

# Dermatofitosis por *Microsporium gypseum* en un niño con inmunodeficiencia primaria

## *Microsporium gypseum dermatophytosis in a child with primary immunodeficiency*

Paola C. Stefano<sup>a</sup>, Lorena A. Velasquez<sup>b</sup>, Griselda Berberian<sup>c</sup>, Eugenia Simonetti<sup>d</sup>, Alejandro Palma<sup>e</sup>, Mariana Álvarez<sup>f</sup>, Judith Yancoski<sup>g</sup>, Andrea Bernasconi<sup>g</sup>, Matías Oleastro<sup>e</sup>, Andrea B. Cervini<sup>a</sup>

### RESUMEN

El *Microsporium gypseum* es un hongo geófilo que puede producir lesiones cutáneas inflamatorias en personas sanas. Se han descrito lesiones más extensas en pacientes inmunocomprometidos.

Se presenta el caso de un paciente con dermatofitosis, con exámenes micológicos positivos para *Candida* sp, *Epidermophyton floccosum* y *Trichophyton tonsurans*, al que, ante la mala respuesta al tratamiento con griseofulvina e itraconazol a dosis habituales, se le realizó biopsia cutánea para cultivo que evidenció la presencia de *M. gypseum*. Debido a la extensión y a la mala respuesta al tratamiento, se realizó evaluación inmunológica y se diagnosticó un defecto en *STAT1* con ganancia de función (*STAT1*-GOF). Los pacientes que tienen esta inmunodeficiencia primaria son susceptibles a las infecciones micóticas, especialmente por *Candida*, pero también, aunque en menor medida, a virus y bacterias. El paciente aquí presentado recibió tratamiento prolongado con antimicóticos imidazólicos sistémicos, con resolución de las lesiones.

**Palabras clave:** *pediatría, Microsporium gypseum, factor de transcripción STAT1.*

### ABSTRACT

*Microsporium gypseum* is a geophilic fungus that can cause inflammatory skin lesions in healthy people. More extensive lesions have been described in immunocompromised patients. We present a patient with extensive dermatophytosis, which mycological examination led the identification of *Candida* sp, *Epidermophyton floccosum* and *Trichophyton tonsurans* and showed poor response to treatment with griseofulvina and itraconazol at usual doses. When skin biopsy was performed, it had positive culture for *M. gypseum*. Due to the extension and poor response to treatment, immunological assessment was performed and it showed a defect of *STAT1* with gain of function (*STAT1*-GOF). Patients with primary immunodeficiency are susceptible to fungal infections, especially *Candida* but also virus and bacteria, although to a lesser extent. The patient received long-term treatment with systemic imidazole antifungal recovering for the lesions.

**Key words:** *pediatric, Microsporium gypseum, STAT1 transcription factor.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e128>

**Cómo citar:** Stefano PC, Velasquez LA, Berberian G, Simonetti E, et al. Dermatofitosis por *Microsporium gypseum* en un niño con inmunodeficiencia primaria. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(3):e128-e132.

- Servicio de Dermatología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital Materno Infantil Dr. Héctor Quintana, San Salvador de Jujuy, Argentina.
- Servicio de Infectología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Pediatría, Hospital Delicia Concepción Masvernat, Concordia, Argentina.
- Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Patología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Laboratorio de Inmunología del Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Paola Stefano: [paoladermatologia@yahoo.com.ar](mailto:paoladermatologia@yahoo.com.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2021

Aceptado: 17-9-2021

### INTRODUCCIÓN

El *Microsporium gypseum* es un hongo geófilo, de distribución mundial, más frecuente en países tropicales.<sup>1</sup> Puede encontrarse en suelos contaminados y ciertos animales como perros, gatos, rumiantes, caballos y roedores pueden ser portadores asintomáticos.<sup>2</sup>

La infección en personas sanas resulta infrecuente y se manifiesta como lesiones cutáneas en cualquier parte del tegumento. Se han publicado pocos casos de dermatofitosis causadas por *M. gypseum* en niños.<sup>3</sup>

Las infecciones cutáneas por *M. gypseum* se caracterizan por ser placas eritematosas, con escamas y pústulas en toda la superficie o en la periferia. Pueden simular dermatitis inflamatorias impetiginizadas y, en estos casos, la prescripción de corticosteroides tópicos y antibióticos retrasa el diagnóstico. En pacientes inmunosuprimidos, el compromiso cutáneo es extenso.<sup>4</sup>

El tratamiento se realiza con imidazólicos o terbinafina. En caso de lesiones muy extendidas o en pacientes inmunodeprimidos, se debe utilizar tratamiento sistémico prolongado hasta la resolución de las lesiones.

