

Infecciones fúngicas cutáneas profundas: Revisión de la literatura

Deep dermal fungal Infections: Review of the literature

María Olivera-Cardozo¹, Viorkis Pérez-Ortiz¹, Aimee Piñón-Gámez¹, Jorly Mejía-Montilla² y Eduardo Reyna-Villasmi³

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador.

²Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

³Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela

sippenbauch@gmail.com

Artículo de revisión

Recibido:16-01-2018

Aceptado:06-06-2018

Resumen

Las infecciones fúngicas cutáneas profundas son cada vez más comunes debido tanto a la inmunosupresión como a la dispersión global. Comprender estas infecciones, requiere no solo leer muchos informes de casos y verificar las imágenes clínicas típicas de las lesiones cutáneas, sino también manejar adecuadamente a los pacientes para evitar diagnósticos erróneos. Esta revisión se realizó en PubMed, MEDLINE, EMBASE, con las palabras clave: Infecciones fúngicas cutáneas profundas, micosis, dermatomicosis, diagnóstico e histopatología micótica. El total de artículos consultados fueron 151 y se seleccionaron 81 para esta revisión. Se encontró la descripción de las micosis cutáneas profundas realizadas por varios autores y se resumen los hallazgos histopatológicos de estas infecciones fúngicas que se observan comúnmente en la práctica clínica diaria. El reconocimiento precoz de este tipo de infecciones es importante, ya que estas patologías se asocian frecuentemente con una alta morbilidad, en especial en sujetos con alteraciones de la inmunidad.

Palabras clave: Infecciones fúngicas, profundo cutáneo, micosis, histopatología, diagnóstico.

Abstract

Deep cutaneous fungal infections are becoming more common due to both immunosuppression and global dispersion. Understanding these fungal infections requires not only reading many case reports and verifying typical clinical images of skin lesions but also properly managing patients to avoid misdiagnosis. This systematic review was made on PubMed, MEDLINE, EMBASE, with the key words: Deep cutaneous fungal infections, mycosis, dermatomycosis, diagnosis and mycotic histopathology. The total number of the articles consulted for it, was 151 and 81 articles were selected for this review. On those, the deep cutaneous mycoses were described for some authors and the histopathological findings of those fungal infections that are commonly observed in daily clinical practice are summarized. Early recognition of this type of infection is important since these pathologies are frequently associated with high morbidity, especially in subjects with impaired immunity.

Keywords: Fungal infections, deep cutaneous, mycosis, histopathology, diagnosis.

Introducción

Las infecciones fúngicas cutáneas profundas se han convertido en una característica importante para el diagnóstico de los médicos debido al creciente número de pacientes inmunocomprometidos e inmunosuprimidos¹. Son infrecuentes y se dividen en micosis cutáneas y sistémicas². Se debe intentar comprender estas enfermedades cutáneas, se requiere no solo conocer informes de casos y comparar imágenes clínicas típicas de cada una de las lesiones cutáneas, sino también de poder diagnosticar en forma adecuada a cada paciente para evitar errores³.

Es importante conocer los cuatro procesos de gestión: examen microscópico directo con hidróxido de potasio, biopsia de piel, cultivo de hongos y examen microscópico e histopatológico con técnica de Schiff y tinción de Grocott. Existen casos en los que se puede sospechar de infecciones fúngicas cutáneas profundas, pero existen informes de aspergilosis y dermatofitosis que se manifiestan como tumores cutáneos. En muchos casos, el aislamiento del hongo en la lesión cutánea es una forma rápida de diagnóstico de infección fúngica cutánea profunda. Además, las lesiones cutáneas fijadas con formalina no proporcionan una fuente confiable para el aislamiento directo de ADN fúngico para métodos de biología molecular³.

Las manifestaciones cutáneas siempre ocurren en las micosis cutáneas profundas o de implantación, solo ocasionalmente se observan en micosis sistémicas. En tales casos, la piel se ve afectada directamente, por la penetración del hongo en la dermis, o indirectamente, por una infección diseminada desde un foco más profundo⁴.

Las micosis cutáneas profundas comprenden diferentes entidades clínicas. La ruta clásica de inoculación del hongo es la traumática por elementos contaminados como astillas, espinas u otros objetos que explican porque estas micosis cutáneas profundas también se conocen como micosis de la implantación⁵. Aunque los agentes causales responsables de las micosis cutáneas profundas son taxonómicamente heterogéneos, comparten una misma forma de inoculación. Cualquiera de estos agentes puede manifestarse en personas que han viajado a áreas endémicas, incluso años después de la inoculación.

En esta revisión se analizan las diferentes características de las entidades que causan las infecciones fúngicas cutáneas profundas en forma más frecuente.

Metodología

La revisión sistemática se realizó en PubMed, MEDLINE, EMBASE, con las palabras clave: Infecciones fúngicas cutáneas profundas, micosis, dermatomicosis, diagnóstico e histopatología micótica. Los conectores booleanos que se utilizaron fueron "and", "or". Para los criterios de inclusión de artículos se seleccionaron los artículos que incluyeron infecciones fúngicas cutáneas profundas y se descartaron los referentes a otras infecciones micóticas. El total de artículos consultados fueron 151 y se seleccionaron 81 para esta revisión.

Aspergilosis

Es una infección causada por *Aspergillus spp.* Este microorganismo está presente en suelo, vegetación en descomposición y granos almacenados⁶⁻¹¹. Existen más de 300 especies de *Aspergillus*, de las cuales *Aspergillus fumigatus* causa alrededor del 90 % de los casos de infecciones sistémicas en humanos. Sin embargo, los casos cutáneos primarios generalmente son causados por *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus utus*^{7-9,12}.

La aspergilosis es la infección fúngica invasiva más común en pacientes inmunosuprimidos en quienes generalmente se presenta asociado a compromiso pulmonar. Solo se han descrito raramente casos en pacientes inmunocompetentes¹³. Otros sitios primarios de infección son senos paranasales y sistema nervioso central. De estos sitios primarios, la afectación cutánea secundaria ocurre en el 27% de los casos¹⁴. La inoculación traumática es el mecanismo principal para las lesiones cutáneas primarias¹³. Aunque la infección generalmente se presenta en pacientes inmunodeprimidos, por lo general es limitada y tiene buen pronóstico. Las lesiones iniciales pueden tomar la forma de placa con costra negra, pápulas eritematosas o ampollas hemorrágicas, que en última instancia pueden ulcerarse (Figura 1)^{10,12}. Sin embargo, la afectación cutánea secundaria en la aspergilosis diseminada se observa en pacientes diabéticos mal controlados e inmunosuprimidos. En esos casos, el hongo generalmente se inhala, llevando a diseminación sistémica desde los pulmones, que tiene un pronóstico pobre¹⁵. La diseminación secundaria a la piel comúnmente se presenta como múltiples pápulas y placas embolicas sépticas necróticas, a veces ulceradas¹⁶.

