



Cromoblastomicose

Principais agentes

Diagnóstico micológico

Susceptibilidade *in vitro* aos fármacos antifúngicos

Rowena Alves Coelho

INI/Fiocruz-RJ

rowena.alves@ini.fiocruz.br

- 1911 – 1º relato da doença - SP
- 1936 – *Fonsecaea pedrosoi*
- 1954 – *Cladosporium carrionii*
- Micose de Carrión, blastomicose negra, dermatite verrucosa, micose de Lane-Pedroso, doença de Fonseca, figueira, dentre outros
- Classificação internacional de doenças: CID-9 no 117.2, CID 10-B43
- 1992 - Cromoblastomicose – consenso de micologistas ISHAM (Sociedade Internacional de Micologia Animal e Humana)
- 2017 – Doença negligenciada - OMS





Micose subcutânea causada por implantação traumática – contato com o solo ou material vegetal contaminado com os agentes da doença

Fator de risco: atividades agrícolas, extrativistas e de construção civil (trauma na pele)

Doença negligenciada: afeta principalmente grupos de baixo nível socioeconômico que vivem em ambientes rurais de áreas de endemicidade em todo o mundo





A doença tem como principais **agentes etiológicos**:

- ❖ *Fonsecaea* spp.
- ❖ *Cladophialophora carrionii*
- ❖ *Phialophora verrucosa*
- ❖ *Exophiala* spp.
- ❖ *Rhinocladiella aquaspersa*
- ❖ Novas espécies: *Cyphellophora ludoviensis* e *R. tropicalis*

(Gomes, R R et al., 2016)

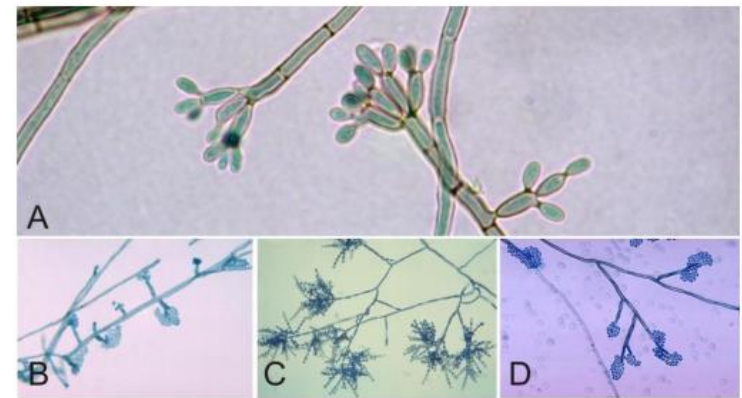
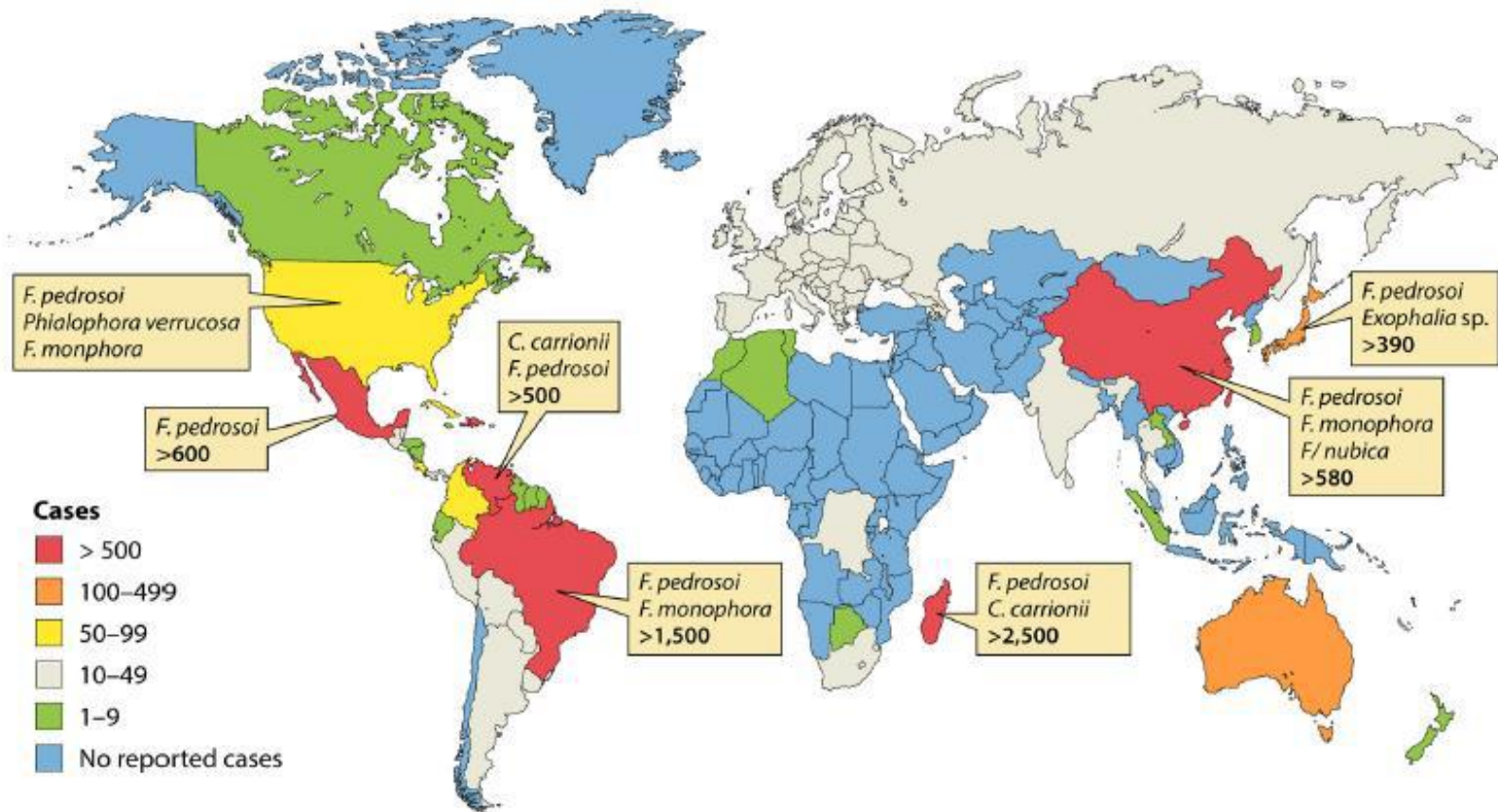


Figura 3. Agentes etiológicos da cromoblastomicose, A) *Fonsecaea pedrosoi*, B) *Phialophora verrucosa*, C) *Cladophialophora carrionii* e D) *Exophiala spinifera*. Fontes: A) Arquivo do Laboratório de Dermatologia-Imunologia; B) ,C) e D) <http://www.medicalhealthcareinfo.com>.

No Brasil, os agentes da CBM mais frequentes são espécies do gênero *Fonsecaea*

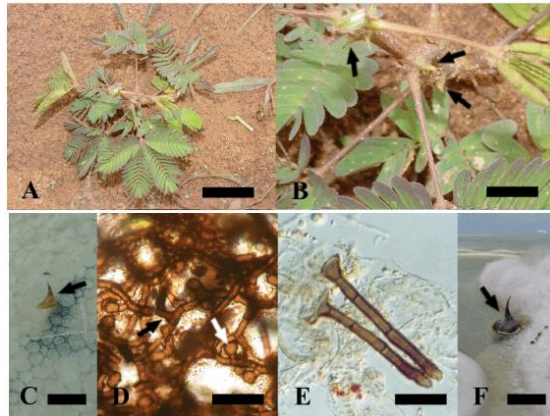
- Doença cosmopolita, com a maior prevalência em regiões tropicais e subtropicais
- Entre os países com climas temperados, houve relatos na Rússia, Canadá, Finlândia, República Tcheca, Romênia, Espanha e Polônia, além de alta incidência no Japão



Cladophialophora carrionii → regiões semi-áridas

Fonsecaea pedrosoi → regiões úmidas

- Brasil: ocorre na maioria dos estados, o país com o segundo maior número de casos, e onde o estado do Pará tem a maior prevalência (região norte)
- Os trabalhadores agrícolas, garimpeiros e madeireiros, predominantemente do sexo masculino, com idade entre 20 e 60 anos, representam 90% dos casos



Salgado, CG; 2004

Pará → *F. pedrosoi* (isolada de *Mimosa pudica*)

Maranhão
extração do coco babaçu
(*Orbignya phalerata*)





Figura 01. Diferentes aspectos clínicos das lesões de cromoblastomicose. A) Lesões verrucosas, vegetantes com fibrose acentuada e atrofia cicatricial, B) Lesões verrucosas e nodulares, C) Lesão em placa, psoriasiforme, D) Lesões verrucosas e nodulares, disseminadas pelo tegumento (SALGADO *et al.*, 2005).

