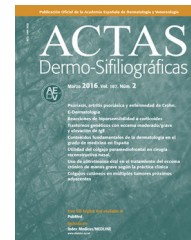




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Afectación cutánea en las micosis profundas: una revisión de la literatura. Parte 1: micosis subcutáneas



J.E. Carrasco-Zuber^{a,*}, C. Navarrete-Dechent^b, A. Bonifaz^c, F. Fich^b,
V. Vial-Letelier^b y D. Berroeta-Mauriziano^b

^a Unidad de Dermatología, consultorio adosado de especialidades, Hospital Regional de Valdivia, Valdivia, Chile

^b Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^c Departamento de Micología, Hospital General de México, Ciudad de México, México

Recibido el 7 de enero de 2016; aceptado el 29 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 30 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Micosis profundas;
Micosis subcutáneas;
Micosis sistémicas;
Esporotricosis;
Cromoblastomycosis;
Micotomas

KEYWORDS

Deep mycosis;
Subcutaneous
mycosis;
Systemic mycosis;
Sporotrichosis;
Chromoblastomycosis;
Mycetoma

Resumen Las micosis profundas son infecciones poco frecuentes en nuestro medio. Se presentan principalmente en pacientes inmunodeprimidos o en regiones de climas tropicales, que abarcan las micosis subcutáneas y las micosis sistémicas. Las micosis subcutáneas o por implantación siempre producen signos de afectación cutánea. En la primera parte de esta revisión se realizará una revisión de las principales micosis subcutáneas: esporotricosis, cromoblastomycosis, micetomas, feohifomicosis, hialohifomicosis y lacaziosis. Reconocer y tratar estas micosis subcutáneas de forma precoz es importante, ya que a menudo están asociadas a una alta morbilidad.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cutaneous Involvement in the Deep Mycoses: A Literature Review. Part I—Subcutaneous Mycoses

Abstract The deep mycoses are uncommon in our setting. These fungal infections occur mainly in immunosuppressed patients or in tropical climates, and include subcutaneous infections and systemic infections. The skin is always involved in the former. In the first part of this review, we describe the main subcutaneous mycoses: sporotrichosis, chromoblastomycosis, mycetoma, phaeohyphomycosis, hyalohyphomycosis, and lacaziosis. Early recognition and treatment is important, as these infections are frequently associated with high morbidity.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juaneduardocarrasco@gmail.com (J.E. Carrasco-Zuber).

Introducción

La micosis profundas son infecciones poco frecuentes producidas por hongos, que abarcan las micosis subcutáneas y las micosis sistémicas¹. Las micosis subcutáneas o por implantación producen signos de afectación cutánea, mientras que las micosis sistémicas solo presentan lesiones en la piel en algunas ocasiones, ya sea por afectación directa de ella como puerta de entrada o tras la diseminación de la infección a partir de un foco profundo. La mayoría de las micosis subcutáneas y sistémicas en España, con excepción de algunas excepciones (por ejemplo mucormicosis), corresponden a «micosis importadas», según Rezusta et al.² No existen datos epidemiológicos en España para poder señalar la prevalencia ni la incidencia de estas enfermedades.

Micosis subcutáneas

Incluyen diversas entidades clínicas caracterizadas por la invasión de la piel y el tejido subcutáneo por hongos saprofitos cuyo hábitat es el suelo y las plantas. Las personas que viven en las zonas rurales constantemente sufren lesiones o traumatismos, sin embargo, solo unos pocos de ellos desarrollan la enfermedad¹.

Generalmente la puerta de entrada es la inoculación traumática de material contaminado: astillas, espinas u otros objetos punzantes, por lo que también se denominan micosis por implantación³.

Esta circunstancia permite agrupar un conjunto heterogéneo de infecciones causadas por hongos taxonómicamente muy diversos, y cuyo denominador común es la puerta de entrada en el hospedador. Cualquiera de estas infecciones puede presentarse como enfermedad del viajero en personas provenientes de áreas endémicas, aun en el lapso de varios años.