Los émbolos sépticos cutáneos suelen ir acompañados de un denso infiltrado dérmico inflamatorio de neutrófilos. Las hifas septadas, que tienen un diámetro de 2,5 - 6 milímetros y se ramifican en un ángulo de 45 grados, se observan fácilmente en el infiltrado inflamatorio y se visualizan mejor con ácido peryódico (PAS), la plata metenamina de Gomori, la tinción de plata Gridley o inmunohistoquímica. Algunos autores han informado casos de aspergilosis cutánea que imitan morfológicamente la paniculitis pancreática y gotosa¹⁷.



Figura 1. Ulcera cutánea secundaria a infección por *Aspergillus spp.*
Cortesía del Dr. Jorge Perozo-Carvajal, quien cuenta con los consentimientos informados de los pacientes.

Criptococosis

La infección es causada por *C. neoformans* (variedades *neoformans*, *grubii* y *gattii*). El hongo generalmente está presente en suelos contaminados con excrementos de aves y en madera en descomposición, vegetales y polvo¹⁸. A pesar de esta distribución casi generalizada, la baja frecuencia de infecciones es indicativa del control de la enfermedad en individuos sanos por parte del sistema inmune.

La infección comúnmente ocurre a través de las vías respiratorias y luego se propaga al sistema nervioso central, tejido óseo, tracto genitourinario y piel. La meningoencefalitis es la presentación más común en pacientes con infecciones con el virus de inmunodeficiencia humana. La afección de piel se observa en 10-20 % de la criptococosis sistémica¹⁹. También existen reportes de casos raros de criptococosis cutánea primaria²⁰ en la que el traumatismo penetrante en la piel es el posible mecanismo de infección^{19,21}.

Mientras que la criptococosis cutánea secundaria se observa generalmente en huéspedes inmunocomprometidos, la criptococosis cutánea primaria es más frecuente en individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos^{18,19,21,22}. En estos casos, generalmente existe una lesión solitaria en las zonas acrales expuestas²², siendo las extremidades los sitios más comúnmente afectados (Figura 2)²¹.



Figura 2. Lesión en antebrazo asociada a *C. neoformans* en sujeto inmunocomprometido.
Cortesía del Dr. Jorge Perozo-Carvajal, quien cuenta con los consentimientos informados de los pacientes.

Por el contrario, los principales lugares afectados en los casos secundarios son cuero cabelludo y cara²³. Las lesiones cutáneas suelen ser acneiformes, pero también pueden observarse lesiones de tipo nódulos, úlceras, celulitis, abscesos subcutáneos, pseudofoliculitis, queloides o tipo molusco contagioso^{24,25}.

Tradicionalmente, se han descrito 2 tipos de respuestas: gelatinosa y granulomatosa. Aunque en lesiones gelatinosas se observan numerosos organismos en un fondo mucoso con poca reacción tisular, el patrón granulomatoso está formado por un infiltrado granulomatoso inflamatorio dérmico e hipodérmico con histiocitos, linfocitos y células gigantes. Incluso en este último patrón, estos espacios mucosos claros en los que es evidente el hongo son característicos. Los microorganismos son células de levadura en ciernes con tinción ácido peryódico de Schiff positivas con cápsulas, de 2 a 20 milímetros de diámetro. Los hongos se tiñen con la coloración Masson-Fontana y sus manchas de cápsulas con azul de Alcian²⁵.

El diagnóstico diferencial se realiza sobre la base que las células humanas sometidas a autólisis se observan como espacios con vacuolas en forma de cápsula que contienen restos celulares que imitan formas de levadura²⁶. Sin embargo, todas las tinciones histoquímicas que son positivas para la mayoría de los hongos (como PAS, GMS, Fontana-Masson o mucicarmina) son negativas en estos casos. Por otra parte, en la histoplasmosis, la respuesta inflamatoria suele ser necrosante y los microorganismos se encuentran en el citoplasma de las células del tejido del huésped. La hibridación in situ es muy útil en el diagnóstico diferencial con otros hongos dismórficos, como los que causan histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis²⁷.

Cromoblastomicosis (cromomicosis)

La cromoblastomicosis, también conocida como cromomicosis, es una infección fúngica polimórfica crónica de piel y tejido subcutáneo, causada por varias especies de hongos dematiáceos, que producen un pigmento oscuro. Las formas parasitarias de estos hongos se llaman células fumagoides (cuerpos escleróticos)²⁸⁻³⁰.

Las especies más comunes que causan la cromoblastomicosis son *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea amonophora*, *Cladophialophora carrionii*, *Phialophora verrucosa* y *Rhinochrysiella aquaspersa*^{28,29}. La mayoría de los pacientes tiene antecedentes de lesión traumática que involucra madera o vegetación y más del 80% son trabajadores rurales en África, Asia y América del Sur que tienden a caminar descalzos. Los hongos responsables se han encontrado en todo el mundo, aunque son más comunes en los países tropicales y subtropicales²⁸.

El hongo generalmente penetra la piel a través de una lesión, típicamente localizada en las extremidades inferiores³¹. Aproximadamente 1 o 2 meses después, desarrolla una pápula que progresa a un nódulo verrugoso de crecimiento lento (Figura 3). La infección se limita al tejido subcutáneo y no se disemina a músculos o hueso, excepto en pacientes inmunocomprometidos. Las lesiones individuales pueden desarrollar un aspecto parecido a coliflor y la sobreinfección bacteriana es común. Puede ocurrir linfedema secundario, que posiblemente progrese a elefantiasis y el carcinoma de células escamosas²⁸.

El examen directo de fragmentos de la piel puede revelar formas parasitarias en aislamiento o forman tabiques característicos. Las estructuras microscópicas observadas son comunes a todas las especies^{28,29}. Los hongos crecen lentamente cuando se cultivan con o sin antibióticos (cloranfenicol y cicloheximida); producen colonias oscuras o de color oliva, con superficie plana, aterciopelada y centro elevado. La distinción entre especies es difícil y se basa en las estructuras reproductivas e identificación molecular³⁰. Las técnicas de biología

molecular, en particular las regiones del espaciador transcrito interno del ADN ribosomal, también son útiles^{31,32}. El examen histológico muestra hiperplasia pseudoepiteliomatosa característica en la epidermis e infiltrado inflamatorio granulomatoso mixto con células gigantes que contienen estructuras fúngicas redondas características en la dermis.



