



## Nota

## Infección fúngica sinusal por *Schizophyllum commune*: a propósito de dos casos clínicos



Belén Fernández-Caso<sup>a,b,\*</sup>, Arturo Manuel Fraile<sup>a,b</sup>, Marta Soledad Rodríguez<sup>b,c</sup>,  
Inmaculada Fernández<sup>b,c</sup> y Buenaventura Buendía<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 13 de noviembre de 2019

Aceptado el 26 de febrero de 2020

On-line el 4 de mayo de 2020

#### Palabras clave:

*Schizophyllum commune*

Sinusitis

MALDI-TOF

Biología molecular

### R E S U M E N

**Antecedentes:** *Schizophyllum commune* es un hongo basidiomiceto ampliamente distribuido en la naturaleza. Su papel como responsable de enfermedad en el ser humano ha sido poco conocido, en parte debido a su difícil identificación. La incorporación a los laboratorios de técnicas de espectrometría de masas (MALDI-TOF) y biología molecular ha permitido la descripción de un mayor número de casos.

**Caso clínico:** En este trabajo presentamos dos casos en los que se identificó *S. commune* como agente causal de enfermedad: un caso de rinosinusitis crónica en un paciente inmunocompetente y otro caso de infección del seno esfenoidal en un paciente inmunocomprometido. En ambos casos se aisló *S. commune*. Su identificación fue posible gracias al MALDI-TOF y esta se confirmó en ambos pacientes mediante la amplificación y secuenciación de la región ITS.

**Conclusiones:** Concluimos que *S. commune* debe ser considerado un posible agente causal de enfermedad micótica. Actualmente, las técnicas de MALDI-TOF y secuenciación son necesarias para su identificación.

© 2020 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Fungal sinus infection by *Schizophyllum commune*: Report of two clinical cases

#### A B S T R A C T

**Background:** *Schizophyllum commune* is a basidiomycete fungus which is widely distributed in nature. Its role as responsible for disease in humans is not well known, partly due to its difficult identification. The incorporation of mass spectrometry techniques (MALDI-TOF) and molecular biology to the laboratories has allowed the description of a greater number of cases.

**Case report:** In this paper, we present two cases in which *S. commune* was identified as the causative agent of disease: in the first case an immunocompetent patient suffered from chronic rhinosinusitis, and in the second one a sphenoid sinus infection was diagnosed in an immunocompromised patient. In both cases, *S. commune* was isolated. Its identification was possible by means of MALDI-TOF and this was confirmed in both patients by amplification and sequencing of the ITS region.

**Conclusions:** In conclusion, *S. commune* should be considered a potential causative agent of fungal disease. Currently, MALDI-TOF and sequencing techniques are necessary for its identification.

© 2020 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

*Schizophyllum commune*

Sinusitis

MALDI-TOF

Molecular biology

*Schizophyllum commune* es un hongo basidiomiceto de la familia Schizophyllaceae. Tiene una amplia distribución en la naturaleza a nivel mundial, colonizando maderas en descomposición<sup>1</sup>. Sin embargo, este hongo se ha considerado una causa infrecuente de enfermedad en el ser humano. A menudo se subdiagnostica en

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [belenfernandezcaso@gmail.com](mailto:belenfernandezcaso@gmail.com) (B. Fernández-Caso).

favor de especies del género *Aspergillus* debido a la similitud en los hallazgos histopatológicos y a la dificultad en su identificación<sup>10</sup>.

Desde 1986 se ha relacionado este basidiomiceto con casos de sinusitis maxilar<sup>5</sup>, pero la incidencia es desconocida. Los casos reportados son, principalmente, de sinusitis maxilar crónica y sinusitis fúngica alérgica (con eosinofilia)<sup>4-7,10,12-15</sup>. El diagnóstico micológico convencional, basado en el aislamiento en cultivo de *S. commune*, es complejo y se basa en lo siguiente: a) la detección de un micelio con estructuras características, como hifas con espículas y conexiones en abrazadera (fíbulas), ya que esta especie no forma conidias ni esporangiosporas en cultivo; además, su identificación se dificulta cuando hay hifas monocarióticas que, a diferencia de las dicarióticas, carecen de fíbulas<sup>1</sup>; b) en la observación macroscópica se encuentra un rápido crecimiento a 37 °C en medios convencionales para hongos de colonias blancas, con aspecto denso y un olor desagradable<sup>10</sup>. Gracias a la incorporación de nuevas técnicas de identificación basadas en espectrometría de masas (MALDI-TOF) y biología molecular, el número de casos publicados en la literatura en los que se describe la implicación de *S. commune* en enfermedad humana está aumentando<sup>7</sup>. A continuación, presentamos dos casos recogidos en el Hospital Universitario de La Princesa en Madrid, en los que se identificó *S. commune* como agente causal de enfermedad.