Las micosis subcutáneas más prevalentes son: esporotricosis, cromoblastomicosis y micetoma¹. Otras entidades más raras comprenden: lacaziosis, feohifomicosis, hialohifomicosis y conidiobolomicosis.

Esporotricosis

Es una infección subaguda o crónica causada por un complejo de hongos dimórficos, siendo el más frecuente *Sporothrix schenckii*^{4,5}. Estos hongos presentan una distribución universal, siendo más frecuente en zonas tropicales y subtropicales. En América del Sur la incidencia anual se estima en 48 a 60 casos por 100.000 habitantes^{6,7}. Los casos autóctonos en España y el resto de Europa son anecdóticos⁸, y la mayoría corresponde a casos importados en viajeros⁹.

Los agentes etiológicos pertenecen a un complejo llamado *Sporothrix schenckii* que incluye diferentes especies^{10,11}: *S. brasiliensis*, *S. mexicana*, *S. globosa*, *S. luriei*, *S. pallida* (antes *S. albicans*) y *S. schenckii sensu lato* (sl.), en el que *S. schenckii* (sl.) corresponde al agente más frecuente¹².

La inoculación traumática de *Sporothrix* spp. produce, tras un periodo de incubación de 15-30 días, una infección crónica caracterizada por lesiones nodulares en el tejido

cutáneo y subcutáneo acompañada de linfangitis del área afectada.

Sporothrix spp. vive en la naturaleza asociado a la vegetación, plantas o restos vegetales en el suelo, por lo que la incidencia de la esporotricosis es mayor en trabajadores agrícolas y personas que operan en zonas abiertas. Se considera una enfermedad profesional de guardabosques, horticultores, jardineros y personal agrícola en general^{4,13}. El alcoholismo y la diabetes también se han descrito como factores de riesgo. La inmunosupresión, independientemente de la causa, predispone a la enfermedad diseminada o sistémica¹. También se puede adquirir en el laboratorio mediante la manipulación del hongo. Finalmente, llama también la atención que en una epidemia del sur de Brasil la infección fue transmitida en forma atípica por arañazos de gatos que padecían la infección, como si se tratase de una verdadera zoonosis. En estos casos se aisló en su mayoría *S. brasiliensis*¹⁴.

Formas clínicas⁵

- 1) *Esporotricosis linfocutánea o linfangítica*: representa más del 75% de los casos¹⁵. Se desarrolla en piel expuesta, como manos, cara y pies. Comienza como un nódulo dérmico violáceo o negruzco, no doloroso, que se rompe formando una úlcera pequeña (chancro esporotricósico) con bordes engrosados, centro granulomatoso, doloroso y escasa supuración. Posteriormente se produce linfangitis con nódulos secundarios a lo largo del tracto linfático (patrón esporotricóide), los que también pueden romperse y ulcerarse (fig. 1)¹⁶. No hay afectación del estado general¹⁵. La evolución dependerá de la inmunorrespuesta del huésped, la virulencia de la cepa, el tamaño del inóculo y la profundidad de la lesión.
- 2) *Esporotricosis fija o dermoepidérmica*: solo hay una lesión. La infección es limitada y se manifiesta por lo general como una placa verrugosa de lento crecimiento y menos progresiva. Los vasos linfáticos no suelen estar afectados y es más común en áreas endémicas¹⁶.
- 3) *Otras formas clínicas*:

Osteoarticular: forma diseminada en huesos y articulaciones que constituye el sitio más común de compromiso sistémico¹⁷.

Pulmonar primaria: se observa de preferencia en pacientes inmunodeprimidos, se adquiere por inhalación; simula una tuberculosis cavitaria¹⁶.

Pulmonar metastásica: es infrecuente, solo descrita en casos aislados; ocurre en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos con VIH etapa sida¹⁸.

Invasión generalizada: es rara, aunque se han descrito formas meníngeas y oculares en pacientes inmunodeprimidos, asociados a diabetes descontrolada y alcoholismo crónico.

En México, como en otros países de Latinoamérica (lugar con mayor experiencia y series de casos importantes), la esporotricosis linfangítica se observa en el 60-80% de los casos; la forma cutánea fija en el 10-30% y las otras formas clínicas en 1-2%¹⁶.