Fonte: Arquivo do Laboratório de Dermato-Imunologia. Pacientes atendidos na Unidade de Referência em Dermatologia Sanitária "Dr. Marcello Candia".

- A – lesão verrucosa
- B – lesão verrucosa e nodular
- C – lesão em placa
- D – lesão verrucosa
- E – lesão verrucosa e nodular



Figura 4. Diferentes formas clínicas da cromoblastomicose. Cutânea localizada anular (A), em placa (B) ou nodular (C); cutânea difusa (D), sempre nodular. Todas as lesões são verrucosas. Fontes: A) Salgado *et al.* (2008); B), C) e D) Arquivo do Laboratório de Dermato-Imunologia.

- As lesões são classificadas de acordo com a sua **gravidade**: leve, moderada e grave



Lesões de CBM com diferentes graus de severidade. A. Forma leve; B. Forma moderada; C. Forma grave. (QUEIROZ-TELLES et al., Rev. 2017)



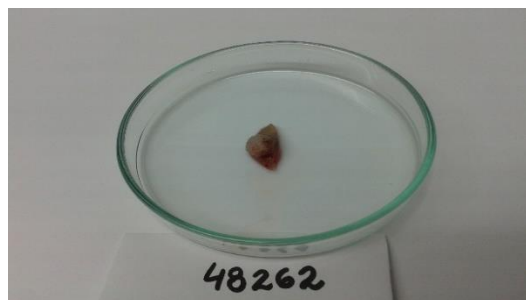
Tipos clínicos de lesões de CBM. (A) Lesão inicial com duração de 3 meses na perna. (B) Lesões nodulares confluentes no joelho. (C) Lesão tumoral (semelhante a uma couve-flor) na parte posterior do pé. (D) Lesão cicatricial com verruga com contornos serpiginosos e verrugosos. (E) Lesão verrucosa hiperqueratósica na sola do pé. (F) Lesão de placa violácea macia na raiz da coxa. (QUEIROZ-TELLES et al., Rev. 2017)



A. Coccidioidomycose; B. paracoccidioidomycose; C. feohifomicose; D. esporotricose; E. tuberculose verrucosa; F. doença de Bowen; G. pé de musgo. (Adaptado de QUEIROZ-TELLES et al., Rev. 2017)

O diagnóstico de CBM deve ser confirmado por **exame histopatológico** ou **micológico**

- Coleta de material → pus, tecido (biópsia) e exsudatos
- A coleta deve ser realizada na área lesional rica em pontos negros



Fragmento de pele de paciente com suspeita de CBM

**EXAME DIRETO
(KOH 10%)**



CULTURA

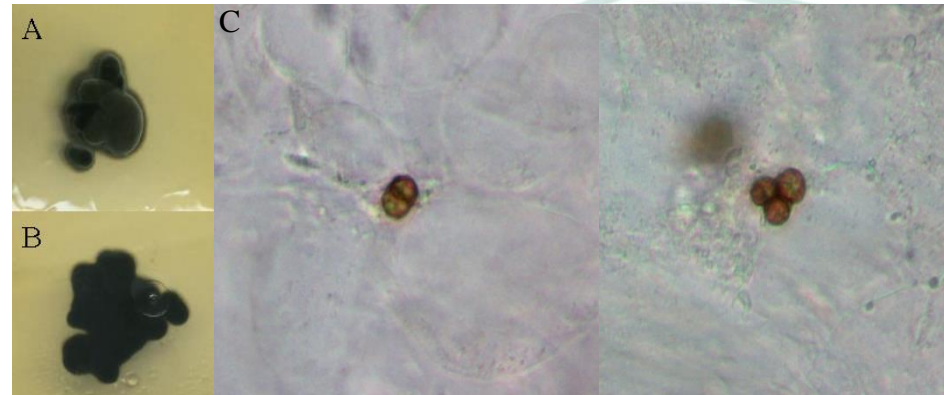
**Sabouraud ágar 2% dextrose
Micosel ágar**

- ✓ Presença de corpo muriforme no exame direto com KOH 10%



Estrutura de resistência, evasão do SI, intensa resposta granulomatosa → presente em parasitismo 35-37°C

Corpos muriformes são elementos globosos, com parede acastanhada espessa e septada em planos distintos

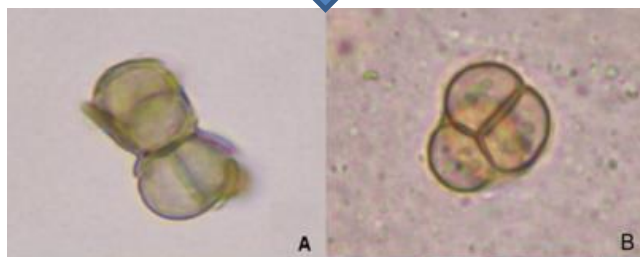


A e B. Crescimento de *Fonsecaea* spp. em cultivo; C. Corpo muriforme (aumento de 400x, microscópio e software Zeiss). Foto: Coelho, R.A. / Barbedo, L.S. (2016)