La inmunodeficiencia producida por mutaciones en el gen *STAT1* con ganancia de función (GOF) fue descrita en el año 2011.<sup>5,6</sup> Los pacientes presentan típicamente candidiasis mucocutánea crónica asociada a fenómenos autoinmunitarios. Sin embargo, el fenotipo es variable y puede abarcar desde infecciones micóticas superficiales (como las dermatofitosis) hasta micosis profundas, infecciones virales, bacterianas y por micobacterias.

Se presenta el caso de un niño con una dermatosis por *M. gypseum* al que, debido a la importante extensión y la mala respuesta terapéutica inicial, se le realizó una extensa evaluación inmunológica que permitió el diagnóstico de un defecto en *STAT1* con GOF.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 7 años de edad, oriundo de Concordia, Entre Ríos, Argentina, con antecedentes de mal progreso pondoestatural desde los 5 meses de vida, hernia hiatal, reflujo gastroesofágico con estenosis esofágica secundaria, ptosis palpebral derecha, aftas orales a repetición y un episodio de bronquiolitis. Comenzó a los 5 años de vida con lesiones cutáneas en la cara luego de la colocación de una sonda nasogástrica. Posteriormente, aparecieron lesiones de similares características en el tronco y en el brazo izquierdo.

El examen micológico y cultivo de dichas lesiones resultaron positivos para *Candida* sp, y *Epidermophyton floccosum*. Se le indicó tratamiento con griseofulvina 10 mg/kg/día, dosis mínima para dermatofitosis, durante 10 días sin ninguna mejoría, por lo que consultó al servicio de Dermatología del Hospital Garrahan.

FIGURA 1. Placas eritematocostrosas y otras eritematodescamativas, de bordes circinados en rostro y brazo



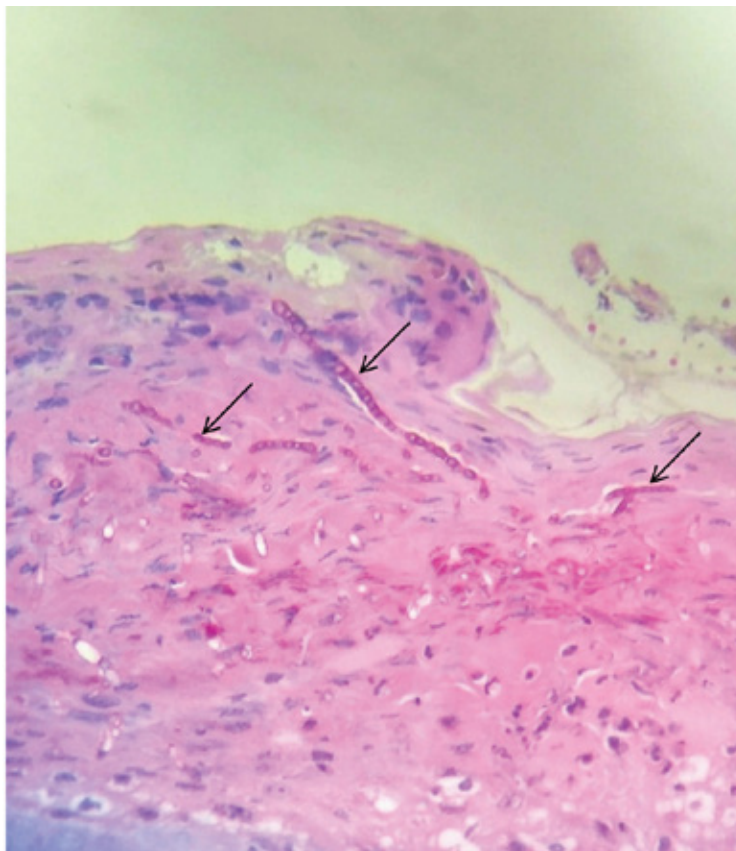
Al examen físico presentaba placas redondeadas eritematocostrosas con bordes sobreelevados en mejillas, miembros superiores e inferiores; aftas pequeñas en mucosa yugal de ambos labios y, en dorso de lengua, una placa blanquecina compatible con candidiasis oral (Figura 1). Se realizó examen micológico de las lesiones cutáneas siendo el cultivo positivo para *Trichophyton tonsurans*. Se indicó tratamiento con itraconazol 5 mg/kg/día por vía oral (VO) durante 15 días, con buena respuesta. Sin embargo, al suspender, reaparecieron las lesiones, por lo que continuó con tratamiento con itraconazol 15 días más y se agregó crema con clotrimazol, con mejoría parcial y reaparición de las lesiones al suspender los tratamientos.