Figura 3. Manifestaciones cutáneas de la cromomicosis.

Cortesía del Dr. Jorge Perozo-Carvajal, quien cuenta con los consentimientos informados de los pacientes.

Esporotricosis

Es causada por *Sporothrix schenckii*, que es un saprófito común del suelo, plantas, madera, heno y musgo esfagno³³. La infección es consecuencia de la inoculación directa en piel, principalmente por traumas con espinas o astillas. Las extremidades superiores son el sitio más comúnmente afectado³⁴. Se ha informado de infección zoonótica desde roedores, loros, perros, caballos, camellos, burros, gatos y armadillos^{35,36}. Los primeros síntomas generalmente parecen alrededor de 3 semanas después de la infección, pero pueden retrasarse hasta 6 meses³⁷. Las lesiones iniciales cutáneas suelen ser pequeñas pápulas eritematosas e indoloras. En individuos inmunocompetentes, la infección generalmente permanece confinada a piel, con algunos reportes de casos diseminados³⁸. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos, la diseminación sistémica puede ser frecuente, principalmente con afección pulmonar y diseminación hematógena a otros órganos, como articulaciones, tracto genitourinario y cerebro. En la piel puede aparecer como nódulos o abscesos, que comúnmente se ulceran.

Las formas clínicas de esporotricosis se clasifican en:

- **Cutáneo fijo:** se observa una placa verrugosa, costrosa y solitaria o un grupo de ellos, principalmente en brazos y cara, en ocasiones ulcerada, sin afectación

linfática³⁹. Se han reportado presentaciones infrecuentes que pueden simular celulitis facial, erisipela, rosácea, sarcoidosis, carcinoma de células basales, queratoacantoma, sarcomas, pioderma gangrenoso, lesiones nodulares tipo prurigo o tipo molusco^{40,41}.

- **Linfocutáneo:** Se manifiesta como pápula indolora que crece dentro de una úlcera, comúnmente en dedos o manos, con diseminación linfática y uno o varios ganglios linfáticos del área de drenaje con patrón esporotricóide. La forma linfocutánea es la más común y es independiente del estado inmune del individuo (aproximadamente 70-80 % de los casos)⁴².
- **Cutáneo multifocal o diseminado:** Se observan tres o más lesiones que involucran 2 sitios anatómicos diferentes. Esta presentación puede anunciar el inicio de la afectación osteoarticular³⁷.
- **Extracutáneo o sistémico:** esta forma se produce principalmente por diseminación hematógena, que afecta sistema osteoarticular, pulmones, ojos o sistema nervioso central. Eventualmente, existe progresión común a osteomielitis. Esta forma se considera una micosis emergente en individuos con infección por virus de inmunodeficiencia humana⁴³.

Las lesiones iniciales generalmente muestran infiltrado dérmico inflamatorio inespecífico mixto, tanto agudo como crónico. Los cambios epidérmicos (hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis o abscesos intraepidérmicos) son frecuentes. Después de 28 días, el número de neutrófilos y microorganismos disminuye, mientras que el número de linfocitos aumenta, junto con la formación de granulomas⁴⁴. En las lesiones más avanzadas, la epidermis se vuelve hiperplásica y aparecen granulomas en la dermis pobremente formados. El tipo más común de granuloma es el supurativo, pero también se evidencian los tipos epitelióide, tuberculoide, de cuerpo extraño y sarcoidal. La situación más común es que el hongo no se visualiza en los granulomas (incluso en las secciones histológicas teñidas con plata), especialmente cuando no se produce supuración³⁹. Incluso cuando la supuración está presente, los microorganismos se evidencian en pequeños números. El uso de inmunohistoquímica mejora mucho el diagnóstico⁴⁵. Además, la reacción en cadena de la polimerasa se ha aplicado con éxito al diagnóstico rápido de la enfermedad⁴⁶. El mismo tipo de granuloma supurativo se puede ver en *Mycobacterias* atípicas o tularemia, por ejemplo, por lo que se recomienda la tinción rápida.

El microorganismo comprendía esporas redondeadas, de 4 a 6 milímetros de diámetro y cuerpos en forma de cigarro de hasta 8 milímetros de largo. El brote se evidencia a veces; aunque las hifas son poco comunes y cuando se evidencian no son secuestradas. Los cuerpos de asteroides (fenómeno de Splendore-Hoeppli) se observan en hasta el 40% de los casos, aunque este no es un hallazgo patognomónico.

Feohifomicosis

La feohifomicosis es un término general utilizado para definir la infección por hongos formadores de micelios dematiáceos (con paredes de color oscuro debido a la melanina). Por lo tanto, se distingue de cromoblastomicosis (que no muestra formas de hifas) y eumicetoma (producido por hongos oscuros, que forman granos en el tejido). Sin embargo,

otras formas similares a hifas también se incluyen en esta categoría y el término “feohifomicosis” incluye microorganismos ascomiceces y basidiomicetos. Más de 100 especies pueden producir feohifomicosis, siendo las 2 especies principales, en términos de número de infecciones, *Bipolaris spicifera* y *Exophiala jeanselmei*⁴⁷. Los hongos responsables son comunes en ambientes húmedos⁴⁸.

Las feohifomicosis pueden presentarse como enfermedad superficial, cutánea o subcutánea, sinusitis paranasal o como presentaciones sistémicas⁴⁷. La infección cutánea generalmente comienza como pápula pequeña secundaria a trauma desapercibido que evoluciona hacia quiste o nódulo supurativo subcutáneo y pueden verse ocasionalmente placas verrugosas⁴⁹. La ubicación más común son pies, seguidos de dedos de manos, rodillas, dedos de los pies, tobillos, piernas y antebrazos. Los pacientes inmunosuprimidos muestran alto riesgo de enfermedad diseminada⁵⁰.

La biopsia generalmente muestra infiltrado inflamatorio subcutáneo supurativo, que puede volverse quístico con pared fibrosa. También puede observarse reacción granulomatosa⁵¹. Los organismos se encuentran dentro del quiste, generalmente en el citoplasma de los macrófagos, como levaduras, pseudohifas e hifas.

