

Onicomycosis por hongos filamentosos no dermatofitos

Amalia del Palacio, Carmen Pazos y Soledad Cuétara^a

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. ^aHospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Introducción

En las uñas distróficas o patológicas se cultivan numerosas especies de hongos filamentosos no dermatofitos que son en la gran mayoría de los casos comensales o saprofitos (permanentes o transitorios) no patógenos¹. Generalmente, la opinión más extendida es que estos mohos, por no poseer queratinasa ni tener capacidad para crecer en la queratina parasitándola, no son considerados patógenos², es decir, estos hongos no son causantes primarios de distrofia ungueal de forma significativa, sino comensales secundarios no invasores de uñas distróficas por diversas causas.

Se pueden exceptuar *Scytalidium dimidiatum* (*Hendersonula toruloidea*), anamorfos de *Natrasia mangiferae*, que son universalmente reconocidos como agentes primarios patógenos de uñas y piel por poseer queratinasa^{3,4}, y *Fusarium solani* que también degrada la queratina aunque su capacidad queratinolítica es menor³.

En las onicomycosis causadas por hongos miceliales no queratinolíticos (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus* spp., *Acremonium* spp., etc.) se trata de especies invasoras secundarias en uñas patológicas o alteradas por otras causas (dermatofitos incluso) o traumatizadas, apareciendo más significativamente en personas ancianas y localizándose casi exclusivamente en las uñas de los pies.

No suelen responder satisfactoriamente al tratamiento antifúngico y clínicamente no se asocian a lesiones de piel adyacente a las uñas (a diferencia de los dermatofitos y *S. dimidiatum*) y representan aproximadamente el 3% de las onicomycosis⁵.

Prevalencia

Diversos estudios han sido hechos con la finalidad de establecer la importancia de levaduras, mohos y dermatofitos en la etiología de onicomycosis, aunque no en todos los casos parecen haberse utilizado criterios válidos para establecer su papel etiológico con seguridad. Casi todos ellos están hechos en poblaciones seleccionadas que acu-

den al dermatólogo o a los laboratorios de Microbiología con trastornos distróficos en las uñas. La proporción de mohos como agentes etiológicos de onicomycosis varía según distintos estudios y oscila entre el 2% en el Reino Unido⁵, 3,3% en un estudio realizado en Canadá⁶ y un 8% en un estudio hecho en EE.UU.⁷.

Sin embargo conviene señalar que la prevalencia real e incidencia de las onicomycosis por mohos en la población general (no seleccionada) es desconocida, puesto que casi todos los estudios amplios publicados^{1,5-8} están hechos en poblaciones seleccionadas, casi siempre enfermos que acuden a las consultas de Dermatología o a los laboratorios por presentar distrofias ungueales o bien sospechar clínicamente la existencia de onicomycosis.

Además es unánimemente aceptado que en esta clase de estudios sobre la etiología de las onicomycosis no deben incluirse enfermos previamente tratados^{9,10}, aunque algunas de estas publicaciones no clarifican este punto. Las dermatofitosis (*tine unguium* especialmente) previamente tratadas con antifúngicos pueden mostrar en el KOH micelios muertos de dermatofitos y cultivarse diversas especies de hongos filamentosos espóreos¹⁰. Por otro lado, casi todos los antifúngicos orales tienen una cinética que se caracteriza por permanecer presentes en las uñas en niveles elevados durante períodos prolongados de tiempo (6-8 meses postratamiento) lo cual invalidaría los resultados¹¹.