### Caso 1

Un varón de 38 años, sin antecedentes médicos de interés, es derivado al servicio de Otorrinolaringología (ORL) tras el hallazgo casual en una ortopantomografía de una densidad metálica en el seno maxilar izquierdo. Se programó cirugía ambulatoria ante la sospecha de un cuerpo extraño, posiblemente metálico, introducido por el paciente en la nariz. Durante la cirugía, se realizó una apertura del seno maxilar y se observó, en su lugar, una bola de aspecto fúngico. Se procedió a la limpieza del seno y se envió una muestra de la bola al laboratorio para estudio microbiológico. El paciente recibió el alta a las 24 h de la intervención, tras una evolución postoperatoria favorable, con una pauta de un ciclo de amoxicilina/clavulánico 875/125 mg durante siete días, analgesia y lavados nasales con agua de mar tres veces al día. Como juicio clínico, se estableció rinosinusitis crónica no invasiva. Se realizaron revisiones hasta los 7 meses, y ante la evolución satisfactoria, el paciente fue dado de alta.

En el laboratorio de microbiología se recibió una muestra de seno maxilar para estudio de bacterias, hongos y micobacterias. La siembra se realizó en agar sangre, agar chocolate, agar Sabouraud-cloranfenicol, agar Sabouraud-cloranfenicol-actidiona y caldo tioglicolato, con incubación de todos los medios en atmósfera aerobia y a 37 °C, excepto el agar Sabouraud, que se incubó a 30 °C, y el agar chocolate, que fue incubado en atmósfera de CO<sub>2</sub>. Además, se sembró también en medio líquido MGIT previa descontaminación de la muestra. En la tinción de Gram de la muestra no se observaron polimorfonucleares ni microorganismos, y el cultivo para bacterias y micobacterias resultó negativo.

A los 4 días de incubación se observó en el agar Sabouraud-cloranfenicol el crecimiento en cultivo puro de un micelio blanco, también presente en los medios de agar chocolate y agar sangre. Se realizó una tinción de azul de lactofenol y se observaron posibles fíbulas en el examen microscópico. Tras subcultivar el aislamiento e incubarlo 6 días se identificó el microorganismo como *S. commune* (score de 1,825) mediante MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Alemania). Se determinó la sensibilidad a fluconazol, voriconazol, caspofungina y anfotericina B mediante E-test en medio RPMI 2% glucosa. Para cada antifúngico testado se determinó la siguiente concentración mínima inhibidora (CMI): fluconazol CMI > 256 µg/ml, voriconazol CMI 0,03 µg/ml, caspofungina CMI > 32 µg/ml y anfotericina B CMI 0,50 µg/ml. Para

confirmar la especie, ante la falta de experiencia con este basidiomiceto, se envió la cepa al Centro Nacional de Microbiología (CNM) del Instituto de Salud Carlos III, donde se identificó como *S. commune* mediante la amplificación y secuenciación de la región ITS. Las secuencias fueron analizadas y editadas con el programa Seqman (Lasergene; DNASTar, Inc., Madison, WI, EE. UU.) y se compararon con las secuencias de referencia de las bases de datos del GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank/>), Mycobank (<http://www.mycobank.org/>) y la base de datos que posee el Servicio de Micología del CNM con secuencias tipo y de referencia de las principales colecciones internacionales. El análisis posterior de las secuencias se realizó mediante la comparación con las correspondientes a las especies de *Schizophyllum* de la base de datos Genbank. La secuencia ITS de la cepa obtuvo un porcentaje de similitud del 100% con la secuencia ITS de la cepa tipo de *S. commune* (número de acceso del GenBank: SUB6178565 CNM-CM8857 MN313584) y, por tanto, se identificó como *S. commune*.