El diagnóstico diferencial puede dificultarse por la presencia de pigmentos en la coloración hematoxilina-eosina de rutina, por lo tanto, la diferenciación del *Aspergillus* puede ser difícil. Sin embargo, la tinción de Fontana-Masson suele ser suficiente para demostrar la pigmentación de la melanina, incluso si solo hay una pequeña cantidad de hongos.

Fusariosis

Las especies más comunes involucradas en las infecciones cutáneas son *Fonsecaea solani*, *Fusarium oxysporum* y *Fusarium moniliforme*. El microorganismo es un patógeno vegetal común y también está presente en sustratos orgánicos. Por lo tanto, no es difícil estar expuesto a este hongo. La infección cutánea local generalmente se debe a quemaduras o heridas⁵². De lo contrario, el portal principal de entrada es las vías respiratorias.

En humanos inmunocompetentes, estos hongos raramente producen infecciones superficiales, como queratitis u onicomicosis⁵³. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos, el hongo puede invadir localmente o incluso diseminarse a órganos internos⁵². La afectación cutánea se observa en aproximadamente el 70% de los casos de fusariosis, y puede ser primaria o secundaria (esta última en pacientes con enfermedad diseminada)⁵⁴.

La infección cutánea primaria comúnmente se presenta como celulitis, con lesiones suprayacentes ulceradas. Otras formas de presentación son granulomas, micetomas, paniculitis e intertrigo⁵⁵. Contrariamente a esto, la afectación cutánea secundaria en infección diseminada generalmente se presenta como múltiples lesiones papulares o nodulares dolorosas, muchas de ellas con necrosis central. Otras formas de presentación de esta forma secundaria son ectima gangrenosa y nódulos subcutáneos⁵⁴. No es raro que las lesiones en diferentes etapas de la evolución se evidencian.

La biopsia muestra comúnmente necrosis epidérmica y dérmica con intenso infiltrado dérmico inflamatorio granulomatoso supurativo. La epidermis no necrótica adyacente puede

ser hiperplásica. Las hifas son similares a las de *Aspergillus spp.*, con filamentos septados, de 3-8 milímetros de diámetro, que se separan en ángulos agudos y en ángulo recto. Sin embargo, se sospecha morfológicamente cuando los macroconidios fusoides están acompañados por microconidios ovoides unicelulares. Los microorganismos comúnmente se extienden a los vasos sanguíneos, induciendo trombosis y necrosis tisular⁵² e infiltrado perivascular inflamatorio, comúnmente neutrofílico⁵⁶.

Hialohifomicosis

La hialohifomicosis es causada por hongos hialinos (*Hyphomycetes*) que forman hifas septadas en el tejido⁵⁷. Esta clasificación es bastante arbitraria ya que existen varios tipos de *Hyphomycetes* terrestres y acuáticos. Sin embargo, solo unos pocos organismos pueden causar infecciones, la mayoría de las cuales son oportunistas en humanos⁵⁸. La mayoría de los géneros implicados son morfológicamente idénticos cuando se observan en secciones de tejido y desencadenan la misma respuesta patológica. Los hongos que causan infecciones o tienen otra característica particularmente distintiva se asignan a categorías diferentes (por ejemplo, aspergilosis).

Los agentes más comunes implicados en la hialofinomicosis son *Aspergillus (fumigatus, niger, flavus)*, *Scopulariopsis spp.*, *Fusarium spp.*, *Acremonium recifei*, *Paecilomyces spp.*, *Purpureocillum spp.* y *Neoscytalidium spp.*⁵⁸. Todos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y se pueden encontrar en cualquier tipo de suelo, madera o material vegetal en descomposición⁵⁹. Afectan a individuos de cualquier sexo y a cualquier edad, y la inmunosupresión no es una condición necesaria para la infección.

Puede clasificarse como superficial, subcutáneo o sistémico:

- Superficial. Incluyen dermatomicosis y onicomosis. Son comunes en trabajadores rurales, pescadores, pacientes con quemaduras graves y recién nacidos prematuros⁶⁰.
- Subcutáneo. La inoculación traumática causa abscesos, quistes y lesiones parecidas a tumores similares a las observadas en el micetoma⁵⁹.
- Sistémico. Aunque poco comunes, son muy serias. Afectan a pacientes inmunosuprimidos y pueden ser fatales. La diseminación hematogena y linfática induce la afectación de los pulmones y del sistema nervioso central^{58,60}.

La identificación de hifas hialinas septadas mediante el examen microscópico de escamas de la piel, fragmentos de uñas, secreciones o fragmentos proporciona diagnóstico presuntivo, que luego se confirma mediante cultivo. La mayoría de los hongos crecen sin antibióticos o inhibidores⁵⁷. El diagnóstico diferencial debe incluir otras dermatomicosis, quistes epidérmicos, actinomicetoma, eumicetoma, histoplasmosis y criptococosis.

Micetoma

El micetoma (del griego mykes: hongos y oma: tumor) es una enfermedad que puede ser causada por un hongo (eumicetoma) o por un actinomiceto aeróbico (actinomicetoma). El eumicetoma es la micosis subcutánea más común, junto con la esporotricosis.

La infección se produce por varios tipos de hongos, aunque el 90 % de los eumicetomas son causados por una de las siguientes 4 especies: *Madurellamyces*, *Madurella grisea*, *Pseudallescheria boydii* y *Leptosphaeria senegalensis*⁶¹. Estos organismos generalmente están presentes en las plantas leñosas y en el suelo. Los traumatismos locales son una fuente de entrada en piel y tejidos subcutáneos⁶².

La enfermedad involucra tejido cutáneo y subcutáneo, fascia y hueso, presentándose como lesión de drenaje que secreta los hongos. Los lugares más frecuentes son pies ("pie de Madura" en la literatura antigua), piernas y manos, mientras que, en algunos países, como México, la espalda es el sitio más común (figura 4)⁶³.

La lesión cutánea suele ser un nódulo indoloro que se absceda y, eventualmente, puede fistulizar a la piel suprayacente⁶⁴. Es posible la diseminación local a través de los vasos linfáticos y, a veces, órganos pélvicos pueden estar afectados. El exudado a menudo contiene partículas (0,5-2 milímetros) conocidas como "granos de azufre".

Existe respuesta mixta, supurativa y granulomatosa, en la cual se encuentra el agente causal, generalmente en el medio del absceso. La necrosis y el tejido de granulación también son características claves. Las fístulas son comunes, con salida transepidérmica del microorganismo causal⁶⁵. En ocasiones, se cierran espontáneamente, dejando una lesión cicatrizal, mientras se desarrollan nuevas fistulas. La hiperplasia pseudoepiteliomatosa de la epidermis suprayacente es frecuente. Los granos de azufre están formados por grupos de organismos rodeados de material eosinofílico en un fenómeno de Splendore-Hoepli⁶⁶. En los actinomicetomas, se pueden encontrar bacterias ramificadas Gram-positivas.