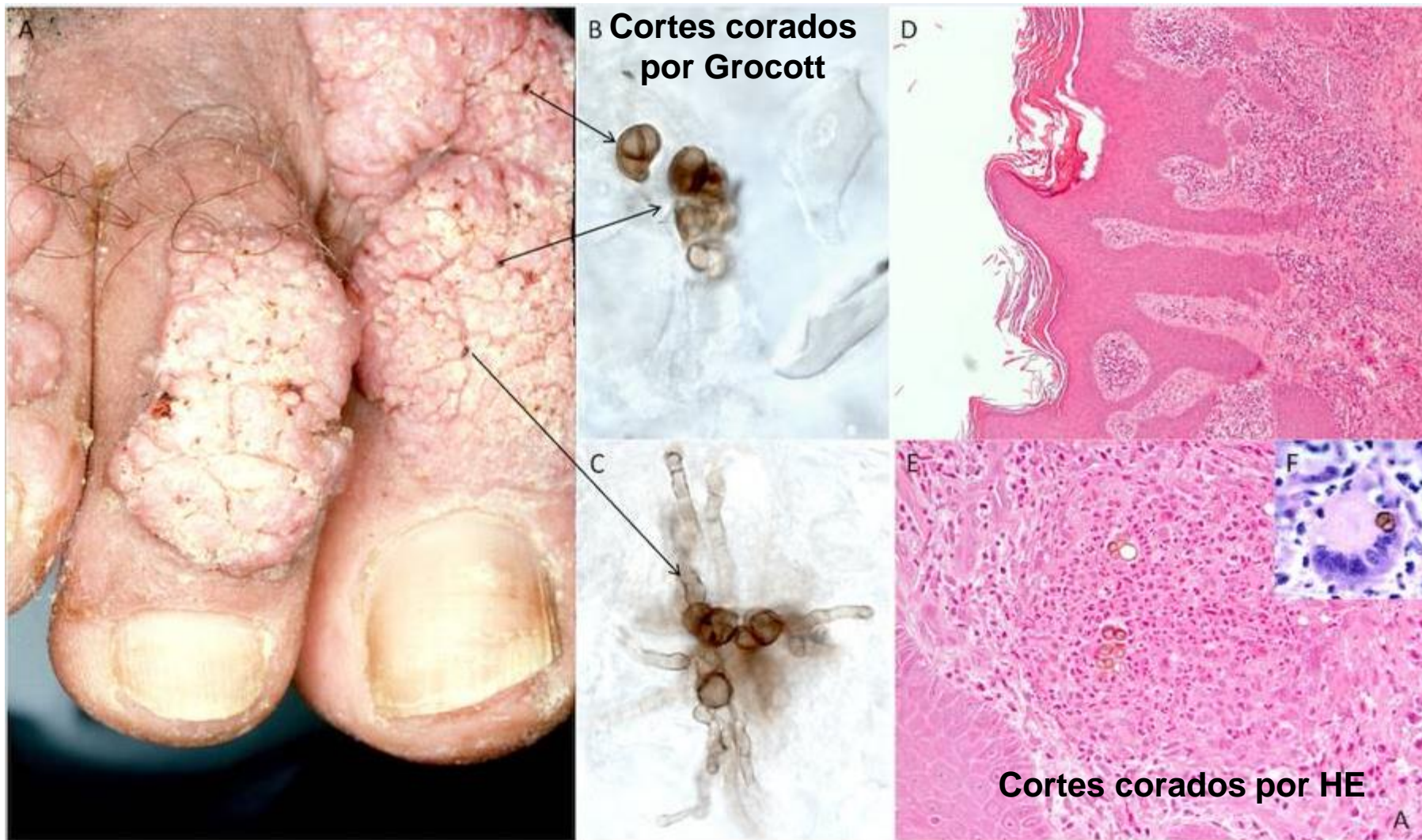
Cromoblastomicose

Feo-hifomicose

EMD

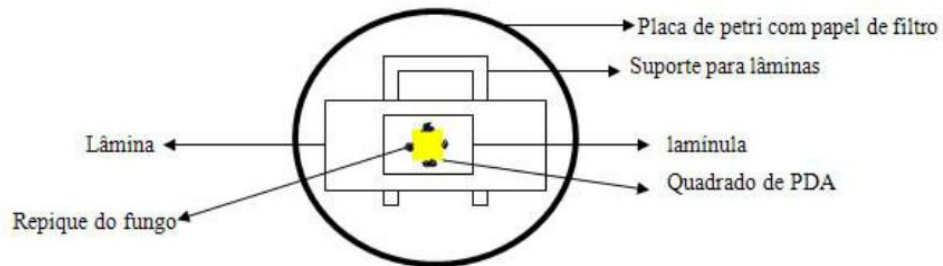


**FUNGOS
NEGROS**

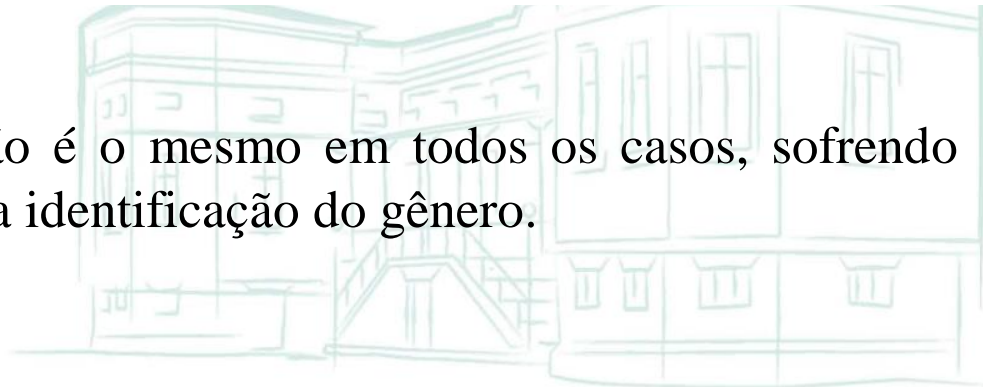


- **Cultura:**

Crescimento em torno de 7 a 15 dias de colônias escuras



O aspecto microscópico da cultura não é o mesmo em todos os casos, sofrendo variações na morfologia, fato que leva a identificação do gênero.



- Diferentes tipos de conidiação dos agentes de cromoblastomicose:



Fonsecaea-type
conidiation



Rhinocladiella-type
conidiation



Phialophora-type
conidiation



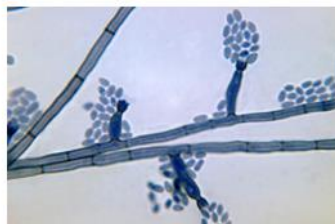
Cladosporium-type
conidiation



A diferenciação de gêneros e espécies somente é possível através de observação microscópica das estruturas de frutificação que podem ser do tipo cladospório, fialóforo ou rinocladiela:



Conidiogênese do gênero *Fonsecaea*



Conidiogênese do gênero *Phialophora*



Conidiogênese característica do gênero *Cladosporium*



Conidiogênese característica do gênero *Rhinocladiella*

EXTRAÇÃO, AMPLIFICAÇÃO E SEQUENCIAMENTO DA REGIÃO ITS1-5.8S-ITS2 DO rDNA

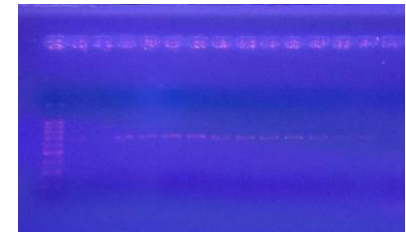
JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Aug. 2001, p. 2873-2879
0095-1137/01/\$04.00+0 DOI: 10.1128/JCM.39.8.2873-2879.2001
Copyright © 2001, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 39, No. 8

Detection and Identification of Fungal Pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8S Ribosomal DNA Typing in Ocular Infections

CONSUELO FERRER,^{1*} FRANCISCA COLOM,² SUSANA FRASÉS,² EMILIA MULET,³ JOSÉ L. ABAD,¹ AND JORGE L. ALIÓ^{1,3}

Departamento de Biología Molecular, Instituto Oftalmológico de Alicante, 03015 Alicante,¹ and Div. Microbiología,² and Patología y Cirugía-Div. Oftalmología,³ Universidad Miguel Hernández, 03550 Alicante, Spain



Plataforma de Sequenciamento Genômico PDTIS/ Fiocruz



As sequências foram editadas usando o programa *Sequencher* 4.9, alinhadas e analisadas com o programa *MEGA* 6.0



Molecular ecology and pathogenic potential of *Fonsecaea* species

G. S. DE HOOG*†, D. ATTILI-ANGELIS‡, V. A. VICENTES, A. H. G. GERRITS VAN DEN ENDE* & F. QUEIROZ-TELLES¶

*Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht and †Institute for Biodiversity and Ecosystem Dynamics, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ‡ESALQ/USP, Departamento de Genética, University of Sao Paulo, Piracicaba, §Escola Superior de Agricultura 'Luiz de Queiroz', Curitiba, University of Paraná and ¶Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Paraná, Paraná, Brazil

The genus *Fonsecaea* is revised on the basis of ribosomal DNA internal transcribed spacer (ITS) sequence data. Two species are recognized, *F. pedrosoi* and the new defined *F. monophora*. The distinction between these species does not correspond

Medical Mycology September 2010, 48, 800–806

informa
healthcare

Fonsecaea nubica sp. nov, a new agent of human chromoblastomycosis revealed using molecular data

M. J. NAJAFZADEH^{1,2,3}, J. SUN⁴, V. VICENTE⁵, L. XI⁴, A. H. G. GERRITS VAN DEN ENDE¹ & G. S. DE HOOG^{1,2,6*}

¹CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre, Utrecht, The Netherlands, ²Institute for Biodiversity and Ecosystem Dynamics, University of Amsterdam, The Netherlands, ³Department of Parasitology and Mycology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, ⁴Department of Dermatology, The Second Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong, China, ⁵Department of Basic Pathology, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil and ⁶Peking University Health Science Center, Research Center for Medical Mycology, Beijing, China

Fonsecaea pugnacius, a Novel Agent of Disseminated Chromoblastomycosis

Conceição M. P. S. de Azevedo,^a Renata R. Gomes,^b Vania A. Vicente,^b Daniel W. C. L. Santos,^c Sirlei G. Marques,^d Mariana M. F. do Nascimento,^b Caroline E. W. Andrade,^b Raimunda R. Silva,^a Flávio Queiroz-Telles,^{b,e} G. Sybren de Hoog^{b,f}