### Caso 2

Un varón de 74 años, hipertenso, diabético y con antecedentes de ictus isquémico, polimialgia reumática y síndrome de apneas-hipopneas del sueño, acudió al servicio de Urgencias por cefalea opresiva temporal izquierda, de varios días de evolución, que no cedía con analgesia habitual; no presentaba otros síntomas acompañantes. Al tratarse de cefalea con síntomas de alarma, se solicitó una TAC cerebral urgente en el que se visualizó ocupación del seno esfenoidal izquierdo. Fue dado de alta con tratamiento analgésico antiinflamatorio exclusivamente y fue citado para resonancia magnética (RM) de senos y facial en consultas de ORL. Las imágenes obtenidas por RM mostraron una ocupación del seno esfenoidal izquierdo compatible con mucocele con protrusión y abombamiento hacia el clivus. El paciente fue sometido a cirugía endoscópica nasosinusal combinada por parte de neurocirugía y ORL. Durante este procedimiento, se obtuvo abundante secreción seromucosa del seno esfenoidal izquierdo, que se envió al laboratorio para estudio microbiológico de bacterias y hongos. Al día siguiente de la intervención, fue dado de alta con una pauta de tratamiento de amoxicilina/clavulánico 875/125 mg durante siete días y analgesia habitual y, una vez retirado el taponamiento nasal, lavados nasales con agua de mar tres veces al día, que se continuaron hasta las revisiones posteriores. Se realizaron revisiones al mes y a los 3 meses, en las que el paciente presentaba clínica de cefaleas intermitentes. Una vez obtenido el resultado del cultivo microbiológico, se derivó al paciente a las consultas de Infecciosas, donde se prescribió voriconazol, 200 mg cada 12 h durante seis semanas. En la RM de control, se observó nueva aparición de mucocele con ocupación de seno esfenoidal izquierdo y afectación ósea consistente en osteomielitis en la base del cráneo. Tras estos hallazgos se solicitó RM con neuronavegador y el caso fue valorado conjuntamente desde ORL y neurocirugía para plantear una nueva intervención quirúrgica combinada, ante la sospecha de una posible afectación cerebral tras la rotura de la pared ósea posterior del seno esfenoidal. Finalmente, el paciente solo fue tratado con el antifúngico prescrito, ya que en la PET-TAC no se apreció captación y las analíticas no presentaron elevación de los reactantes de fase aguda.

En el laboratorio de Microbiología, la muestra de mucocele se cultivó en medios para hongos y bacterias del mismo modo que en el caso 1. En el cultivo aerobio para bacterias se aisló *Klebsiella pneumoniae*, mientras que en el cultivo de hongos se obtuvo crecimiento de un hongo filamentoso tras ocho días de incubación. En el examen microscópico de una preparación teñida con azul de lactofenol no se observó esporulación, lo que no permitió la identificación del hongo, aunque sí se identificó mediante MALDI-TOF como *S. commune* (score de 1,646). El estudio de sensibilidad a los

antifúngicos se realizó sin éxito en el laboratorio. Posteriormente, se envió la cepa al CNM para la confirmación de especie y estudio de la sensibilidad antifúngica. En el CNM se confirmó la identificación mediante la secuenciación de la región ITS descrita en el caso 1. La secuencia ITS de la cepa obtuvo un porcentaje de similitud del 100% con la cepa tipo de *S. commune* (número de acceso del GenBank: SUB6178565 CNM-CM8857 MN313584). En cuanto a la sensibilidad antifúngica, tampoco se pudieron informar resultados en el CNM, ya que la cepa no creció en RPMI 2% glucosa.

## Discusión

El papel etiológico de *S. commune* en enfermedades como la sinusitis crónica y alérgica está cada vez más refrendado en la literatura<sup>4-7,10,12-15</sup>. Las referencias encontradas mencionan mayoritariamente casos de *S. commune* con afectación del seno maxilar<sup>4,5,10</sup>. A pesar de ser infrecuentes la infección o colonización por este basidiomiceto en otras localizaciones, se han descrito casos con afectación cerebral<sup>2,9</sup>, del paladar blando y duro<sup>8</sup>, y afectación pulmonar en el ser humano<sup>3,9,11</sup>. En este trabajo presentamos, hasta donde podemos saber, el primer caso descrito de infección por *S. commune* con afectación del seno esfenoidal. Además, resaltamos la importancia de estas infecciones en pacientes inmunocompetentes, como en el relatado en el caso 1. Los casos descritos en la literatura son en pacientes inmunocompetentes, la mayoría mujeres<sup>6,7,12,13</sup>. Mientras que algunos autores sugieren que *S. commune*, saprófito lignolítico en bosques de todo el mundo, se trata de un patógeno emergente, otros apuntan a un aumento de casos debido a las mejoras incorporadas en los laboratorios clínicos para su identificación, disminuyendo así las posibilidades de infradiagnóstico o confusión con especies de *Aspergillus*<sup>7</sup>. Los casos aquí presentados indican que la identificación microscópica de *S. commune* puede suponer un desafío; sin embargo, confirmamos que la espectrometría de masas MALDI-TOF es una herramienta de gran utilidad para identificar esta especie. Las técnicas moleculares de secuenciación son útiles como herramienta de confirmación. Un diagnóstico correcto y precoz puede evitar tratamientos antibióticos inadecuados, cronicidad de la enfermedad o complicaciones a los pacientes. El primer caso de los aquí presentados no fue tratado con tratamiento antifúngico, ya que presentó buena evolución clínica tras la intervención quirúrgica y la limpieza del seno afectado. En el segundo caso, el paciente no evolucionó favorablemente a pesar de la intervención quirúrgica y el tratamiento antibiótico empírico; tras valorarse el aislamiento microbiológico, se prescribió antifúngico dando lugar a una mejoría clínica del paciente.

