 semanas para lograr la remisión de la dermatofitosis.⁸ Asimismo, el itraconazol de alta biodisponibilidad (SUBA, *super bioavailability*) ha resultado eficaz contra *T. indotineae* en una dosis de 50 mg dos veces al día durante cuatro a ocho semanas.¹⁹ Cabe destacar que el uso de otros antifúngicos, como el fluconazol y la griseofulvina, han demostrado una eficacia limitada debido a que en menos de 50% de los pacientes

con *tinea corporis* o *tinea cruris* causada por *T. indotineae* se observa una respuesta clínica adecuada.^{6,20} Esto enfatiza la necesidad de realizar pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos antes de iniciar el tratamiento.

Conclusiones

Por todo lo anteriormente expuesto, los dermatólogos deben estar alerta ante la presencia de *T. indotineae* en su entorno para conocer su transmisión local, con la finalidad de proporcionar el manejo terapéutico más adecuado a los pacientes, así como para aportar datos que permitan incrementar el conocimiento sobre la epidemiología de este hongo emergente.

BIBLIOGRAFÍA

- Friedman DZP y Schwartz IS, Emerging fungal infections: new patients, new patterns, and new pathogens, *J Fungi* (Basilea) 2019; 5(3):67. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof5030067>.
- Ghosh A y Panda S, *Evidence-based management of dermatophytosis in India today*, Apollo Med. Disponible en: <https://apollomedicine.org/preprintarticle.asp?id=367276>.
- Singh A, Masih A, Monroy-Nieto J *et al.*, A unique multidrug-resistant clonal *Trichophyton* population distinct from *Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale* complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: genomic insights and resistance profile, *Fungal Genet Biol* 2019; 133:103266. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2019.103266>.
- Ameen M, Epidemiology of superficial fungal infections, *Clin Dermatol* 2010; 28:197-201. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.005>.
- Kano R, Kimura U, Kakurai M *et al.*, *Trichophyton indotineae* sp. nov.: a new highly terbinafine-resistant anthropophilic dermatophyte species, *Mycopathologia* 2020; 185(6):947-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00455-8>.
- Tang C, Kong X, Ahmed SA *et al.*, Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale* species complex harboring the highly virulent, multiresistant genotype *T. indotineae*, *Mycopathologia* 2021; 186(3):315-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00544-2>.
- Jabet A, Brun S, Normand AC *et al.*, Extensive dermatophytosis caused by terbinafine-resistant *Trichophyton indotineae*, France, *Emerg Infect Dis* 2022; 28(1):229-33. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2801.210883>.
- Uhrlaß S, Verma SB, Gräser Y *et al.*, *Trichophyton indotineae*: an emerging pathogen causing recalcitrant dermatophytoses in India and worldwide. A multidimensional perspective, *J Fungi* (Basilea) 2022; 8(7):757. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof8070757>.
- Chowdhary A, Singh A, Kaur A *et al.*, The emergence and worldwide spread of the species *Trichophyton indotineae* causing difficult-to-treat dermatophytosis: a new challenge in the management of dermatophytosis, *PLoS Pathog* 2022; 18(9):e1010795. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010795>.
- Verma SB, Panda S, Nenoff P *et al.*, The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India. I. Epidemiology, risk factors and clinical features, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2021; 87:154-75. Disponible en: https://doi.org/10.25259/IJDVL_301_20.
- Nenoff P, Verma SB, Ebert A *et al.*, Spread of terbinafine-resistant *Trichophyton mentagrophytes* type VIII (India) in Germany:

- “the tip of the iceberg?,” *J Fungi* (Basilea) 2020; 6: 207. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof6040207>.
12. Dellière S, Joannard B, Benderdouché M *et al.*, Emergence of difficult-to-treat tinea corporis caused by *Trichophyton mentagrophytes* complex isolates, Paris, France, *Emerg Infect Dis* 2022; 28(1):224-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2801.210810>.
 13. Gupta AK, Venkataraman M, Hall DC *et al.*, The emergence of *Trichophyton indotineae*: implications for clinical practice, *Int J Dermatol* 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijd.16362>.
 14. Posso de los Rios CJ, Tadros E, Summerbell RC *et al.*, Terbinafine resistant *Trichophyton indotineae* isolated in patients with superficial dermatophyte infection in Canadian patients, *J Cutan Med Surg* 2022; 26(4):371-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/12034754221077891>.
 15. Taghipour S, Shamsizadeh F, Pchelin IM *et al.*, Emergence of terbinafine resistant *Trichophyton mentagrophytes* in Iran, harboring mutations in the squalene epoxidase (SOLE) gene, *Infect Drug Resist* 2020; 13:845-50. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S246025>.
 16. Normand AC, Moreno-Sabater A, Jabet A *et al.*, MALDI-TOF mass spectrometry online identification of *Trichophyton indotineae* using the MSI-2 application, *J Fungi* (Basilea) 2022; 8:1103. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof8101103>.
 17. Batvandi A, Pchelin IM, Kiasat N *et al.*, Time and cost-efficient identification of *Trichophyton indotineae*, *Mycoses* 2023; 66(1):75–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/myc.13530>.
 18. Moreno-Sabater A, Normand AC, Bidaud AL *et al.*, Terbinafine resistance in dermatophytes: a French multicenter prospective study, *J Fungi* (Basilea) 2022; 8(3):220. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof8030220>.
 19. Gawaz A, Nenoff P, Uhrhlaß S *et al.*, Treatment of a terbinafine-resistant *Trichophyton mentagrophytes* type VIII, *Hautarzt* 2021; 72:900-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00105-021-04857-7>.
 20. Singh S, Chandra U, Anchan VN *et al.*, Limited effectiveness of four oral antifungal drugs (fluconazole, griseofulvin, itraconazole and terbinafine) in the current epidemic of altered dermatophytosis in India: results of a randomized pragmatic trial, *Br J Dermatol* 2020; 183:840-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.19146>.