La esporotricosis debe diferenciarse de la tuberculosis, leishmaniasis, tularemia, nocardiosis cutánea, micobacteriosis no-tuberculosas, micetomas, cromoblastomicosis y lepra lepromatosa, muchas de las cuales

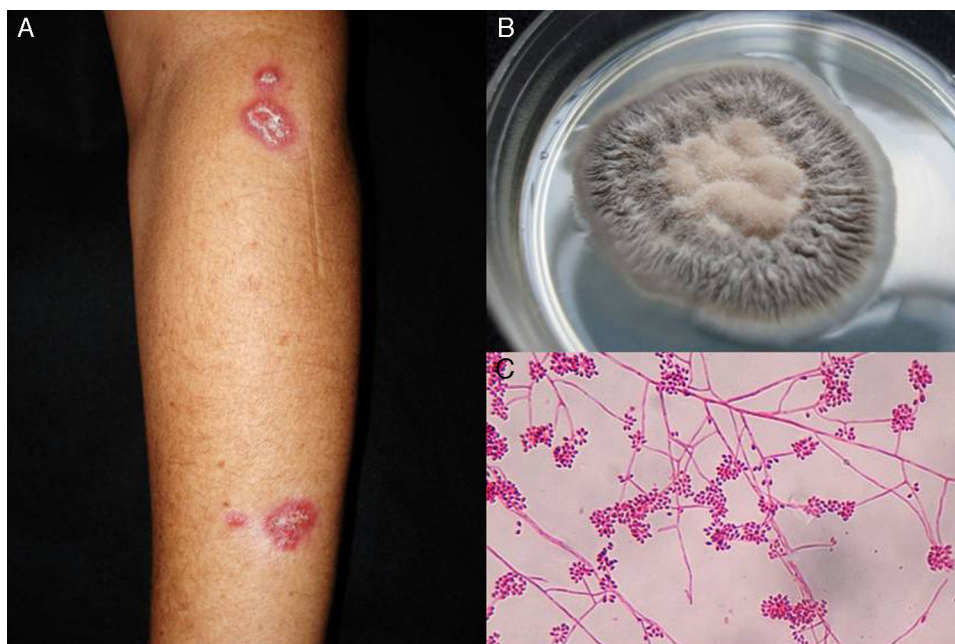


Figura 1 Esporotricosis linfagítica (A), cultivo de *Sporothrix schenckii* (B) y microscopia del cultivo ([C] medio Sabouraud dextrosa agar. Tinción eritrosina 2%, $\times 40$).

pueden presentar un patrón esporotricóide (linfagítico) de diseminación y deben ser consideradas dentro del diagnóstico diferencial¹⁹.

Diagnóstico

1. Pus (aspirado de nódulos): la microscopia directa no tiene utilidad, por la escasa cantidad de las levaduras presentes en las lesiones. Puede cultivarse en agar dextrosa Sabouraud y Sabouraud dextrosa con antibióticos (cloranfenicol y actidone), desarrollándose colonias blancas que luego se vuelven oscuras (fig. 1). El tiempo de crecimiento es característicamente rápido, de 3 a 5 días²⁰, y se debe guardar hasta 14 días para identificar el hongo y confirmar el diagnóstico¹⁶. Se puede hacer identificación molecular por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{10,21}.
2. Histología: reacción granulomatosa mixta, inespecífica, con microabscesos neutrofílicos. El hongo se presenta como una pequeña levadura con forma de cigarro, ocasionalmente rodeado de un borde eosinofílico radiado formando el «cuerpo asteroide» característico, aunque no patognomónico^{16,20}. Los cuerpos asteroides pueden encontrarse también en sarcoidosis, silicosis y lacaziosis (lobomicosis) de manera intracelular. Por el contrario, en la esporotricosis la ubicación extracelular es más característica. Pueden ser necesarios varios cortes para poder visualizar los microorganismos, sin embargo en los casos diseminados y viscerales se observan con frecuencia.

Tratamiento

La curación espontánea puede ocurrir en algunos casos, como en el embarazo, aunque paradójicamente, en estas condiciones, también se ha informado de diseminación.