Figura 4. Pie de Madura.

Cortesía del Dr. Jorge Perozo-Carvajal, quien cuenta con los consentimientos informados de los pacientes.

Lacaziosis (lobomicosis)

La lacaziosis, que antiguamente se conocía como lobomicosis, es una infección por hongos granulomatosos crónicos de piel y tejidos subcutáneos descrita por primera vez bajo el nombre de queloblastomicosis en 1930 por Jorge Lobo en Brasil⁶⁷. Es una infección rara que se encuentra en el Centro y Sudamérica; es causada por *Lacazia lobo*^{67,68}, levadura que no se puede cultivar en cultivo. Se considera que la fuente de infección está en suelo y vegetación. El hongo probablemente ingrese a través de la piel luego de una lesión penetrante, como pinchazo con una espina o picadura de insecto.

Esta infección se caracteriza por lesiones queloides con bordes lobulados bien definidos en áreas expuestas del cuerpo (frecuente en cara, brazos y piernas). Estas se diseminan a sitios contiguos, aunque la transmisión a sitios distantes también es posible a través de auto-inoculación.

El diagnóstico se realiza por identificación de estructuras fúngicas abundantes durante el examen directo y cadenas de células redondas difusas conectadas por pequeñas estructuras tubulares⁶⁷. Los agentes causales también se pueden identificar en el tejido mediante análisis de reacción de cadena de polimerasa, en particular ensayos dirigidos al fragmento 18S del ADN ribosomal⁶⁹. El diagnóstico diferencial debe incluir queloides, lepra leptomatosa y leishmaniasis anérgica.

Prototecosis

Es causada por algas unicelulares, heterótrofas, aclorofílicas del género *Prototheca*⁷⁰. La *Prototheca wickerhamii* es la especie más comúnmente aislada en infecciones humanas⁷¹. Se encuentran como saprófito en suelo, arroyos, pasto, leche de vaca, aguas residuales, limo, desechos de animales, alimentos y plantas en descomposición, aunque a veces pueden infectar animales domésticos^{70,72}. Tiene una baja virulencia en individuos inmunocompetentes y la infección ocurre principalmente en pacientes inmunocomprometidos^{71,73}.

La infección primaria suele ser traumática y se ha propuesto que el período de incubación dura entre una semana y varios meses⁷³. Las lesiones cutáneas suelen ser pápulas, placas eritematosas, vesículas, úlceras o placas con costras con secreción purulenta⁷⁴. Otras manifestaciones son eritema difuso, áreas de hipopigmentación, abscesos, lesiones verrugosas, herpetiformes o incluso atróficas^{74,75}. Los sitios más comúnmente infectados son cara y extremidades^{71,73,74}. Contrariamente a las infecciones fúngicas, la diseminación del foco cutáneo primario ocurre en pacientes con un estado inmunodeprimido profundo. Comúnmente, se encuentra una respuesta granulomatosa dérmica e hipodérmica, que incluye linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y células gigantes. También se pueden encontrar granulomas necróticos^{71,76}. El tejido linfoide hiperplásico también es una característica común⁷⁶.

En esos casos, tanto en células gigantes como extracelularmente, se pueden encontrar esporangios de *Prototheca* que contienen hasta 50 esporas con tabicación tipo mórula, principalmente en la dermis superficial por encima de las glándulas sudoríparas⁷⁷. Estas son estructuras refráctiles redondas u ovaladas y miden 3 - 30 milímetros. Las endosporas miden 6 - 11 milímetros y, a menudo, se ven formando una mórula antes de que se rompa

el esporangio⁷³. También son comunes las células micóticas pequeñas y únicas, y las células múltiples escindidas⁷⁷. No se encuentran brotes ni pseudomicetos, aunque los microorganismos también se pueden encontrar en el estrato córneo de la epidermis⁷³. El alga se tiñe con PAS, GMS y la tinción de hongo Gridley, pero por lo general no se tiñe con azul de Alcian y la mucicarmina puede ser negativa⁷⁸. La piel suprayacente comúnmente muestra hiperplasia pseudoepiteliomatosa junto con paraqueratosis y ulceración⁷⁵.

Para el diagnóstico diferencial, el tamaño de los esporangios hace que sea útil distinguirlo de otros hongos, como *Coccidioides* o *Rhynospordium* (esporangios más grandes pero endosporas más pequeñas)^{74,76}.

Zigomicosis

Es un grupo heterogéneo de infecciones fúngicas causadas por Zygomycetes oportunistas de los órdenes *Mucorales* (*Rhizopus*, *Lichtheimia*, *Mucor* y *Rhizomucor*) y *Entomophthorales* (*Basidiobolus* y *Conidiobolus*)⁷⁹. La entomophthoromicosis se caracteriza por la aparición de una tumoración dura y progresiva que afecta los tejidos subcutáneos. Existen dos variantes, la primera es causada por *Basidiobolus ranarum* y es más común en niños⁸⁰. Las lesiones generalmente aparecen en el hombro y los ganglios pélvicos, y se presentan como una celulitis leñosa que se extiende lentamente. La segunda variante es causada por *Conidiobolus coronatus* y afecta a adultos. La infección primaria comienza en los cornetes inferiores de la nariz y luego se extiende al centro de la cara, causando hinchazón dolorosa e indurada y deformación severa de la nariz, labios y párpados⁷⁹⁻⁸¹.

Conclusiones

Para el diagnóstico de infecciones fúngicas cutáneas profundas, es importante sospechar su presencia, realizar biopsias y cultivo de los hongos. Estas infecciones deben considerarse en la práctica clínica en lesiones cutáneas con secreción purulenta que no responden a los antibióticos. Si se sospecha de la posibilidad de la presencia de levaduras, se puede realizar cultivo usando el método del hisopo de algodón. Se deben realizar cultivos de las secreciones si se sospecha de hongos filamentosos. El cultivo fúngico y el aislamiento de la lesión cutánea es esencial en el diagnóstico de infecciones fúngicas cutáneas profundas.