Department of Medicine, Federal University of Maranhão, Brazil, São Luis, MA, Brazil^a; Microbiology, Parasitology and Pathology Post-graduation Program, Department of Basic Pathology, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil^b; Institute of Infectious Diseases Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brazil^c; University Hospital of Federal University of Maranhão and Cedro Laboratories Maranhão, São Luis, MA, Brazil^d; Clinical Hospital of the Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil^e; Centraalbureau voor Schimmelcultures KNAW Fungal Biodiversity Centre, Utrecht, The Netherlands^f

Nas últimas décadas, novas espécies de *Fonsecaea* foram descritas



✓ *F. pedrosoi* e *F. nubica* → CBM clássica

✓ *F. monophora* e *F. pugnacius* → neurotropismo, disseminação em outros órgãos, ou feohifomicose (ausência de corpo muriforme)

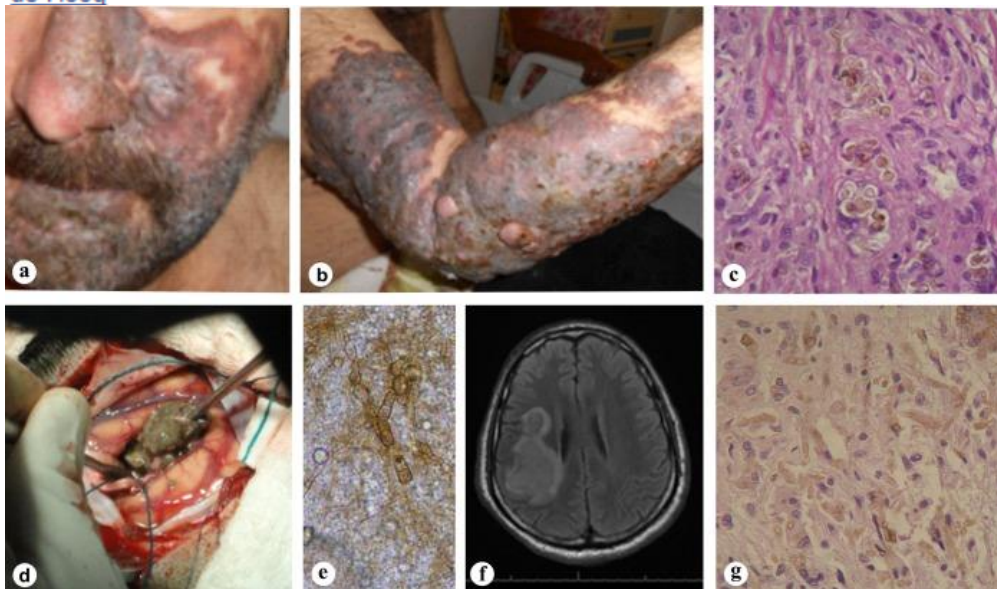
J Clin Microbiol. 2015 Aug; 53(8): 2674–2685.

PMCID: PMC4508443

Published online 2015 Jun 17. doi: [10.1128/JCM.00637-15](https://doi.org/10.1128/JCM.00637-15)

Fonsecaea pugnacius, a Novel Agent of Disseminated Chromoblastomycosis

[Conceição M. P. S. de Azevedo](#),^a [Renata R. Gomes](#),^b [Vania A. Vicente](#),^{✉b} [Daniel W. C. L. Santos](#),^c [Sirlei G. Marques](#),^d [Mariana M. F. do Nascimento](#),^b [Caroline E. W. Andrade](#),^b [Raimunda R. Silva](#),^a [Flávio Queiroz-Telles](#),^{b,e} and [G. Sybren de Hoog](#)^{✉b,f}



*Essas espécies são indistinguíveis pela morfologia sendo necessários testes moleculares para diferenciá-las.

RESEARCH ARTICLE

Molecular identification and antifungal susceptibility profiles of clinical strains of *Fonsecaea* spp. isolated from patients with chromoblastomycosis in Rio de Janeiro, Brazil

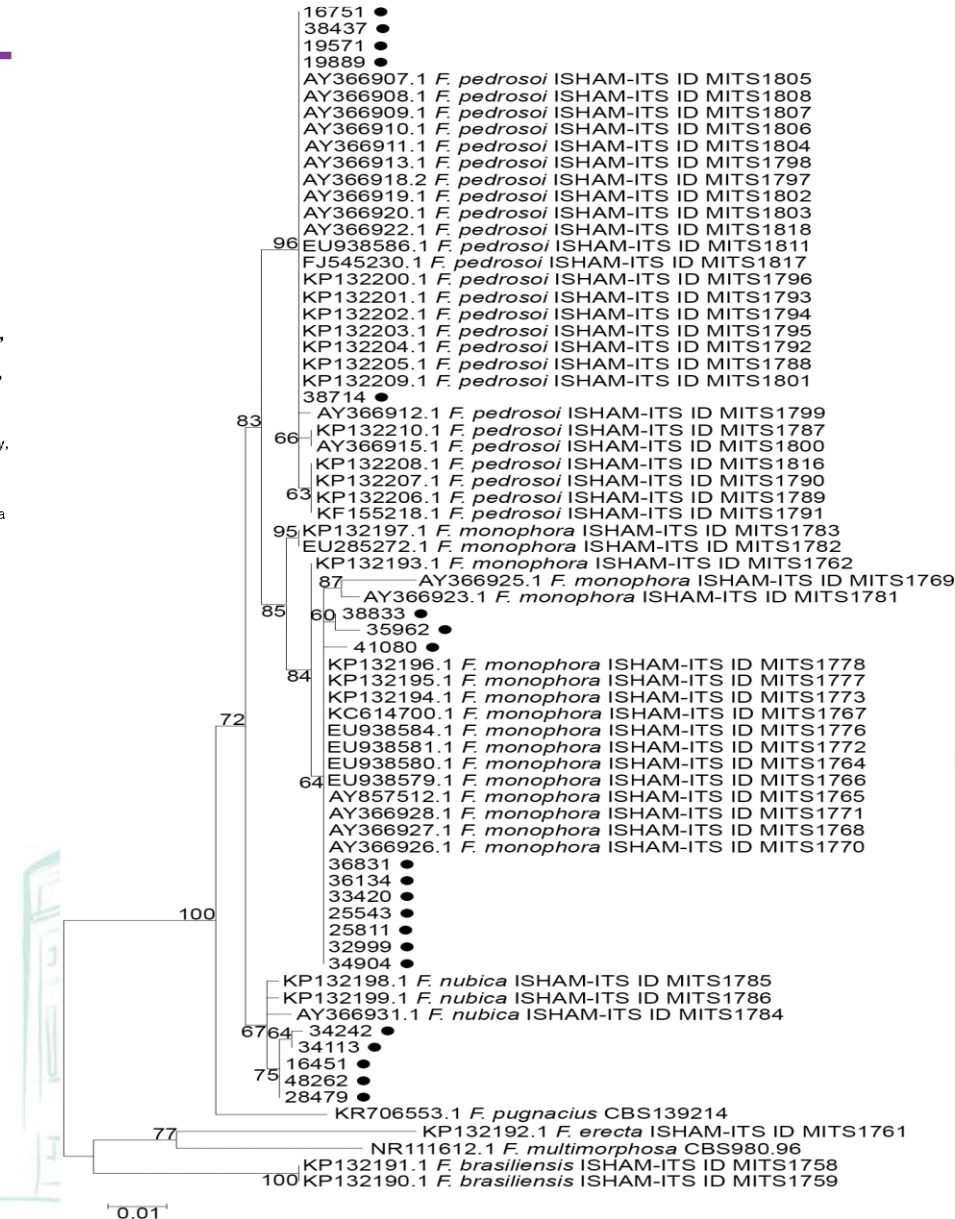
Rowena Alves Coelho¹, Fábio Brito-Santos¹, Maria Helena Galdino Figueiredo-Carvalho¹, Juliana Vitoria dos Santos Silva¹, Maria Clara Gutierrez-Galhardo², Antonio Carlos Francesconi do Valle², Rosely Maria Zancopé-Oliveira¹, Luciana Trilles¹, Wieland Meyer³, Dayvison Francis Saraiva Freitas², Rodrigo Almeida-Paes^{1*}

1 Laboratory of Mycology, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil, **2** Laboratory of Clinical Research in Infectious Dermatology, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil, **3** Molecular Mycology Research Laboratory, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Clinical School-Sydney Medical School, Marie Bashir Institute for Infectious Diseases and Biosecurity, University of Sydney, Westmead Institute for Medical Research, Sydney, Australia



O estudo incluiu **20 isolados** de fungos demáceos obtidos de 17 pacientes com CBM. Os isolados obtidos das lesões desses pacientes foram armazenados de 1999 a 2015 no Laboratório de Micologia do INI e identificados fenotipicamente como *Fonsecaea pedrosoi*.