Dada la evidente susceptibilidad a las infecciones micóticas, con recurrencias y refractariedad a los tratamientos, se realizó evaluación inmunológica. Los estudios iniciales evidenciaron normalidad en la inmunidad mediada por anticuerpos y por células T. El porcentaje de linfocitos Th17 se encontraba

francamente disminuido (0,09 %) respecto de los valores normales para la edad ( $0,64 \% \pm 0,39$ ; n: 20). Por otro lado, el estímulo *in vitro* con IFN $\gamma$  de las células mononucleares totales del paciente mostró un aumento de la fosforilación de STAT1, evaluada por citometría de flujo, comparado con el control (intensidad media de fluorescencia del paciente 847 vs. 274 del control normal) indicando un posible defecto en STAT1 con GOF. Finalmente, la secuenciación mediante metodología Sanger del ADN obtenido del paciente documentó una variante en estado heterocigota (Y287D), localización genómica: 2:190995146(GRCh38) en el gen *STAT1* considerada como con ganancia de función.

Se decidió realizar una biopsia cutánea en búsqueda de otros gérmenes. El informe completo del estudio histopatológico fue: desprendimiento epidérmico sobre la cual asienta costra serohemática que incluye acúmulos de leucocitos polimorfonucleares y elementos micóticos en forma de hifas tabicadas no ramificadas y esporas, positivas con técnica de PAS, que se visualizan en

FIGURA 2. Fragmento cutáneo con desprendimiento epidérmico (10x, teñido con hematoxilina y eosina). Se observan elementos micóticos en forma de hifas tabicadas (flechas), positivas con técnica de ácido periódico de Schiff



profundidad en el interior del opérculo piloso. La epidermis mostraba hiperparaqueratosis, acantosis, elongación de crestas y vacuolización de la capa basal. A nivel dérmico se reconoce moderado infiltrado inflamatorio mononuclear y extenso edema que diseña los haces de colágeno y presencia de melanófagos dispersos. (Figura 2). El cultivo de la biopsia fue positivo para *M. gypseum* y *Candida parapsilosis*, sensibles a itraconazol, voriconazol, fluconazol, pozoconazol y anfotericina. Se indicó itraconazol 5 mg/kg/día VO durante un mes con mejoría clínica parcial, por lo que se aumentó la dosis a 10 mg/kg, además de tratamiento local con antisépticos y clotrimazol, con buena respuesta al tratamiento.

Debido a la mala adherencia al tratamiento por motivos socioeconómicos, se inició el seguimiento por telemedicina en conjunto con el equipo médico de Concordia y procurar mejores condiciones habitacionales de la familia.

Durante la evolución de la enfermedad, el niño presentó, además de moluscos contagiosos en abdomen y región perianal, lesiones faciales compatibles con demodectosis confirmadas por escarificación, con buena respuesta al tratamiento con ivermectina VO y tópica, y cremas con metronidazol.

Luego de 24 meses de tratamiento intermitente con itraconazol VO a 10 mg/kg/día, se evidenció resolución completa de las lesiones cutáneas. Actualmente, el paciente se encuentra en seguimiento en su ciudad de origen, sin recaídas luego de 18 meses de suspendido el tratamiento (Figura 3).

### DISCUSIÓN

El *M. gypseum* es un patógeno infrecuente. Su prevalencia es muy variable según el área geográfica y puede ser causa del 0,2 % al 20,9 % del total de dermatofitosis.<sup>1</sup> Se han publicado

FIGURA 3. Resolución completa luego de 2 años de tratamiento



pocos casos de dermatofitosis causadas por *M. gypseum* en niños. En un estudio retrospectivo que incluyó 226 pacientes con infección por este hongo, el 39 % eran menores de 9 años. La cara y el cuero cabelludo fueron las zonas más afectadas y habían tenido contacto con el suelo y con animales domésticos.<sup>2,3</sup>