Presentación clínica

Los hongos miceliales no dermatofitos representan un posible grupo de agentes etiológicos de onicomycosis en los que no se conocen bien sus mecanismos patogénicos e interacciones con otros hongos y cuya diferenciación clínica en los casos en que son patógenos es imposible a no ser que se establezca utilizando diversos procedimientos diagnósticos^{12,13} (tabla 1). Aunque utilizando únicamente criterios clínicos no puede establecerse con certeza la onicomycosis por mohos, sí que las distintas especies pueden producir distintos patrones como veremos, ampliando los datos recogidos en la tabla 1. *S. dimidiatum* produce onicomycosis distal y lateral con onicolisis, en ocasiones paroniquia y, por supuesto, hiperqueratosis subungueal, resultando indistinguible de onicomycosis por *Trichophyton rubrum*⁴. Puede también producir una forma de onicomycosis superficial, pero de color negro. Ambas formas clínicas pueden evolucionar a la distrofia total. Formas clínicas de onicomycosis superficial pueden deberse a *Acremonium* spp., *Aspergillus* spp. y *Fusarium* spp., teniendo en este caso un color blanco la superficie ungueal: onicomycosis blanca superficial.

La onicomycosis proximal subungueal puede ser producida por *Fusarium* spp. y *Scopulariopsis brevicaulis*, con

Correspondencia: Dra. A. del Palacio.
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Carretera de Andalucía Km 5,4
28041 Madrid.
Correo electrónico: apalacio@hdoc.insalud.es

Manuscrito recibido el 30-1-2001; aceptado el 25-4-2001.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 439-442

Tabla 1. Onicomicosis por hongos filamentosos

	<i>Scytalidium</i> spp.	<i>Scopulariopsis</i> spp** <i>Aspergillus</i> spp* <i>Fusarium</i> spp* <i>Acremonium</i> spp*
Área geográfica	Trópico, subtropical	Todos los países
Piel adyacente afectada	Sí	No
Uñas manos/pies	Sí/Sí	No/Sí
Prevalencia	30%-40%	3%
KOH	Micelio ancho variable	Frondas, conidios característicos de especie
Actidiona	Inhibe el crecimiento	Inhibe crecimiento
Clínica	Indistinguible <i>T. rubrum</i>	Antecedente trauma Uñas distróficas por otras causas Onicomicosis superficial Onicomicosis distal y lateral
Edad	Cualquier edad	Más frecuente ancianos
Respuesta al tratamiento	Desfavorable	Desfavorable

una coloración blanquecina o canela. En los casos de infección por *Aspergillus* spp. se pueden ver zonas negras o verdosas en la placa ungueal. La onicomicosis distrófica total puede aparecer como consecuencia de la progresión de cualquiera de los tipos comentados. Los mohos pueden aislarse de uñas de pies con onicolisis traumática, onicogriposis, paroniquia y onicolisis idiopática, tratándose de invasiones secundarias en que los mohos son menores comensales.

Criterios diagnósticos

Los criterios enunciados por Mary P. English hace 25 años² siguen siendo fundamentales y aceptados casi universalmente para establecer el diagnóstico de onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos: no deben aislarse dermatofitos, 5/20 cultivos deben ser puros y abundantes y siempre con la misma especie fúngica cultivada: observándose frondas en el caso de mohos, micelios sinuosos de anchura variable en el caso de *Scytalidium* spp. y esporulación específica (conidios característicos de *Scopulariopsis* spp. y *Fusarium* spp.)^{2,4,13}.

Estos criterios en la práctica clínica habitual pueden resultar costosos y demandan tiempo prolongado hasta llegar a una conclusión, pero evitan falsos diagnósticos y medidas terapéuticas inadecuadas.

Más recientemente, Weitzman y Smmerbell¹² apoyan todos estos criterios al afirmar que el tejido ungueal invadido por hongos dermatofitos contiene muchas zonas con micelio no viable (muerto), y se puede cultivar una diversidad de especies de hongos filamentosos contaminantes o que colonizan la superficie ungueal sin invadir la queratina ni ser causa de distrofia; por consiguiente debe aislarse repetidamente la misma especie de hongo filamentosos para que tenga significado y haber excluido de forma fehaciente la existencia de hongos dermatofitos^{1,2,6,12}. Weitzman y Summerbell¹² mantienen que una *tinea unguium* no tratada con micelio de dermatofito no viable (muerto) visualizado en el examen directo y crecimiento fortuito de un hongo filamentosos no dermatofito, al repetir los cultivos, casi invariablemente se obtendrá finalmente el crecimiento del dermatofito, o bien una segunda especie de hongo filamentosos diferente del primariamente aislado, o bien el cultivo volverá a ser nega-