Referencias bibliográficas

1. Kim MS, Kim JK, Lee MW, Moon KC, Kim BJ, Son SW, Ahn HH, Oh SH, Yu HJ, Lee DY, Cho KH, Cho BK, Kim MB, Suh KS, Kim YC, Ro BI, Park JS, Choi JS, Lee JB. Epidemiology of deep cutaneous fungal infections in Korea (2006-2010). *J Dermatol*. 2015;42:962-6. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.12968>
2. Sato T. Practical Management of Deep Cutaneous Fungal Infections. *MedMycol J*. 2017;58:E71-E77. https://www.jstage.jst.go.jp/article/mmj/58/2/58_17.006/article/-char/ja/
3. Kikuchi N, Hiraiwa T, Ishikawa M, Mori T, Igari S, Hanami Y, Miura T, Ohtsuka M, Yamamoto T. Cutaneous Cryptococcosis Mimicking Pyoderma Gangrenosum: A Report of Four Cases. *Acta DermVenereol*. 2016;96:116-7. <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2153>

4. Xirotagaros G, Drogari-Apiranthitou M, Panayiotides IG, Tsakiraki Z, Tsamakidis C, Theotokoglou S, Tofas P, van Diepeningen AD, de Hoog GS, Petrikkos G, Rigopoulos D. Imported lymphocutaneous sporotrichosis in Greece. *Br J Dermatol*. 2015;173:291-3. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13558>
5. Samaila MO, Abdullahi K. Cutaneous manifestations of deep mycosis: an experience in a tropical pathology laboratory. *Indian J Dermatol*. 2011;56:282-6. <http://www.e-ijd.org/article.asp?issn=0019-5154;year=2011;volume=56;issue=3;spage=282;epage=286;aulast=Samaila>
6. Kotwal A, Biswas D, Kakati B, Roy S, Chauhan BS. Aspergillus nidulans causing primary cutaneous aspergillosis in an immunocompetent patient. *Cutis*. 2015;95:E1-3. <http://www.cutis.com/the-publication/past-issues-single-view/aspergillus-nidulansi-causing-primary-cutaneous-aspergillosis-in-an-immunocompetent-patient/0b97e75cbe743d1582abf66da4d5124d.html>
7. Tak V, Mathur P, Xess I, Kale P, Sagar S, Misra MC. A case of dual infection in a paediatric trauma victim of primary cutaneous aspergillosis caused by Aspergillus flavus and Aspergillus terreus. *Indian J Med Microbiol*. 2013;31:193-6. <http://www.ijmm.org/article.asp?issn=0255-0857;year=2013;volume=31;issue=2;spage=193;epage=196;aulast=Tak>
8. Amod FC, Coovadia YM, Pillay T, Ducasse G. Primary cutaneous aspergillosis in ventilated neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:482-3. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=10819353>
9. Camus M, Anyfantakis V, Dammak A, Riche A, Delouane H, Roblot F, Guillet G. Primary cutaneous aspergillosis in an immunocompetent farmworker. *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137:373-6. <http://www.em-consulte.com/article/251820/alertePM>
10. Santos RP, Sánchez PJ, Mejias A, Benjamin DK Jr, Walsh TJ, Patel S, Jafri HS. Successful medical treatment of cutaneous aspergillosis in a premature infant using liposomal amphotericin B, voriconazole and micafungin. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:364-6.
11. Palmero ML, Pope E, Brophy J. Sporotrichoid aspergillosis in an immunocompromised child: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:592-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00991.x>
12. Paterson DL. New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional hosts. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:24-30.
13. Tahir C, Garbati M, Nggada HA, Yawe EH, Abubakar AM. Primary cutaneous aspergillosis in an immunocompetent patient. *J Surg Tech Case Rep*. 2011;3:94-6.
14. Ben-Ami R, Lewis RE, Leventakos K, Latgé JP, Kontoyiannis DP. Cutaneous model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1848-54. <http://aac.asm.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=20145078>
15. Liu X, Yang J, Ma W. Primary cutaneous aspergillosis caused by Aspergillus fumigatus in an immunocompetent patient: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8916. <http://insights.ovid.com/pubmed?pmid=29310381>
16. Saghrouni F, Ben Youssef Y, Gheith S, Bouabid Z, Ben Abdeljelil J, Khammari I, Fathallah A, Khelif A, Ben Saïd M. Twenty-nine cases of invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Med Mal Infect*. 2011;41:657-62. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399-077X\(11\)00289-7](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399-077X(11)00289-7)
17. Colmenero I, Alonso-Sanz M, Casco F, Hernández-Martín A, Torrelo A. Cutaneous aspergillosis mimicking pancreatic and gouty panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:789-91. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190-9622\(12\)00466-5](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190-9622(12)00466-5)

18. Du L, Yang Y, Gu J, Chen J, Liao W, Zhu Y. Systemic Review of Published Reports on Primary Cutaneous Cryptococcosis in Immunocompetent Patients. *Mycopathologia*. 2015;180:19-25. <https://dx.doi.org/10.1007/s11046-015-9880-7>
19. Pau M, Lallai C, Aste N, Aste N, Atzori L. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host. *Mycoses*. 2010;53:256-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01707.x>
20. Yuge S, Bastazini Júnior I, Coelho MC, Soares CT. Cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host. *Acta DermVenereol*. 2006;86:165-6.
21. Molina-Leyva A, Ruiz-Carrascosa JC, Leyva-Garcia A, Husein-Elahmed H. Cutaneous *Cryptococcus laurentii* infection in an immunocompetent child. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e1232-3. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201-9712\(13\)00186-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201-9712(13)00186-0)
22. Patel P, Ramanathan J, Kayser M, Baran J Jr. Primary cutaneous cryptococcosis of the nose in an immunocompetent woman. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:344-5.
23. Posada C, de la Torre C, González-Sixto B, Cruces MJ. Primary cutaneous cryptococcosis presenting with a sporotrichoid pattern in a cancer patient. *ActasDermosifiliogr*. 2009;100:78-80.
24. Pan B, Chen M, Jia H, Pan W, Liao W. Multiple subcutaneous abscesses: a rare presentation of cutaneous cryptococcosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:118-9. <http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2013;volume=79;issue=1;spage=118;epage=119;aulast=Pan>
25. Liggett J, Ozog D. JAAD grand rounds quiz*: Renal transplant patient with vegetative plaque on the cheek. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:177-9. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190-9622\(09\)00701-4](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190-9622(09)00701-4)
26. Byekova YA, Shedd AD, Schiro JA, Barrett TL, Lewin MR. An additional case of neutrophilic dermatosis histopathologically mimicking *Cryptococcus* in a patient with Sweet's syndrome. *J Cutan Pathol*. 2014;41:972-4. <http://dx.doi.org/10.1111/cup.12407>
27. Harrison RG, Larson EL. Heterogeneous genome divergence, differential introgression, and the origin and structure of hybrid zones. *Mol Ecol*. 2016;25:2454-66. <http://dx.doi.org/10.1111/mec.13582>
28. Torres-Guerrero E, Isa-Isa R, Isa M, Arenas R. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol*. 2012;30:403-8. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738-081X\(11\)00290-2](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738-081X(11)00290-2)
29. Namratha N, Nadgir S, Kale M, Rathod R. Chromoblastomycosis due to *Cladosporium carrionii*. *J Lab Physicians*. 2010;2:47-8. <http://www.jlponline.org/article.asp?issn=0974-2727;year=2010;volume=2;issue=1;spage=47;epage=48;aulast=Namratha>
30. Krzyściak PM, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31:310-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25395928/>
31. Ezzine-Sebaï N, Benmously R, Fazaa B, Chaker E, Zermani R, Kamoun MR. Chromomycosis arising in a Tunisian man. *Dermatol Online J*. 2005;11:14.
32. Najafzadeh MJ, Sun J, Vicente VA, de Hoog GS. Rapid identification of fungal pathogens by rolling circle amplification using *Fonsecaea* as a model. *Mycoses*. 2011;54:e577-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01995.x>
33. Govender NP, Maphanga TG, Zulu TG, Patel J, Walaza S, Jacobs C, Ebonwu JI, Ntuli S, Naicker SD, Thomas J. An Outbreak of Lymphocutaneous Sporotrichosis among Mine-Workers in South Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0004096. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004096>
34. Gold JA, Derado G, Mody RK, Benedict K. Sporotrichosis-Associated Hospitalizations, United States, 2000-2013. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1817-20. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2210.160671>