La dermatofitosis causada por *M. gypseum* puede deberse a la patogenicidad específica del hongo, a una alta concentración de este en el suelo, a una baja resistencia del huésped o a la presencia de lesión cutánea previa. Los niños, por sus hábitos de juego, pueden ser especialmente vulnerables. Se ha descrito, además, que la arena puede ser reservorio del germen.<sup>7</sup> El *M. gypseum* produce en la piel placas eritematosas, con escamas y pústulas. Se han descrito, asimismo, otras formas clínicas, como placas de aspecto esclerodermiforme, liquenoides o psoriasiformes. También se han reportado casos de tiña de la cabeza y onicomicosis.<sup>1,8,9</sup> En pacientes inmunosuprimidos, las infecciones por este dermatofito pueden ser más extensas y costrosas, y se pueden presentar en formas inusuales como nódulos o pseudomicetomas (con reacción granulomatosa que rodea las hifas) e incluso pueden generar ulceración.<sup>4</sup> Estas infecciones suelen ser crónicas y tener una pobre respuesta a los tratamientos convencionales.

El diagnóstico de infección por *M. gypseum* se realiza a través de un examen micológico en el que se observan hifas ramificadas en el directo, y se confirma con el cultivo. En los casos en que el estudio fuera negativo, pero con una alta sospecha, como en nuestro paciente, es útil la realización de una biopsia cutánea para estudio histopatológico y cultivo.

En el paciente aquí presentado se optó por indicar tratamiento antimicótico sistémico prolongado debido a la detección de un defecto por ganancia de función en *STAT1*, además de presentar otras infecciones virales y parasitarias asociadas. El antimicótico elegido fue el itraconazol debido a que ambos hongos eran sensibles a este.

Los defectos en *STAT1* que determinan una ganancia de función de la proteína fueron inicialmente documentados en pacientes con candidiasis cutáneo-mucosa crónica.<sup>5,6</sup> Hoy en día,

se reconoce que tal estado de inmunodeficiencia puede presentar un fenotipo más amplio y variado en sus manifestaciones. Ello incluye susceptibilidad a otros agentes infecciosos, mayor riesgo para desarrollar autoinmunidad, procesos linfoproliferativos e incluso afecciones viscerales. Hasta la fecha en estos pacientes no han sido descritas infecciones por *M. gypseum*.

Hay que considerar la posibilidad de una inmunodeficiencia primaria en aquellos pacientes con presentación atípica o muy extendida de una micosis superficial o en la cual se rescatan varios agentes etiológicos en forma concomitante. Se remarca la importancia de realizar biopsia cutánea cuando hay manifestaciones clínicas sospechosas de una infección micótica y cuyo examen micológico resulte negativo.

### Agradecimientos

A la Dra. María Rosa Dieguez, médica del Servicio de Dermatología del Hospital Delicia Concepción Masvernat, de Entre Ríos, por asistir al paciente en su lugar de origen y participar de los ateneos a distancia. ■

### REFERENCIAS

1. García-Agudo L, Espinosa-Ruiz JJ. Tiña capitis por *Microsporium gypseum*, una especie infrecuente. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e296-9.
2. Viguí-Vallanet C, Paugam A. Dermatofitos transmitidos por animales. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2009; 43(2):263-70.
3. Dolenc-Voljč MJ, Gasparič J. Human Infections with *Microsporium Gypseum* Complex (*Nannizzia Gypsea*) in Slovenia. *Mycopathologia*. 2017; 182(11-12):1069-75.
4. Tirado-González M, Ball E, Ruiz A, Rodríguez Y, et al. Disseminated dermatophytic pseudomycetomas caused by *Microsporium* species. *Int J Dermatol*. 2012; 51(12):1478-82.
5. Olbrich P, Freeman AF. STAT1 and STAT3 mutations: important lessons for clinical immunologists. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14(12):1029-41.
6. Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuiss S, et al. Human STAT1 Gain-of-function heterozygous mutations: Chronic mucocutaneous candidiasis and type I interferonopathy. *J Clin Immunol*. 2020; 40(8):1065-81.
7. Souza BD, Sartori DS, Andrade C, Weisheimer E, Kiszewski A. Dermatophytosis Caused by *Microsporium Gypseum* in Infants: Report of Four Cases and Review of the Literature. *An Bras Dermatol*. 2016; 91(6):823-5.
8. Hoarau G, Miquel J, Picot S. Kerion Celsi Caused by *Microsporium Gypseum*. *J Pediatr*. 2016; 178:296.e1.
9. Fike JM, Kollipara R, Alkul S, Stetson CL. Case Report of Onychomycosis and Tinea Corporis Due to *Microsporium Gypseum*. *J Cutan Med Surg*. 2018; 22(1):94-6.