tivo. La posibilidad de cultivar un hongo contaminante fortuito de la misma especie es muy pequeña¹². Asimismo hay que recalcar que generalmente no se aceptan las llamadas "omicomicosis mixtas" (dermatofitos y hongos filamentosos simultáneamente) según los principios de Mary P. English² y el trabajo de Ellis et al¹⁰, siendo pues un aspecto muy debatido y controvertido. La opinión más extendida en la comunidad dermatológica y micológica es que en las uñas pueden cultivarse diversos hongos filamentosos, sin que esto tenga significado clínico, ni mucho menos implicaciones terapéuticas, como algunas publicaciones pretenden para justificar el tratamiento de onicomicosis con antifúngicos de amplio espectro¹⁴. En opinión de los autores, muchas publicaciones son criticables, pues se limitan a presentar datos sobre aislamientos efectuados en los laboratorios a partir de uñas alteradas, pero no se basan en estudios clinicomicológicos comparativos entre agentes antifúngicos con espectro amplio (itraconazol por ejemplo) o bien reducido (como la terbinafina), ni se tienen en cuenta los postulados de Koch, así como la variabilidad en las técnicas de laboratorio utilizadas, medios de cultivo y sobre todo la definición individual de cada investigador de lo que es un "organismo patógeno" en las uñas. Nuestra opinión es que los laboratorios de micología no se deben limitar a enviar informes con resultados, sino comentar el significado de los cultivos provenientes de uñas y, cuando se aislen hongos filamentosos no dermatofitos, deberían tenerse en cuenta los criterios mencionados anteriormente.

El estudio histopatológico de la uña muestra fehacientemente si el moho aislado es invasor (penetra en la profundidad de la placa ungueal) o bien se encuentra en la superficie de la uña¹⁵⁻¹⁷. Es decir, las biopsias confirman la contribución del moho aislado en la distrofia ungueal¹⁸, pero el estudio histológico de las uñas aisladamente no permite la identificación de la especie infectante, requiriéndose conjuntamente el estudio micológico¹⁵⁻²⁰. Existen otras técnicas de difícil aplicación en el diagnóstico rutinario, es decir, de uso no generalizado actualmente, que mediante inmunohistoquímica y citometría de flujo permiten identificar *in situ* con diferenciación molecular específica la participación de mohos en la patología ungueal, aunque cuando están presentes simultáneamente hongos dermatofitos es, como ya hemos dicho, más que dudosa su participación como agentes etiológicos simultáneos^{21,22}.

Tratamiento

El manejo terapéutico de onicomicosis por mohos es complejo e insatisfactorio y mucho más difícil que el de la *tinea unguium*. En cualquier caso el manejo terapéutico debe individualizarse por las distintas formas clínicas: las onicomicosis blancas superficiales pueden ser tratadas tópicamente asociándose limpieza mecánica (limado, glutaraldehído al 10% y avulsión química parcial)¹⁷. En las formas de onicomicosis subungueal distal y lateral proximal y en las distrofias totales, las respuestas terapéuticas (clínicas) son decepcionantes incluso utilizando antifúngicos sistémicos con terapia combinada tópica¹⁷.

En un estudio recientemente publicado efectuado en 17 pacientes con onicomicosis por hongos filamentosos, el itraconazol (continuo 100-200 mg/día durante un tiempo de 6-20 semanas o con pautas pulsátiles [200 mg dos veces/día] una semana mensual durante 2-4 meses) ofrece buenas perspectivas, puesto que a los 9 meses postratamiento 15/17 (88%) enfermos estaban clínica y micológicamente curados, aunque el número de enfermos incluidos es bajo y no permite por consiguiente sacar una conclusión definitiva²³. En este estudio es de destacar que 11 de 17 enfermos tenían una onicodistrofia total. Otras dos publicaciones ofrecen resultados casi anecdóticos sobre el éxito de terbinafina (12 semanas) en dos casos debidos a *A. niger*²⁴ y de tratamientos tópicos con avulsión (ciclopiroxolamina local ungueal y bifonazol) en otros dos casos debidos a *Fusarium* spp.²⁵.

