



Tratamento bem-sucedido da cromoblastomicose pela associação entre criocirurgia e itraconazol em dose baixa

Successful treatment of chromoblastomycosis by the combination of cryosurgery with low-dose itraconazole

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2023150154>

RESUMO

Cromoblastomicose é uma infecção granulomatosa crônica causada por fungos dematiáceos, com apresentações clínicas variadas, que podem representar um desafio terapêutico. Neste relato, apresentamos um caso de cromoblastomicose em forma localizada, de longa evolução, em paciente idoso, resistente a terapêuticas medicamentosas prévias, tratado com sucesso pela associação entre um método físico e tratamento farmacológico sistêmico, o que permitiu o uso de dose reduzida do medicamento.

Palavras-chave: Cromoblastomicose; Criocirurgia; Itraconazol

ABSTRACT

Chromoblastomycosis is a chronic granulomatous infection caused by dematiaceous fungi with varied clinical presentations, which may represent a therapeutic challenge. In this report, we present a case of chromoblastomycosis in a localized form, with a long evolution, in an elderly patient, resistant to previous drug therapies, successfully treated by the association of a physical method with systemic pharmacological treatment, which allowed the use of a reduced dose of the drug.

Keywords: Chromoblastomycosis; Cryosurgery; Itraconazole

Relato de caso

Autores:

Talira Caserta Gon¹
Trícia Caserta Gon²
Airton dos Santos Gon³

- ¹ Centro Universitário Uningá, Medicina, Maringá (PR), Brasil.
- ² Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Medicina, Londrina (PR), Brasil.
- ³ Universidade Estadual de Londrina, Dermatologia, Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde, Londrina (PR), Brasil.

Correspondência:

Airton dos Santos Gon
Email: airton@sercomtel.com.br

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 29/05/2022

Decisão Final: 22/01/2023

Como citar este artigo:

Gon TC, Gon TC, Gon AS. Tratamento bem-sucedido da cromoblastomicose pela associação entre criocirurgia e itraconazol em dose baixa. Surg Cosmet Dermatol. 2023;15:e20220154.



INTRODUÇÃO

Cromoblastomicose é uma infecção granulomatosa crônica que acomete a pele e o tecido subcutâneo, causada por fungos dematiáceos (produtores de pigmento marrom). Em áreas endêmicas, as espécies prevalentes são *Fonsecaea pedrosoi* e *Cladophialophora carrionii*.¹ As lesões apresentam-se como placas verrucosas de crescimento lento, podendo ocorrer atrofia ou formação de nódulos e tumores. Pode ser considerada uma doença ocupacional, ocorrendo frequentemente em trabalhadores rurais. A maioria das lesões ocorre em áreas expostas, uma vez que o fungo é geralmente inoculado por trauma.^{2,3}

Em muitos casos, o tratamento da cromoblastomicose ainda representa um desafio, devido ao caráter crônico e recorrente das lesões, seja nas formas localizadas ou extensas da doença. Vários relatos têm demonstrado a utilidade de se associarem tratamentos farmacológicos a procedimentos físicos para se obterem melhores resultados.¹

A seguir, relata-se o tratamento bem-sucedido de um caso de cromoblastomicose de longa evolução pela associação entre criocirurgia com nitrogênio líquido e itraconazol em dose baixa.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, de 71 anos, apresentava lesões pruriginosas no abdome há 20 anos, sem melhora após várias tentativas de tratamento com agentes de uso tópico e antifúngicos sistêmicos. À época do surgimento das lesões, o paciente residia e trabalhava na zona rural, onde relatava, como atividade rotineira, o hábito de carregar lenha em contato com o abdome, sem qualquer proteção. Ao exame dermatológico, o paciente apresentava pápulas e placas verrucosas, bem delimitadas, na região periumbilical, mais à esquerda, em disposição corimbiforme (Figura 1). O diagnóstico de cromoblastomicose foi realizado pelo exame histopatológico, que mostrou reação granulomatosa crônica e hiperplasia epitelial, com presença de