- *Fonsecaea monophora* (n = 10)
- *F. pedrosoi* (n = 5)
- *F. nubica* (n = 5)



- ✓ Itraconazol
- ✓ Terbinafina



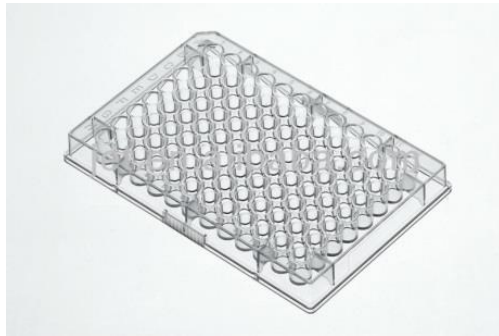
- Tratamento longo e com altas taxas de recaída
- Distância das unidades de saúde e alto custo do tratamento
- Demora do diagnóstico e início do tratamento
- Associação de fármacos antifúngicos
- Uso de métodos físicos associados à terapia antifúngica



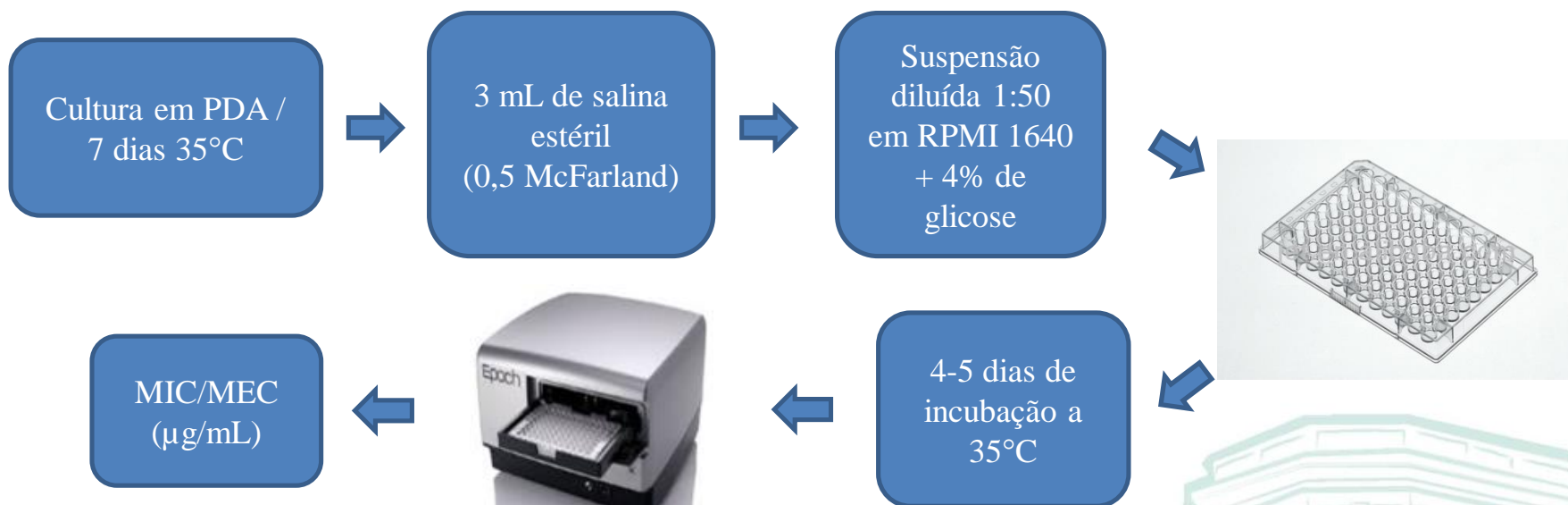
SUSCEPTIBILIDADE *IN VITRO* AOS FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

Não há padronização para a determinação da susceptibilidade *in vitro* para agentes da CBM

Determinar o perfil de susceptibilidade é importante para comparar os dados *in vitro* com a resposta *in vivo* do paciente em relação ao fármaco de escolha para o tratamento



M38-A2, CLSI



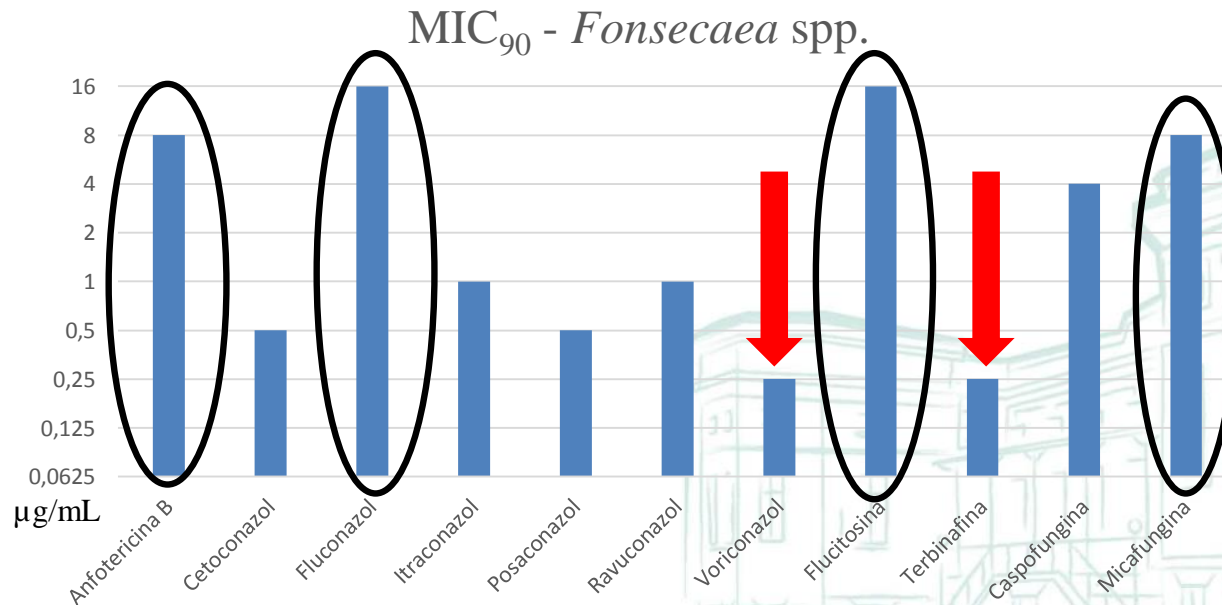
Fármacos antifúngicos: anfotericina B, flucitosina, terbinafina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, ravuconazol, caspofungina e micafungina.