1. *Solución saturada de yoduro de potasio*. Se inicia con 5 gotas en cada comida y se aumenta con la tolerancia hasta 20 o 30 gotas en cada comida. Continuar de 3 a 4 semanas tras la resolución del cuadro. El mecanismo de acción es desconocido, pero se cree que es inmunoestimulante. Los efectos colaterales son sabor metálico, coriza, expectoración, urticaria, petequias, erupciones ampollares y acneiformes, vasculitis, inducción de hipo e hipertiroidismo. Está contraindicado en el embarazo^{20,22}.
2. *Itraconazol* 200 mg al día de 3 a 6 meses²²; este es el tratamiento de elección en la mayoría de guías terapéuticas; suele ser un poco más costoso que el yoduro de potasio, pero con menos efectos colaterales.
3. Otras alternativas terapéuticas incluyen: terbinafina 250 a 1.000 mg al día de 3 a 6 meses^{23,24}; fluconazol 400 mg diarios por 3 a 6 meses²²; anfotericina B en formas sistémicas de 0,5 a 1 mg/kg/día (desoxicolato) o anfotericina B liposomal o lipídica a dosis de 3-5 mg/kg/día²²; calor local o termoterapia por 2 o 3 meses²² y la combinación de los tratamientos antes descritos (yoduro de potasio e itraconazol o itraconazol y terbinafina o terbinafina y yoduro de potasio)²⁵. La adición de la terapia fotodinámica con metilaminolevulinato, o mejor con azul de metileno 1% intralesional, añadida o no al tratamiento con itraconazol ha mostrado buena respuesta *in vitro* y en un paciente²⁶.

En la enfermedad osteoarticular la cirugía puede desempeñar un papel importante²². Tradicionalmente, el aseo quirúrgico y la artrodesis se consideran de elección, pero el reemplazo por material articular protésico seguido de la terapia antifúngica a largo plazo ha sido descrita también como una opción viable.

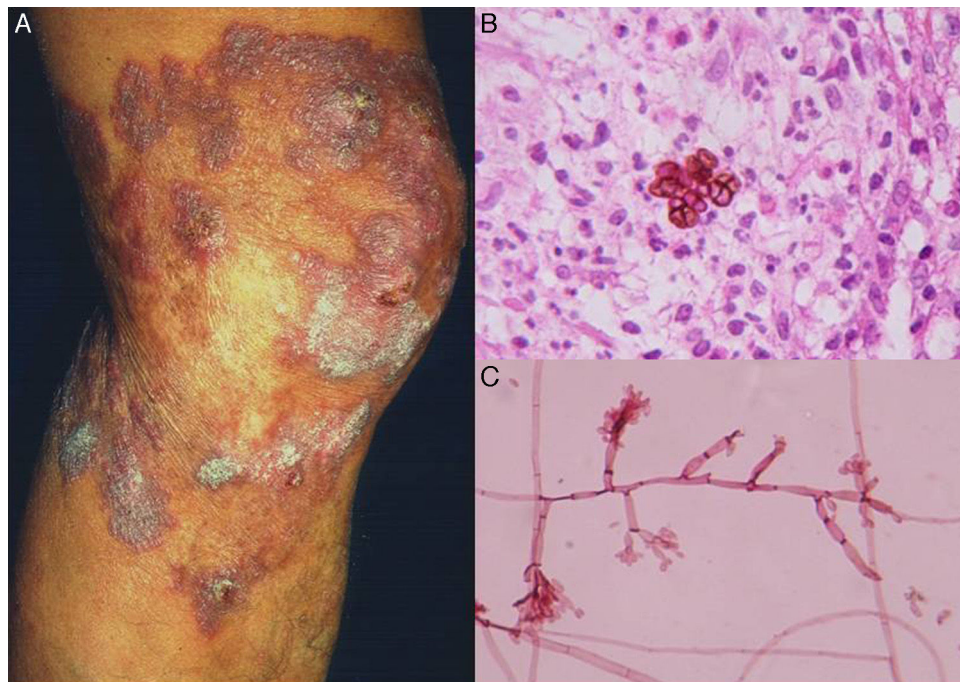


Figura 2 Cromoblastomycosis nódulo-verrugosa (A). Biopsia con células fumagoides (B). Examen directo de cultivo de *Fonsecaea pedrosoi* (C) (biopsia, tinción H-E y tinción de eritrocina al 2%; Ambas $\times 40$).