Las onicomicosis causadas por *S. dimidiatum* y *S. hyalinum* constituyen un reto terapéutico pues no suelen responder a ningún tratamiento, tanto si se utilizan antifúngicos orales como tópicos o queratinolíticos⁴. Como excepción se ha descrito algún caso con una respuesta parcial al tratamiento con avulsión química de la uña y el tratamiento tópico con ciclopiroxolamina²⁶ y otro caso con respuesta total tras la aplicación tópica de amorolfina al 5% en onicomicosis producida por *S. hyalinum*, la variante no pigmentada de *S. dimidiatum*²⁷.

Otros antifúngicos sistémicos como griseofulvina y ketoconazol no son eficaces en el manejo de onicomicosis (causadas tanto por dermatofitos como por mohos) y además existen muchas reservas sobre la utilización de este último (hepatitis idiosincrásica, efectos sobre andrógenos adrenales y glucocorticoides)¹¹. Con fluconazol y voriconazol no existen todavía datos sobre su posible utilización en onicomicosis causadas por hongos filamentosos¹¹.

Importancia de onicomicosis por mohos en España

Finalmente, queremos contribuir con nuestra experiencia a definir la importancia relativa que tienen los mohos como agentes etiológicos en las onicomicosis en la población general en nuestro país. Se trata de un estudio prospectivo estratificado por edades (de 20 años a más de 91 años) efectuado entre abril y diciembre de 1997, en Madrid^{28,29}. Fueron incluidos 1.000 individuos [474 hombres (47,4%) y 526 mujeres (52,6%)]. En los individuos con uñas distróficas, se efectuaron hasta cuatro estudios micológicos y en los resultados exclusivamente se contabilizaron los positivos por visión directa y cultivo. En el

estudio hubo 117 individuos que presentaron distrofia ungueal en uñas de pies y/o manos, obteniéndose 31 cultivos positivos significativos (3,1% de prevalencia). La prevalencia fue más alta en hombres (4,4%) que en mujeres (1,9%) y aumentaba con la edad de forma significativa. Los hongos dermatofitos fueron responsables del 90,3% de las onicomicosis con una prevalencia del 2,8% (n=28: *T. rubrum* 23, *T. mentagrophytes var interdigitale* 4, y *T. tonsurans* 1) asentando 27 casos en uñas de pies y 1 caso en uñas de pies y manos. Los mohos representaban el 6,4% de las onicomicosis (n=2, agente *S. brevicaulis*) apareciendo ambos en uñas de pies y con una prevalencia del 0,2% y, finalmente, sólo hubo un caso de candidiasis ungueal (3,2% de las onicomicosis, con una prevalencia del 0,1%) asentado en uña de la mano. Destacamos también que el 1,1% de la población estudiada por nosotros presentaban simultáneamente *tinea unguium* y *tinea pedis* (0,8% hombres y 0,3% mujeres).

Todavía es necesario mejorar los procedimientos diagnósticos en onicomicosis y conocer mejor las interacciones entre dermatofitos y mohos en uñas distróficas, así como ampliar y mejorar el armamentario terapéutico.