Concluimos que no debe subestimarse este basidiomiceto como un patógeno oportunista. Su correcta identificación microbiológica es relevante para comenzar la terapia antifúngica y mejorar la evolución clínica de los pacientes infectados.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A la Dra. Ana Alastruey (Laboratorio de Micología, Centro Nacional de Microbiología), por su colaboración.

## Bibliografía

- Buzina W, Lang-Loidolt D, Braun H, Freudenschuss K, Stammberger H. Development of molecular methods for identification of *Schizophyllum commune* from clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2001;39:2391–6.
- Chavez Batista A, Maia JA, Singer R. Basidioneumycosis on man. *An Soc Biol Pernambuco*. 1955;13:52–60.
- Ciferri R, Chavez Batista A, Campos S. Isolation of *Schizophyllum commune* from a sputum. *Att Ist Bot Univ di Pavia*. 1957;14:118–20.
- Dobias R, Schwarz P, Ryskova T, Mrázek J, Kantorova M, Hamal P. Maxillary sinus infection due to *Schizophyllum commune*. *Mycoses*. 2007;58:119.
- Kern ME, Uecker FA. Maxillary sinus infection caused by the homobasidiomycetous fungus *Schizophyllum commune*. *J Clin Microbiol*. 1986;23:1001–5.
- Liu X, Zou H, Chen Q, Lu C. Allergic fungal sinusitis caused by *Schizophyllum commune*. *World J Otorhinolaryngol Neck Surg*. 2017;3:59–63.
- Michel J, Maubon D, Varoquaux DA, Boulze C, Normand AC, Righini CA, et al. *Schizophyllum commune*: An emergent or misdiagnosed fungal pathogen in rhinology? *Med mycol*. 2016;54:301–9.
- Restrepo A, Greer DL, Robledo M, Osorio O, Mondragón H. Ulceration of the palate caused by a basidiomycete *Schizophyllum commune*. *Sabouraudia*. 1973;11:201–4.
- Rihs JD, Padhye AA, Good CB. Brain abscess caused by *Schizophyllum commune*: An emerging basidiomycete pathogen. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1628–32.
- Sigler L, Bartley JR, Parr DH, Morris AJ. Maxillary sinusitis caused by medusoid form of *Schizophyllum commune*. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3395–8.
- Sigler L, de la Maza L, Tan G, Egger KN, Sherburne RK. Diagnostic difficulties caused by a nonclamped *Schizophyllum commune* isolate in a case of fungus ball of the lung. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1979–83.
- Sigler L, Estrada S, Montealegre NA, Jaramillo E, Arango M, de Bedout C, et al. Maxillary sinusitis caused by *Schizophyllum commune* and experience with treatment. *J Med Vet Mycol*. 1997;35:365–70.
- Swain B, Panigrahy R, Panigrahi D. *Schizophyllum commune* sinusitis in an immunocompetent host. *Indian J Med Microbiol*. 2011;29:439–43.
- Taguchi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Kawabata T, Wakayama M, Ogoshi T, et al. Allergic fungal sinusitis caused by *Bipolaris spicifera* and *Schizophyllum commune*. *Med Mycol*. 2007;45:559–64.
- Tsukatani T, Ogawa H, Anzawa K, Kobayashi E. *Schizophyllum commune*—induced allergic fungal rhinosinusitis and sinobronchial mycosis. *Med Mycol Case Rep*. 2015;8:10–3.