Cromoblastomycosis o cromomicosis

Es una infección fúngica, crónica, polimorfa, de la piel y del tejido subcutáneo, causada por varias especies de hongos melánicos o dematiáceos (que producen pigmento oscuro) cuyas formas parasitarias son denominadas células fumagoides o muriformes (cuerpos escleróticos)²⁷⁻³⁰.

Las especies causales más comunes son *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea monophora*, *Cladophialophora carrionii*, *Phialophora verrucosa* y *Rhinochadiella aquaspersa*^{5,27,28}. La mayoría de los pacientes tienen una historia de traumatismo por madera o vegetación, y más del 80% son trabajadores agrícolas que suelen ir descalzos (África, Asia, Sudamérica); más frecuente en países tropicales y subtropicales, aunque los hongos responsables han sido aislados en todas partes del mundo²⁷.

Clínica

La penetración del hongo ocurre por traumatismo, siendo más frecuente en los miembros inferiores³¹. Uno o 2 meses después del traumatismo surge inicialmente una pápula, y posteriormente se hace nodular, luego va creciendo lentamente, tornándose a una superficie verrucosa (fig. 2). Permanece a nivel del tejido subcutáneo sin afectar el hueso o el músculo, excepto en inmunodeprimidos. Las lesiones individuales pueden ser muy gruesas como grandes vegetaciones, de ahí el nombre de «dermatitis coliflor», siendo habitual la sobreinfección bacteriana. Es posible que se produzca un linfedema secundario que puede llegar a elefantiasis y aparición de carcinoma espinocelular²⁷.

Diagnóstico

1. **Examen directo:** hecho con costras y fragmentos de piel, en donde se revela la presencia de las formas parasitarias aisladas o agrupadas con su septación característica (fig. 2). Las estructuras que se observan en el examen directo son comunes a todas las especies^{27,28}.
2. **Cultivo:** los hongos causales crecen lentamente en medios de Sabouraud dextrosa agar con y sin antibióticos (cloranfenicol y actidiona) formando colonias oscuras verde oliva o negro con aspecto aterciopelado, superficie plana y centro elevado. La diferenciación entre las distintas especies de hongos es difícil y se hace conforme a las estructuras de reproducción, así como a la identificación molecular³⁰. Se puede realizar además identificación de las especies por biología molecular (PCR), en particular dirigida a las regiones *Internal transcribed spacer* (ITS) del ADN ribosomal (rADN)^{32,33}.
3. **Histología:** la epidermis muestra hiperplasia pseudoe-piteliomatosa característica; en la dermis se ve un infiltrado inflamatorio mixto granulomatoso con células gigantes, y dentro las estructuras fúngicas redondas características (fig. 2)²⁷.

Tratamiento

La cromoblastomycosis es extremadamente difícil de tratar, y a menudo refractaria a los diversos enfoques terapéuticos, que incluyen terapias no farmacológicas como el curetaje, la electrocoagulación y la criocirugía⁵. Los antifúngicos deben mantenerse durante al menos 6 meses y pueden resultar en una respuesta clínica favorable, pero las recaídas durante o después de la terapia son comunes. El término de



Figura 3 Actinomictoma de pie (A). Granos de *Nocardia* sp., al examen directo (KOH, $\times 10$) (B); y biopsia (H-E, $\times 40$) (C).

tratamiento debe establecerse ante la desaparición total de las lesiones²⁷.

Otras alternativas terapéuticas descritas incluyen la resección quirúrgica de lesiones pequeñas; la criocirugía local (se sugiere acompañada de antimicótico, para evitar la diseminación linfática); el itraconazol 200-400 mg/día solo o asociado a 5-fluorocitosina 30 mg/kg 4 veces al día por 6 meses; la terbinafina 250-500 mg/día hasta 12 meses y en caso de afección sistémica la anfotericina B a dosis de 1 mg/kg i.v. o anfotericina B liposomal o lipídica a dosis de 3-5 mg/kg/día²⁷.