fungos refringentes acastanhados; e confirmado pelo isolamento em cultura de tecido obtido por biópsia do fungo *Fonsecaea pedrosoi*. O paciente foi submetido a dois ciclos de aplicação de nitrogênio líquido em *spray* aberto. Devido à extensão, as lesões foram divididas por áreas e tratadas sequencialmente até atingir o congelamento e formação de halo (60 segundos). O segundo ciclo foi realizado após o descongelamento total das lesões (10 minutos). Itraconazol, na dose de 100mg ao dia por via oral, foi prescrito para uso contínuo até o retorno. Após 45 dias, o paciente apresentava melhora importante e regressão parcial das lesões (Figura 2), sendo submetido à segunda sessão de criocirurgia e sendo mantido o itraconazol na mesma dosagem. Aos 90 dias, apresentava regressão completa das lesões, sendo suspenso o tratamento (Figura 3). Foi realizado seguimento por cinco anos, sem recidiva do quadro (Figura 4).



FIGURA 2: Aspecto das lesões 45 dias após primeira sessão de crioterapia e uso de itraconazol



FIGURA 1: Pápulas e placas verrucosas na região periumbilical



FIGURA 3: Lesões maculares residuais após 90 dias de itraconazol e duas sessões de crioterapia



FIGURA 4: Aspecto final, sem sinais de recidiva

DISCUSSÃO

Pacientes com cromoblastomicose de longa evolução, tanto em formas localizadas quanto extensas, necessitam de tratamentos prolongados com antifúngicos sistêmicos em doses altas, por vezes associados a métodos físicos.⁴

Em recente revisão sistemática sobre a ação *in vitro* das drogas antifúngicas orais disponíveis para o tratamento da cromoblastomicose, com base na concentração inibitória mínima, as drogas mais efetivas foram, em ordem decrescente, posaconazol, terbinafina, itraconazol e voriconazol.⁵ No entanto, na prática clínica, dentre os antifúngicos utilizados, o itraconazol pode ser considerado a droga padrão. Seu uso é reconhecido de longa data por meio de relatos de curas clínicas e biológicas em cerca de 40% dos pacientes quando utilizado por períodos prolongados em dosagens que variam de 200mg a 400mg por dia.⁶ Durante o tratamento com itraconazol, as respostas teciduais mais importantes foram registradas na derme, observando-se redução da espessura da epiderme, diminuição parcial ou total do infiltrado granulomatoso, aumento da fibrose e alterações quantitativas/morfológicas.⁷

REFERÊNCIAS:

1. Brito AC, Bittencourt MJS. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *An Bras Dermatol*. 2018;93(4):495-506.
2. Kurien G, Sugumar K, Chandran V. Chromoblastomycosis. [Updated 2022 Feb 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) [Cited 2022 Jan.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470253/>
3. Correia RTM, Valente NYS, Criado PR, Martins JEC. Chromoblastomycosis: relato de 27 casos e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2010;85(4):448-54.
4. Queiroz-Telles F. Chromoblastomycosis: a neglected tropical disease. *Rev Inst Med Trop*. 2015;57(suppl 19):46-50.
5. Hellwig AHS, Heidrich D, Zanette RA, Scroferneker ML. *In vitro* susceptibility of chromoblastomycosis agents to antifungal drugs: a systematic review. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;16:108-14.
6. Queiroz-Telles F, Purim KF, Fillus JN, Bordignon GF, Lameira RP, Van Cutsem J, et al. Itraconazole in the treatment of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*. *Int J Dermatol*. 1992;31(11):805-12.
7. Purim KSM, Peretti MC, Fillus JN, Olandoski M. Chromoblastomycosis: tissue modifications during itraconazole treatment. *An Bras Dermatol*. 2017;92(4):478-83.
8. Sittart JAS, Valente NY. Tratamento da cromomicose pelo nitrogênio líquido [Treatment of chromomycosis with liquid nitrogen]. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1986;14(4):227-32.