RESEARCH ARTICLE

Molecular identification and antifungal susceptibility profiles of clinical strains of *Fonsecaea* spp. isolated from patients with chromoblastomycosis in Rio de Janeiro, Brazil

Rowena Alves Coelho¹, Fábio Brito-Santos¹, Maria Helena Galdino Figueiredo-Carvalho¹, Juliana Vitoria dos Santos Silva¹, Maria Clara Gutierrez-Galhardo², Antonio Carlos Francesconi do Valle², Rosely Maria Zancopé-Oliveira¹, Luciana Trilles¹, Wieland Meyer³, Dayvison Francis Saraiva Freitas², Rodrigo Almeida-Paes^{1*}

1 Laboratory of Mycology, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil, **2** Laboratory of Clinical Research in Infectious Dermatology, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil, **3** Molecular Mycology Research Laboratory, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Clinical School-Sydney Medical School, Marie Bashir Institute for Infectious Diseases and Biosecurity, University of Sydney, Westmead Institute for Medical Research, Sydney, Australia



DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM)

RESEARCH ARTICLE

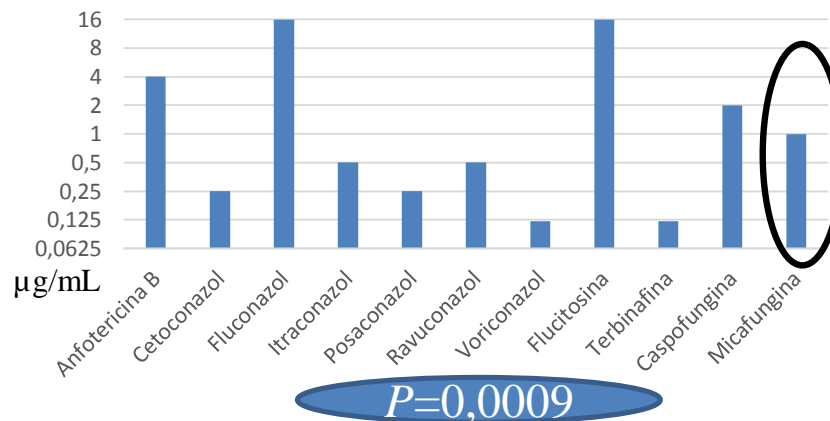
Molecular identification and antifungal susceptibility profiles of clinical strains of *Fonsecaea* spp. isolated from patients with chromoblastomycosis in Rio de Janeiro, Brazil

Rowena Alves Coelho¹, Fábio Brito-Santos¹, Maria Helena Galdino Figueiredo-Carvalho¹, Juliana Vitoria dos Santos Silva¹, Maria Clara Gutierrez-Galhardo², Antonio Carlos Francesconi do Valle², Rosely Maria Zancopé-Oliveira¹, Luciana Trilles¹, Wieland Meyer³, Dayvison Francis Saraiva Freitas², Rodrigo Almeida-Paes^{1*}

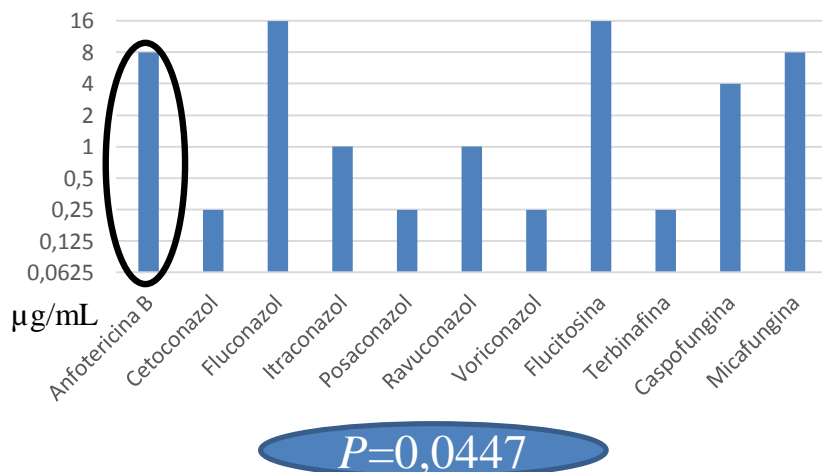
¹ Laboratory of Mycology, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ² Laboratory of Clinical Research in Infectious Dermatology, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ³ Molecular Mycology Research Laboratory, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Clinical School-Sydney Medical School, Marie Bashir Institute for Infectious Diseases and Biosecurity, University of Sydney, Westmead Institute for Medical Research, Sydney, Australia



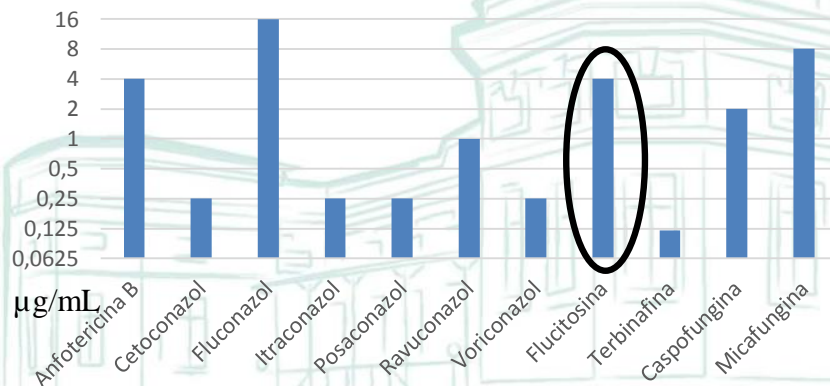
MIC₉₀ - *Fonsecaea pedrosoi* (N=5)



MIC₉₀ - *Fonsecaea monophora* (N=10)

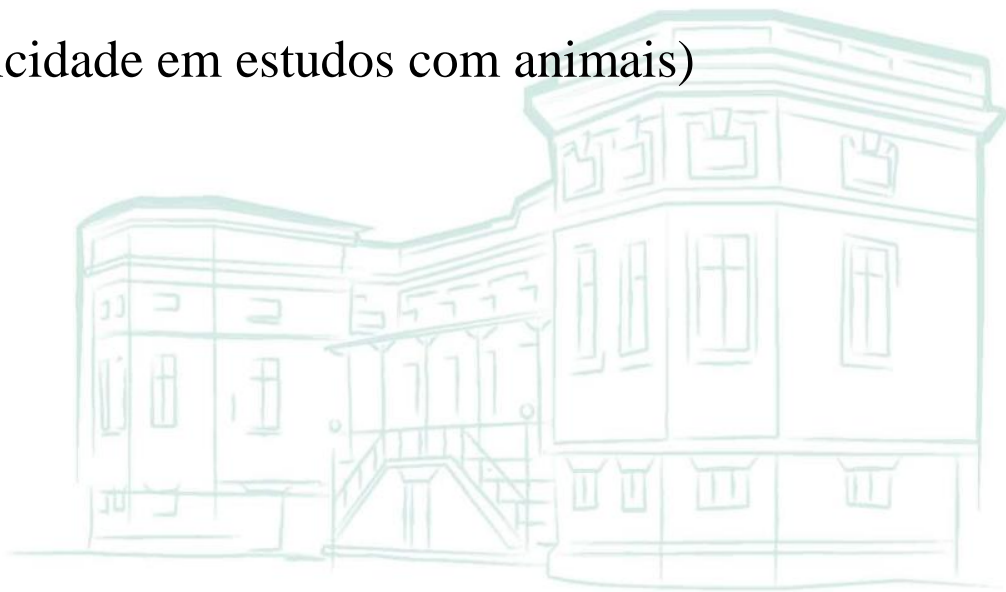


MIC₉₀ - *Fonsecaea nubica* (N=5)