Micetomas

El micetoma es una infección crónica localizada causada por varias especies de hongos y bacterias, denominándose actinomictoma si es por bacterias filamentosas aerobias y eumictoma si es por hongos³⁴. Se caracteriza por la formación de agregados de los microorganismos causantes, conocidos como «granos», dentro de los abscesos. Estos pueden drenar a través de fistulas sobre la superficie de la piel, o comprometer los huesos adyacentes. La enfermedad avanza por diseminación directa y los sitios metastásicos distantes de la infección son muy raros. Los agentes causales generalmente están en el suelo y se introducen en la piel a través de una solución de continuidad. La mayoría de los casos ocurre en personas que trabajan en áreas rurales.

Etiología

1) **Hongos:** agentes causales de los micetomas eumicéticos o eumictomas, productores de granos blancos y oscuros. Especialmente frecuentes en África, India y México. Entre los agentes productores de granos oscuros se encuentran: *Madurella mycetomatis*, *Trematosphaeria grisea*, *Leptosphaeria senegalensis*³⁵. Los granos pálidos

corresponden a *Fusarium* spp., *Acremonium* spp. y *Aspergillus nidulans*.

2) **Bacterias filamentosas o actinomictos aerobios:** granos rojos (*Actinomadura pelletieri*), blanco-amarillentos (*Actinomadura madurae* y *Nocardia brasiliensis* y *Nocardia* spp.) o amarillo-marrones (*Streptomyces somaliensis*). Es posible encontrarlos en todo el mundo, no solo en países tropicales³⁶.

Clínica

Las características clínicas de los micetomas micóticos y de los actinomictos son muy similares. Son más comunes en pies, pantorrillas o manos. El estadio más temprano es un nódulo indoloro y duro que se disemina lentamente con el desarrollo de pápulas y fistulas secretantes en su superficie^{35,36}. El edema del tejido local, la formación de fistulas crónicas y el compromiso óseo tardío distorsionan y deforman el sitio original de la infección (fig. 3). Las lesiones raramente son dolorosas, excepto en la fase tardía.

Diagnóstico

Encontrar los granos de micetoma (fig. 3) es la clave para establecer el diagnóstico; en general aparecen en la secreción de las fistulas o al extraer una costra y comprimir. La microscopia nos dirá si están compuestos de actinomictos pequeños o filamentos micóticos más anchos. La identificación definitiva exige el aislamiento del agente causal en un cultivo, generalmente se hace en Sabouraud dextrosa agar con y sin antibióticos (cloranfenicol y actidione); en los casos de hongos hialinos solo se prefiere el primero. Los agentes se pueden identificar por pruebas de biología molecular, en especial por PCR con diversos marcadores³⁷ dependiendo del agente, como son ITS rADN, β -tubulina³⁸ o D1/D2. Por el contrario, para los actinomictos como *Nocardia* y *Actinomadura* se usa secuenciación parcial de ARN ribosomal



Figura 4 Feohifomicosis nodular (A). Filamentos y levaduras en biopsia (Grocott, $\times 10$) (B). Examen directo de *Veronaea botryosa* (azul de algodón, $\times 40$) (C).

(rARN) 16S³⁶. La histología es similar en todos los micetomas, representada por un área central de inflamación rica en polimorfonucleares (verdaderos abscesos), células epiteloides, células gigantes y fibrosis; los granos se encuentran en el centro de la inflamación^{35,39}. Las imágenes ayudan en el diagnóstico, pero son técnicas complementarias en las que puede visualizarse un aumento de tejido blando, lesiones osteolíticas y espesamiento cortical.

El diagnóstico diferencial incluye osteomielitis bacterianas, osteomielitis tuberculosa, hidradenitis supurativa, sarcoma de Kaposi y tuberculosis cutánea, entre otras^{35,39}.