35. Xavier MH, Teixeira Ade L, Pinto JM, Rodrigues KS, Vilar EG, Souza AC, Pereira GB. Cat-transmitted cutaneous lymphatic sporotrichosis. *Dermatol Online J.* 2008;14:4. http://dermatology.cdlib.org/147/case_report/sporotrichosis/xavier.html
36. Hay RJ, Morris-Jones R. Outbreaks of sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:119-21.
37. Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the Mycoses Study Group. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;30:684-7. <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/313751>
38. Yap FB. Disseminated cutaneous sporotrichosis in an immunocompetent individual. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e727-9. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201-9712\(11\)00116-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201-9712(11)00116-0)
39. Quintella LP, Passos SR, do Vale AC, Galhardo MC, Barros MB, Cuzzi T, Reis Rdos S, de Carvalho MH, Zappa MB, Schubach Ade O. Histopathology of cutaneous sporotrichosis in Rio de Janeiro: a series of 119 consecutive cases. *J Cutan Pathol.* 2011;38:25-32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2010.01626.x>
40. Schechtman RC, Crignis GS, Pockstaller MP, Azulay-Abulafia L, Quintella LP, Belo M. Molluscum-like lesions in a patient with sporotrichosis. *An Bras Dermatol.* 2011;86:1217-9. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000600028&lng=en&nrm=iso&tlng=en
41. Mahajan VK, Sharma NL, Shanker V, Gupta P, Mardi K. Cutaneous sporotrichosis: unusual clinical presentations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:276-80. <http://www.ijdvl.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2010;volume=76;issue=3;spage=276;epage=280;aulast=Mahajan>
42. Chang S, Hersh AM, Naughton G, Mullins K, Fung MA, Sharon VR. Disseminated cutaneous sporotrichosis. *Dermatol Online J.* 2013;19:20401. <http://escholarship.org/uc/item/62j0t5r9>
43. Carvalho MT, de Castro AP, Baby C, Werner B, FilusNeto J, Queiroz-Telles F. Disseminated cutaneous sporotrichosis in a patient with AIDS: report of a case. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35:655-9.
44. Mohri S, Nakajima H, Kurosawa T, Takanashi Y, Takahashi Y, Nagai R. Three cases of sporotrichosis with numerous fungal elements. *J Dermatol.* 1987;14:382-7. <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=0385-2407&date=1987&volume=14&issue=4&spage=382>
45. Miranda LH, Quintella LP, Menezes RC, dos Santos IB, Oliveira RV, Figueiredo FB, Lopes-Bezerra LM, Schubach TM. Evaluation of immunohistochemistry for the diagnosis of sporotrichosis in dogs. *Vet J.* 2011;190:408-11. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090-0233\(10\)00419-3](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090-0233(10)00419-3)
46. Liu X, Zhang Z, Hou B, Wang D, Sun T, Li F, Wang H, Han S. Rapid identification of *Sporothrix schenckii* in biopsy tissue by PCR. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1491-7. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12030>
47. Ben-Ami R, Lewis RE, Raad II, Kontoyiannis DP. Phaeohyphomycosis in a tertiary care cancer center. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1033-41. <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/597400>
48. Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. *J Chemother.* 2003;15 Suppl 2:36-47.
49. Sheikh SS, Amr SS. Mycotic cysts: report of 21 cases including eight phaeomycotic cysts from Saudi Arabia. *Int J Dermatol.* 2007;46:388-92.
50. Islam A, Mody CH. Management of fungal lung disease in the immunocompromised. *Ther Adv Respir Dis.* 2011;5:305-24.

http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1753465811398720?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