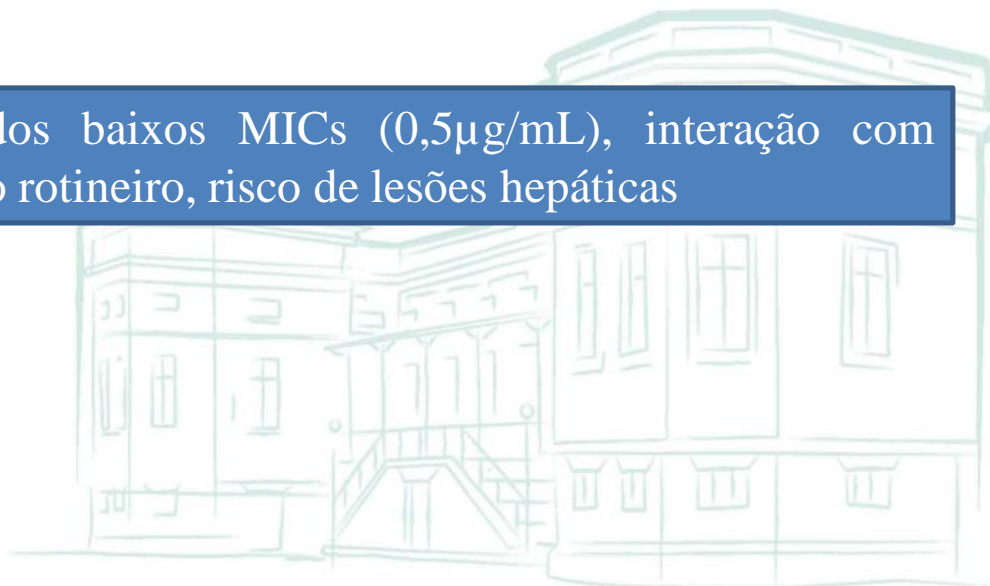
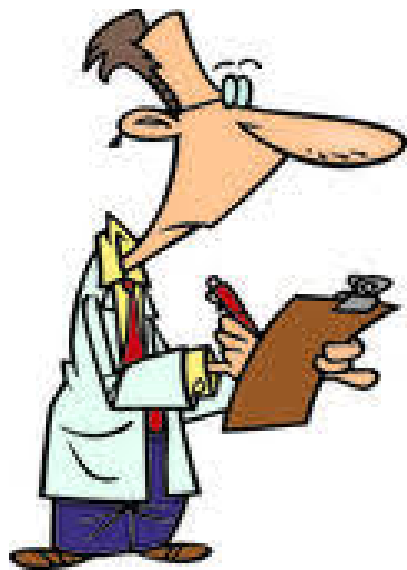


- **TRB e VRZ:** Baixos MICs $\leq 0,25\mu\text{g/mL}$ – apresentaram melhor atividade *in vitro*
- ❖ VRZ seu uso por longos períodos pode trazer riscos
- **ITZ:** o fármaco mais utilizado no tratamento da CBM, apresentou MICs $\leq 1\mu\text{g/mL}$
- **PSZ:** MICs $\leq 0,5\mu\text{g/mL}$ (alto custo, tratamento longo)
- **RVZ:** MICs $\leq 1\mu\text{g/mL}$ (sem toxicidade em estudos com animais)





- **AMB:** elevados valores de MIC, efeitos adversos diversos, reativação da lesão → fatores que dificultam o uso na terapia da CBM ($8\mu\text{g/mL}$)
 - **Equinocandinas (MFG e CAS):** elevados valores de MEC ($8\mu\text{g/mL}$ e $4\mu\text{g/mL}$, respectivamente)
 - **5-FC e FLZ:** elevados valores de MIC ($16\mu\text{g/mL}$)
 - ❖ *Fonsecaea* parece desenvolver resistência *in vitro* a 5-FC
- **CTZ:** apesar dos baixos MICs ($0,5\mu\text{g/mL}$), interação com fármacos de uso rotineiro, risco de lesões hepáticas





- É comum o uso de fármacos antifúngicos combinados como estratégia terapêutica
- Algumas combinações já foram descritas na literatura: ITZ/TRB, ITZ/5-FC, AMB/5-FC



TESTE COM COMBINAÇÃO DE FÁRMACOS (TABULEIRO DE XADREZ)

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|----|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|
| A | CE | AMB 4,0 5-FC 4,0 | AMB 2,0 5-FC 4,0 | AMB 1,0 5-FC 4,0 | AMB 0,5 5-FC 4,0 | AMB 0,25 5-FC 4,0 | AMB 0,12 5-FC 4,0 | AMB 0,06 5-FC 4,0 | AMB 0,03 5-FC 4,0 | AMB 0,015 5-FC 4,0 | AMB 0,0075 5-FC 4,0 | 5-FC 4,0 |
| B | CE | AMB 4,0 5-FC 2,0 | AMB 2,0 5-FC 2,0 | AMB 1,0 5-FC 2,0 | AMB 0,5 5-FC 2,0 | AMB 0,25 5-FC 2,0 | AMB 0,12 5-FC 2,0 | AMB 0,06 5-FC 2,0 | AMB 0,03 5-FC 2,0 | AMB 0,015 5-FC 2,0 | AMB 0,0075 5-FC 2,0 | 5-FC 2,0 |
| C | CE | AMB 4,0 5-FC 1,0 | AMB 2,0 5-FC 1,0 | AMB 1,0 5-FC 1,0 | AMB 0,5 5-FC 1,0 | AMB 0,25 5-FC 1,0 | AMB 0,12 5-FC 1,0 | AMB 0,06 5-FC 1,0 | AMB 0,03 5-FC 1,0 | AMB 0,015 5-FC 1,0 | AMB 0,0075 5-FC 1,0 | 5-FC 1,0 |
| D | CE | AMB 4,0 5-FC 0,5 | AMB 2,0 5-FC 0,5 | AMB 1,0 5-FC 0,5 | AMB 0,5 5-FC 0,5 | AMB 0,25 5-FC 0,5 | AMB 0,12 5-FC 0,5 | AMB 0,06 5-FC 0,5 | AMB 0,03 5-FC 0,5 | AMB 0,015 5-FC 0,5 | AMB 0,0075 5-FC 0,5 | 5-FC 0,5 |
| E | CE | AMB 4,0 5-FC 0,25 | AMB 2,0 5-FC 0,25 | AMB 1,0 5-FC 0,25 | AMB 0,5 5-FC 0,25 | AMB 0,25 5-FC 0,25 | AMB 0,12 5-FC 0,25 | AMB 0,06 5-FC 0,25 | AMB 0,03 5-FC 0,25 | AMB 0,015 5-FC 0,25 | AMB 0,0075 5-FC 0,25 | 5-FC 0,25 |
| F | CE | AMB 4,0 5-FC 0,12 | AMB 2,0 5-FC 0,12 | AMB 1,0 5-FC 0,12 | AMB 0,5 5-FC 0,12 | AMB 0,25 5-FC 0,12 | AMB 0,12 5-FC 0,12 | AMB 0,06 5-FC 0,12 | AMB 0,03 5-FC 0,12 | AMB 0,015 5-FC 0,12 | AMB 0,0075 5-FC 0,12 | 5-FC 0,12 |
| G | CE | AMB 4,0 5-FC 0,06 | AMB 2,0 5-FC 0,06 | AMB 1,0 5-FC 0,06 | AMB 0,5 5-FC 0,06 | AMB 0,25 5-FC 0,06 | AMB 0,12 5-FC 0,06 | AMB 0,06 5-FC 0,06 | AMB 0,03 5-FC 0,06 | AMB 0,015 5-FC 0,06 | AMB 0,0075 5-FC 0,06 | 5-FC 0,06 |
| H | CE | AMB 4,00 | AMB 2,00 | AMB 1,00 | AMB 0,5 | AMB 0,25 | AMB 0,12 | AMB 0,06 | AMB 0,03 | AMB 0,015 | AMB 0,0075 | CC |

AMB + 5-FC

ITZ + TRB

ITZ + CAS

Placa de 96 poços demonstrando as concentrações do fármaco A (AMB) e fármaco B (5 FC)

DANNAOUI et. al. (2002)
 Sinergismo $ICIF \leq 0,5$
 Indiferente $0,5 < ICIF \leq 4$
 Antagonismo $ICIF > 4$