Tratamiento

Actinomicetoma: para los casos por *Nocardia* sp., en general, el esquema de tratamiento con más evidencia es trimetoprim-sulfametoxazol más diamino-difenil sulfona (dapsona) durante 6 meses a 2 años. Si hay resistencia o falta de respuesta se puede usar amoxicilina-ácido clavulánico durante 6 meses⁴⁰⁻⁴²; para los casos extensos y/o con compromiso visceral el tratamiento de elección es amikacina combinado con trimetoprim-sulfametoxazol³⁹ o meropenem^{43,44}. Si no hay respuesta existen tratamientos efectivos anecdóticos con otros agentes^{36,39,45}.

Eumicetoma: contrariamente a los resultados terapéuticos observados en actinomicetomas, donde el tratamiento médico farmacológico es una buena alternativa, el tratamiento estándar del eumicetoma es la combinación del tratamiento médico y quirúrgico. Entre los antifúngicos utilizados se han descrito resultados aceptables con triazoles de última generación, como itraconazol o fluconazol, solos o asociados a terbinafina durante largo tiempo, siempre tras agotar las opciones quirúrgicas^{35,45}.

Feohifomicosis

Se refiere al conjunto heterogéneo de micosis causadas por hongos de paredes oscuras (hongos dematiáceos)^{46,47}. Puede aparecer en cualquier clima, pero es más frecuente en los trópicos. En los últimos años han aumentado estos casos con la inmunosupresión en pacientes VIH-sida, trasplantados o diabéticos, entre otros^{46,48}.

Los agentes más frecuentes son *Exophiala* spp., *Bipolaris* spp., *Curvularia* spp., *Pleurophomopsis* spp., *Phaeoacremonium* spp. y *Alternaria* spp. Estos hongos son aislados fundamentalmente de detritos orgánicos.

Clínica

- 1) **Forma subcutánea:** antecedente de traumatismo local o inoculación de material extraño. Posteriormente aparece una lesión única como quiste o nódulo habitualmente, en otros casos placa o absceso de localización preferencial en las extremidades y de crecimiento lento (fig. 4)^{48,49}. El diagnóstico diferencial se hace con lipomas, quistes epidérmicos o sinoviales, fibromas, granuloma a cuerpo extraño y abscesos bacterianos.
- 2) **Forma sistémica o diseminada:** es muy poco frecuente, pero muy grave en pacientes inmunosuprimidos⁵⁰.

Diagnóstico

El examen en fresco muestra hifas de color oscuro, tabicadas, ramificadas o en cadenas y es diagnóstico (fig. 4). En los cultivos en Sabouraud el crecimiento de las colonias es lento, en 3 o 4 semanas, y adquieren el color verde oliva o marrón oscuro. Su identificación molecular se hace por PCR con marcadores como β -tubulina y regiones ITS^{51,52}. La biopsia revela una pared quística formada por empalizada de macrófagos con hifas micóticas⁴⁹.