Bibliografía

- Haneke E. Fungal infections of the nail. *Semin Dermatol* 1991; 10: 41-53.
- English MP. Nails and fungi. *Br J Dermatol* 1976; 94: 697-701.
- Oyeka CA, Gugnani HC. Keratin degradation by *Scytalidium species* and *Fusarium solani*. *Mycoses* 1997; 41: 73-76.
- Moore MK, del Palacio-Hernanz A. Dermatomicosis por *Scytalidium*. En: Torres-Rodríguez JM, del Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro Miguens M, eds. *Micología médica*. Barcelona: Masson S.A., 1994; 95-102.
- Clayton YM. Clinical and Mycological diagnostic aspects of onychomycoses and dermatomycoses. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17 (suppl 1): 37-40.
- Summerbell RC, Kane J, Krayden S. Onychomycosis, *tinea pedis* and *tinea manuum* caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses* 1989; 32: 606-619.
- Elewski BE. Large-scale epidemiological study of the causal agents of onychomycosis: mycological findings from the multicenter onychomycosis study of terbinafine. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1.317-1.318.
- English MP, Atkinson R. Onychomycosis in elderly chiropody patients. *Br J Dermatol* 1974; 91: 67-72.
- Macura AB. Dermatophytes, pathogens or saprophytes. *Int J Dermatol* 1995; 34: 529-530.
- Ellis DH, Watson A, Marley J, Willians TG. Non dermatophytes in onychomycosis of the toenails. *Br J Dermatol* 1997; 136: 490-493.
- del Palacio A, Garau M, González-Escalada A, Calvo MT. Trends in the treatment of dermatophytosis. En: Kushwah RKS, Guarro J, eds. *Biology of dermatophytes and other Keratinophilic fungi*. Bilbao: Rev Iberoam Micol 2000; 148-158.
- Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 240-259.
- Zaias N. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1972; 105: 263-274.
- Willemsem M. Changing patterns in superficial infections: focus on onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol* 1993; 2 (Suppl 1): 6-11.
- Haneke E. Nail biopsies in onychomycosis. *Mykosen* 1985; 28: 473-480.
- Suárez SM, Silvers DN, Scher RK, Pearlstein HH, Auerbach R. Histologic evaluation of nail clippings for diagnosing onychomycosis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1.517-1.519.
- Hay R J. Onychomycosis. Agents of choice. *Dermatol Clin* 1993; 11: 161-169.
- Scher RK, Ackermann BA. The value of nail biopsy for demonstrating fungi not demonstrable by microbiologic techniques. *Am J Dermatopathol* 1980; 2: 55-57.
- Daniel CR. The diagnosis of nail fungal infection. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1.566-1.567.
- Daniel CR. The diagnosis of nail fungus infection revisited. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1.162-1.164.
- Pierard GE, Arrese JE, de Doncker P, Pierard-Franchimont C. Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 273-277.

22. Arrese-Estrada JE, Pierard-Franchimont C, Greiners R, Pierard GE. Fungi in onychomycosis. A study in immunohistochemistry and dual flow cytometry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995; 4: 123-133.
23. De Doncker PR, Scher RK, Baran RL, Decroix J, Degreef HJ, Roseeuw DI, et al. Itraconazole therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some nondermatophyte molds and in mixed infections with dermatophytes and molds: a multicenter study with 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 173-177.
24. Tosti A, Piraccini BM. Proximal subungueal onychomycosis due to *Aspergillus niger*: report of two cases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 152-169.
25. Baran R, Tosti A, Piraccini BM. Uncommon clinical patterns of *Fusarium* nail infection: report of three cases. *Br J Dermatol* 1997; 136: 424-427.
26. Rollman O, Johanssen S. *Hendersonula toruloidea* infection: successful treatment of onychomycosis to nail avulsión and topical ciclopiroxolamine. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1987; 67: 506-510.
27. Downs AMR, Lear JT, Archer CB. *Scytalidium hyalinum* onychomycosis successfully treated with 5% amorolfine nail lacquer. *Br J Dermatol* 1999; 140: 555.
28. Perea S, del Palacio A, Ramos MJ, Garau M, González-Escalada A, Arribi A, Noriega AR. Epidemiological study of the prevalence and risk factors for onychomycosis and tinea pedis in a general population in Spain. Abstract. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California 1998; J-29: 459.
29. Perea S, Ramos MJ, Garau M, González-Escalada A, Noriega AR, del Palacio A. Prevalence and risk factors of *tinea unguium* and *tinea pedis* in the general population in Spain. *J Clin Microbiol* 2000; 3:226-3.230.