51. Martínez-González MC, Vereza MM, Velasco D, Sacristán F, Del Pozo J, García-Silva J, Fonseca E. Three cases of cutaneous phaeohyphomycosis by *Exophiala jeanselmei*. *Eur J Dermatol.* 2008;18:313-6.
52. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 1:67-75.
53. Shokohi T, Nowroozpoor-Dailami K, Moaddel-Haghighi T. Fungal keratitis in patients with corneal ulcer in Sari, Northern Iran. *Arch Iran Med.* 2006;9:222-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16859055>
54. Mays SR, Bogle MA, Bodey GP. Cutaneous fungal infections in the oncology patient: recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:31-43.
55. Hattori N, Shirai A, Sugiura Y, Li W, Yokoyama K, Misawa Y, Okuzumi K, Tamaki K. Onychomycosis caused by *Fusarium proliferatum*. *Br J Dermatol.* 2005;153:647-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16120158>
56. Gutiérrez Paredes EM, Gámez Pérez L, González Rodríguez AJ, Ramón Quiles D, Monteagudo Castro C, Jordá Cuevas E. Disseminated fusariosis in immunocompromised patients. *Eur J Dermatol.* 2011;21:753-5. <http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/ejd.2011.1429>
57. Hsiao YW, Chia JH, Lu CF, Chung WH. Molecular diagnosis and therapeutic experience of subcutaneous *Pyrenochaeta romeroi* infection: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2013;52:1237-40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05173.x>
58. Perusquía-Ortiz AM, Vázquez-González D, Bonifaz A. Opportunistic filamentous mycoses: aspergillosis, mucormycosis, phaeohyphomycosis and hyalohyphomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:611-21. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.07994.x>
59. Rizzello I, Castagnetti F, Toschi PG, Bertaccini P, Primavera L, Paolucci M, Faccioli L, Spinardi L, Lewis RE, Cavo M, Stanzani M. Successful treatment of bilateral endogenous *Fusarium solani* endophthalmitis in a patient with acute lymphocytic leukaemia. *Mycoses.* 2018;61:53-60. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12697>
60. Keskar VS, Wanjare S, Jamale TE, Mahajan D, Jawale SY, Fernandes G, Suryawanshi R, Hase NK. Subcutaneous hyalohyphomycosis caused by *Fusarium* in a kidney transplant recipient. *Ren Fail.* 2014;36:1129-32. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0886022X.2014.926756>
61. Estrada R, Chávez-López G, Estrada-Chávez G, López-Martínez R, Welsh O. Eumycetoma. *Clin Dermatol.* 2012;30:389-96. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738-081X\(11\)00288-4](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738-081X(11)00288-4)
62. Asly M, Rafaoui A, Bouyermane H, Hakam K, Moustamsik B, Lmidmani F, Rafai M, Largab A, Elfatimi A. Mycetoma (Madura foot): A case report. *Ann Phys Rehabil Med.* 2010;53:650-4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065710002654?via%3Dihub>
63. Ahmed AA, van de Sande W, Fahal AH. Mycetoma laboratory diagnosis: Review article. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005638. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0005638>
64. Suleiman SH, Wadaella el S, Fahal AH. The Surgical Treatment of Mycetoma. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004690. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004690>
65. ZareiMahmoudabadi A, Zarrin M. Mycetomas in Iran: a review article. *Mycopathologia.* 2008;165:135-41.
66. Dieng MT, Sy MH, Diop BM, Niang SO, Ndiaye B. Mycetoma: 130 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:16-9.
67. Beltrame A, Danesi P, Farina C, Orza P, Perandin F, Zanardello C, Rodari P, Staffolani S, Bisoffi Z. Case Report: Molecular Confirmation of Lobomycosis in an Italian Traveler

- Acquired in the Amazon Region of Venezuela. *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 97:1757-1760. <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.17-0446?crawler=true&mimetype=application/pdf>
68. Ihara GM, Massone C, Schettini AP, MarojaMde F. Leprosy and Lobomycosis: First report from the Amazon Region. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502693> *Lepr Rev.* 2015;86:195-201.
69. Salgado CG, Tavares LS, Plautz HL, Da Silva MB, Yamano SS, Da Costa PF, Hamoy IG, Marinho AN, Santos AK, Salgado UI, Da Silva JP. Enzymatic isolation of Lacazialoboi cells from skin lesions of lobomycosis. *Med Mycol.* 2009;47:119-23. <https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.1080/13693780802127177>
70. Kano R, Sobukawa H, Suzuki M, Hiruma M, Shibuya K, Hasegawa A, Kamata H. Immunohistopathology of Protothecawickerhamii in cutaneous lesions of protothecosis. *Med Mycol* J. 2014;55:E29-32. <http://joi.jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/mmj/55.E29?lang=en&from=PubMed>
71. Zaitz C, Godoy AM, et al. Cutaneous protothecosis: report of a third Brazilian case. *Int J Dermatol.* 2006;45:124-6. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-4632.2004.02453.x>
72. Todd JR, King JW, Oberle A, Matsumoto T, Odaka Y, Fowler M, Pore RS, Shahan TA, Yin L, Sanusi ID. Protothecosis: report of a case with 20-year follow-up, and review of previously published cases. *Med Mycol.* 2012;50:673-89. <https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.3109/13693786.2012.677862>
73. Hillesheim PB, Bahrami S. Cutaneous protothecosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:941-4. http://www.archivesofpathology.org/doi/10.1043/2010-0017-RSR.1?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
74. Lass-Flörl C, Mayr A. Human protothecosis. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:230-42.
75. Yun CH, Jeong JH, Ryu HR, Kim JH, Baek JO, Lee JR, Seo YH, Roh JY. Cutaneous protothecosis responds rapidly to voriconazole. *Int J Dermatol.* 2016;55:1373-1377. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13160>
76. Chao SC, Hsu MM, Lee JY. Cutaneous protothecosis: report of five cases. *Br J Dermatol.* 2002;146:688-93. <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=0007-0963&date=2002&volume=146&issue=4&spage=688>
77. Inoue M, Miyashita A, Noguchi H, Hirose N, Nishimura K, Masuda M, Ihn H. Case report of cutaneous protothecosis caused by Protothecawickerhamii designated as genotype 2 and current status of human protothecosis in Japan. *J Dermatol.* 2018;45:67-71. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.14010>.
78. Leimann BC, Monteiro PC, Lazéra M, Candanoza ER, Wanke B. Protothecosis. *Med Mycol.* 2004;42:95-106, abstract. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15124862>
79. Mondal AK, Saha A, Seth J, Mukherjee S. Subcutaneous Zygomycosis: A Report of One Case Responding Excellently to Potassium Iodide. *Indian J Dermatol.* 2015;60:500-2. <http://www.e-ijd.org/article.asp?issn=0019-5154;year=2015;volume=60;issue=5;spage=500;epage=502;aulast=Mondal>
80. Jayanth ST, Gaikwad P, Promila M, Muthusami JC. [The Sinus That Breeds Fungus: Subcutaneous Zygomycosis Caused by Basidiobolus ranarum at the Injection Site.](https://doi.org/10.1155/2013/534192) *Case Rep Infect Dis.* 2013;2013:534192. <https://dx.doi.org/10.1155/2013/534192>
81. Cherian LM, Varghese L, Panchatcharam BS, Parmar HV, Varghese GM. Nasal conidiobolomycosis: a successful treatment option for localized disease. *J Postgrad Med.* 2015;61:143-4. <http://www.jpqmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2015;volume=61;issue=2;spage=143;epage=144;aulast=Cherian>