TESTE COM COMBINAÇÃO DE FÁRMACOS (TABULEIRO DE XADREZ)

| Isolados | Espécies | CIM (µg/mL) dos seguintes fármacos | | | ICIF para TRB/ITZ | CIM (µg/mL) dos seguintes fármacos | | | ICIF para 5FC/AMB | CIM (µg/mL) dos seguintes fármacos | | | ICIF para ITZ/CAS |
|----------|---------------------|------------------------------------|------|-----------|-------------------|------------------------------------|-----|---------|-------------------|------------------------------------|-----|---------|-------------------|
| | | TRB | ITZ | TRB/ITZ | | 5FC | AMB | 5FC/AMB | | ITZ | CAS | ITZ/CAS | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| 16751-1 | <i>F. pedrosoi</i> | 0,03 | 0,25 | 0,015/0,5 | 2,50 | 4 | 4 | 4/2 | 1,50 | 0,25 | 2 | 0,25/2 | 2 |
| 16451 | <i>F. nubica</i> | 0,12 | 1 | 0,12/1 | 2 | 4 | 4 | 4/2 | 1,50 | 1 | ≥16 | 0,5/1 | 0,5625 |
| 19571 | <i>F. pedrosoi</i> | 0,12 | 0,5 | 0,03/0,5 | 1,25 | 16 | 4 | 4/2 | 0,75 | 0,5 | 2 | 0,25/2 | 1,50 |
| 19889 | <i>F. pedrosoi</i> | 0,12 | 1 | 0,06/0,5 | 1 | 16 | 4 | 1/4 | 1,0625 | 1 | 4 | 0,25/2 | 0,75 |
| 25543 | <i>F. monophora</i> | 0,12 | 0,5 | 0,06/0,12 | 0,75 | 2 | 4 | 1/2 | 1 | 0,5 | 2 | 0,25/2 | 1,50 |
| 25811 | <i>F. monophora</i> | 0,12 | 0,25 | 0,06/0,25 | 1,50 | 2 | 8 | 4/2 | 2,25 | 0,25 | 4 | 0,25/2 | 1,50 |
| 28479 | <i>F. nubica</i> | 0,12 | 0,25 | 0,06/0,25 | 1,50 | 4 | ≥16 | 2/4 | 0,75 | 0,25 | 2 | 0,25/2 | 2 |
| 32999 | <i>F. monophora</i> | 0,12 | 0,25 | 0,06/0,25 | 1,50 | 8 | 8 | 0,25/4 | 0,53125 | 0,25 | 2 | 0,25/2 | 2 |
| 33420 | <i>F. monophora</i> | 0,12 | 1 | 0,06/0,5 | 1 | 8 | 8 | 0,06/4 | 0,5078125 | 1 | 2 | 0,25/2 | 1,25 |
| 34113 | <i>F. nubica</i> | 0,12 | 1 | 0,06/0,5 | 1 | 4 | 4 | 2/2 | 1 | 1 | 2 | 0,5/0,5 | 0,75 |
| 34242 | <i>F. nubica</i> | 0,12 | 1 | 0,12/0,5 | 1,50 | 4 | 8 | 4/2 | 1,25 | 1 | 4 | 0,5/2 | 1 |
| 34904 | <i>F. monophora</i> | 0,12 | 1 | 0,12/0,25 | 1,25 | 8 | ≥16 | 1/4 | 0,375 | 1 | 4 | 0,5/1 | 0,75 |
| 35962 | <i>F. monophora</i> | 0,12 | 0,5 | 0,03/0,5 | 1,25 | 16 | 8 | 1/4 | 0,5625 | 0,5 | 4 | 0,25/2 | 1 |
| 36134 | <i>F. monophora</i> | 0,12 | 1 | 0,03/0,5 | 0,75 | 8 | ≥16 | 1/4 | 0,375 | 1 | 4 | 0,25/2 | 0,75 |
| 36831 | <i>F. monophora</i> | 0,12 | 0,5 | 0,06/0,25 | 1 | 16 | 8 | 2/2 | 0,375 | 0,5 | 4 | 0,25/2 | 1 |
| 38437 | <i>F. pedrosoi</i> | 0,12 | 0,25 | 0,06/0,25 | 1,50 | ≥16 | 8 | 4/4 | 0,75 | 0,25 | 2 | 0,25/2 | 2 |
| 38714 | <i>F. pedrosoi</i> | 0,12 | 0,5 | 0,06/0,5 | 1,50 | 4 | 4 | 2/2 | 1 | 0,5 | 2 | 0,25/2 | 1,50 |
| 38833 | <i>F. monophora</i> | 0,12 | 1 | 0,06/0,12 | 0,625 | 8 | 8 | 4/4 | 1 | 1 | 2 | 0,25/1 | 0,75 |
| 41080 | <i>F. monophora</i> | 0,12 | 0,5 | 0,06/0,12 | 0,75 | 4 | 8 | 4/2 | 1,25 | 0,5 | 2 | 0,25/2 | 1,50 |
| 48262 | <i>F. nubica</i> | 0,03 | 1 | 0,015/0,5 | 1 | 2 | 4 | 0,06/4 | 1,03125 | 1 | 2 | 0,25/2 | 1,25 |

TRB: terbinafina; ITZ: itraconazol; TRB/ITZ: terbinafina em combinação com itraconazol; 5FC: flucitosina; AMB: anfotericina B; 5FC/AMB: flucitosina em combinação com anfotericina B; CAS: caspofungina; ITZ/CAS: itraconazol em combinação com caspofungina. *Considerou-se no cálculo do ICIF CIM 16 µg/mL para aqueles ≥16 µg/mL.



AMB + 5-FC → sinergismo
em *F. monophora*

- Fármacos com elevados valores de MICs quando testados isoladamente
- AMB liga-se ao ergosterol da membrana do fungo, formando poros
- 5-FC atua inibindo a síntese de ácidos nucleicos

ITZ + TRB → indiferente

- Um estudo encontrou sinergismo em isolados de *F. monophora*
- A maioria dos estudos encontrou interação indiferente frente a essa combinação

ITZ + CAS → indiferente

- Efeito sinérgico em isolados de *Phialophora verrucosa*, outro agente de CBM



Tropical medicine rounds

Chromoblastomycosis: a clinical and molecular study of 18 cases in Rio de Janeiro, Brazil

Marcelle de F. Mouchalouat¹, MD, MSc, Maria Clara Gutierrez Galhardo¹, MD, PhD, Rosely Maria Zancopé-Oliveira², PhD, Paulo Cezar Monteiro Fialho², MD, Janice Mery C. de Oliveira Coelho³, MD MSc, Patrícia Morais Silva Tavares², DSc and Antonio Carlos Francesconi do Valle¹, MD, PhD

- Predominância no sexo masculino
- Profissão ligada ao manuseio do solo
- Doença de evolução crônica

Predominância de
lesões verrucosas

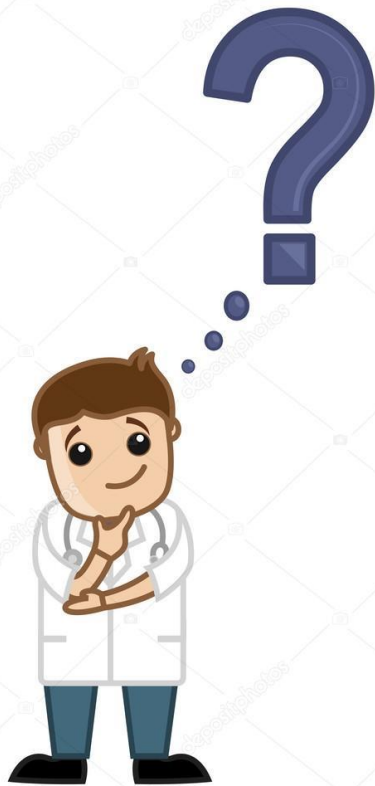
Forma moderada e grave

Cura em 75% dos
casos

Paciente 15 apresentando placa predominantemente verrucosa sobre o joelho direito – CBM moderada. Imagem cedida pelo Dr. Antonio C. F. do Valle



- *F. monophora* tem aspecto clínico distinto, aparecendo como fungo oportunista causando, além de CBM, infecções em órgãos internos
- Contudo, este agente tem uma melhor resposta ao tratamento em comparação a *F. pedrosoi*
- Nosso estudo mostra que a maioria dos casos de CBM por esta espécie foi tratada com sucesso (87,5%), inclusive os casos com comorbidades (transplantados e hanseníase reacional)
- Não houve acometimento de outros órgãos e SNC, mesmo no caso com longo período de evolução da CBM





Considerações finais

- A importância do exame micológico direto e da caracterização fenotípica para o diagnóstico de CBM
- A análise genotípica é importante como ferramenta na epidemiologia molecular da CBM





Cromoblastomicose

Desafios:

- Refratariedade de alguns casos
- Potenciais recidivas da micose

Proposta:

- Fármacos mais eficazes no tratamento da CBM





Laboratório de Micologia – INI/Fiocruz-RJ



Equipe Diagnóstico micológico



Obrigada

Contato: rowena.alves@ini.fiocruz.br