A criocirurgia com nitrogênio líquido tem sido descrita como método eficaz no tratamento da cromoblastomicose há várias décadas.⁸⁻¹⁰ Embora seja aceita como modalidade eficaz de tratamento, ainda não se sabe ao certo qual o mecanismo que leva à cura da doença. A exposição de culturas dos microrganismos causadores a temperaturas tão baixas como -196°C não ocasionou a morte dos agentes.¹¹ Estes resultados demonstram que o frio isoladamente não pode ser responsabilizado pela destruição dos mesmos. Acredita-se que fenômenos biológicos tardios, como necrose com destruição tecidual e alterações na resposta imunológica do hospedeiro, sejam os verdadeiros responsáveis pela erradicação dos fungos nas lesões.^{12,13}

Uma estratégia para incrementar as taxas de cura e reduzir recorrências é a associação entre diferentes drogas, como o itraconazol e a terbinafina, bem como de métodos físicos associados aos antifúngicos orais. Dentre estes, a associação entre uma droga antifúngica oral e a criocirurgia com nitrogênio líquido tem sido um dos métodos mais descritos.¹⁴⁻¹⁶ No entanto, o uso de antifúngicos orais, em dosagem elevada, por períodos prolongados, tem seu uso limitado pelo custo elevado e pelos riscos de efeitos adversos importantes.

Neste paciente, em virtude da localização e extensão das lesões, a realização de cirurgia para remoção das lesões foi considerada pouco viável. Pela dimensão do defeito cirúrgico resultante, um fechamento primário por aproximação das bordas era improvável, o que implicaria necessidade de utilização de técnicas mais complexas como enxertos ou retalhos. Outro aspecto considerado, em se tratando de um paciente idoso, foi o de se evitar a utilização, em altas doses e por período prolongado, de drogas com potenciais efeitos adversos.

Diante desse contexto, a conduta terapêutica adotada foi a de se associar a criocirurgia com nitrogênio líquido, de forma não agressiva, com o antifúngico oral, em dosagem menor que a recomendada na literatura. Essa estratégia mostrou-se eficaz, reduzindo os custos e potenciais efeitos adversos, conferindo cura clínica e, consequentemente, melhor qualidade de vida para o paciente. ●

9. Pimentel ER, Castro LG, Cucé LC, Sampaio SA. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: a report on eleven cases. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(1):72-7.
10. Castro LG, Pimentel ER, Lacaz CS. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: 15 years' experience. *Int J Dermatol*. 2003;42(5):408-12.
11. Castro LGM. Mecanismo de cura da cromomicose pela criocirurgia com nitrogênio líquido: estudos *in vitro* sobre a resistência dos fungos causadores da doença ao frio. *An Bras Dermatol*. 1989;64(6):297-300.
12. Castro LGM, Salebian A, Lacaz CS. Células fúngicas permanecem viáveis por até doze dias em lesões de cromomicose tratadas pela criocirurgia com nitrogênio líquido. *An Bras Dermatol*. 2003;78(3):279-82.
13. Moraes AM, Velho PENF, Magalhães RF. Criocirurgia com nitrogênio líquido e as dermatoses infecciosas. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4):285-98.
14. Elkhachine Y, Elbenaye J, Er-Rami M, Sakkah A, Jakar A, Elhaouri M. Chromomycose cutanée étendue: efficacité de l'association terbinafine et cryothérapie [Extensive cutaneous chromomycosis: Efficacy of combined terbinafine and cryotherapy]. *Ann Dermatol Venerol*. 2018;145(8-9):512-5.
15. Kullavanijaya P, Rojanavanich V. Successful treatment of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi* by the combination of itraconazole and cryotherapy. *Int J Dermatol*. 1995;34(11):804-7.
16. Ranawaka RR, Amarasinghe N, Hewage D. Chromoblastomycosis: combined treatment with pulsed itraconazole therapy and liquid nitrogen cryotherapy. *Int J Dermatol*. 200;48(4):397-400.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Talira Caserta Gon  ORCID 0000-0002-1567-680X

Approval of the final version of the manuscript; preparation and writing of the manuscript; critical literature review; critical revision of the manuscript.

Trícia Caserta Gon  ORCID 0000-0003-4169-1840

Approval of the final version of the manuscript; preparation and writing of the manuscript; critical literature review; critical revision of the manuscript.

Airton dos Santos Gon  ORCID 0000-0003-1219-5581

Approval of the final version of the manuscript; study design and planning; preparation and writing of the manuscript; data collection, analysis, and interpretation; active participation in research orientation; intellectual participation in propaedeutic and/or therapeutic conduct of studied cases; critical revision of the manuscript.