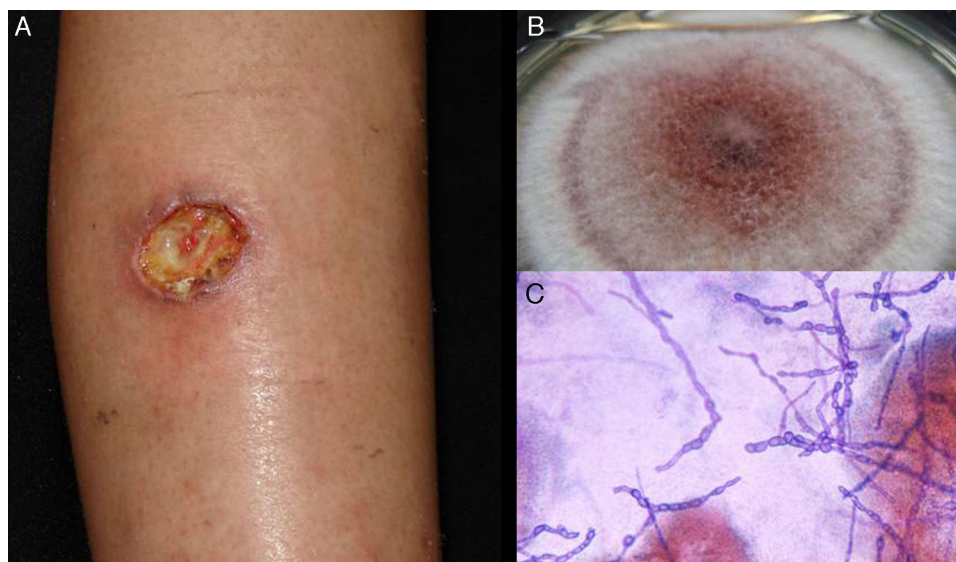


Figura 5 Úlcera de hialohifomicosis por *Ascremonium* sp. (A). Cultivo (Sabouraud dextrosa agar) (B); y examen directo del exudado (Giemsa, $\times 40$) (C).

Tratamiento

El tratamiento para las infecciones por el género *Exophiala* spp. es controvertido. Una alternativa es la resección quirúrgica de la lesión⁴⁸. Tampoco existe un protocolo estándar para el tratamiento de las infecciones causadas por *Alternaria*⁵³. Parece ser que, en general, para

las feohifomicosis la mejor alternativa es utilizar la combinación de un antifúngico (itraconazol, ketoconazol o terbinafina) asociado al tratamiento quirúrgico. Las cepas de *Exophiala* spp. suelen ser resistentes al fluconazol. Las formas diseminadas se tratan con anfotericina B^{48,49}.

Tabla 1 Resumen de las características de las micosis subcutáneas

Micosis	Agente etiológico principal	Diagnóstico	Tratamiento
Esporotricosis	<i>Sporothrix schenckii</i>	Cultivo aspirado pus de nódulos-histología -PCR	Solución saturada de KI por 3 semanas-itraconazol 200 mg día 3 a 6 meses-combinaciones
Cromoblastomicosis	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	Examen directo-cultivo-histología	Muy difícil-itraconazol 200 mg día durante 6 meses-terbinafina por 12 meses-anfotericina B-combinaciones
Micetomas	Actinomicetos filamentosos y hongos filamentosos	Hallazgo de granos de micetoma-cultivo-histología-PCR	Actinomicetomas-antibióticos/eumicetomas-antifúngicos + cirugía
Feohifomicosis	<i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Alternaria</i> spp.	Examen directo y cultivo-histología-PCR	Controvertido. Cirugía + combinación de antifúngicos
Hialohifomicosis	Oportunistas <i>Aspergillus</i> (<i>fumigatus</i> , <i>niger</i> , <i>flavus</i>), <i>Fusarium</i> spp., <i>Paecilomyces</i> , etc.	Examen directo y cultivo-PCR	Inmunocompetentes: triazólicos-terbinafina -ciclopiroxolamina-cirugía Inmunodeprimidos: anfotericina B asociado a triazólico durante 6 meses Cirugía
Lacaziosis (lobomicosis)	<i>Lacazia loboi</i>	Examen directo-histología-PCR	Cirugía
Entomofotoromicosis	<i>Conidiobolus coronatus</i> <i>Basidiobolus ranarum</i>	Examen directo y cultivo	Cirugía y antifúngicos sistémicos

Hialohifomicosis

Son las micosis causadas por hongos hialinos (hifomicetos) que presentan hifas septadas en los tejidos⁴⁷. Esta clasificación, sin embargo, puede resultar artificial, ya que hay una gran variedad de hifomicetos en el suelo y en el medio acuático en la Tierra. En ciertas ocasiones unos pocos organismos pueden producir enfermedad en la especie humana, particularmente infecciones de tipo oportunista^{54,55}. La mayoría de los géneros involucrados en estas infecciones presentan la misma morfología en los tejidos y producen la misma respuesta patológica. Si un hongo causa infecciones con regularidad, o si tiene algún otro aspecto particularmente distintivo, se le asigna una categoría diferente (por ejemplo aspergilosis).

Los agentes más frecuentes son *Aspergillus (fumigatus, niger, flavus)*, *Scopulariopsis* spp., *Fusarium* spp., *Acremonium recifei*, *Paecilomyces* spp., *Purpureocillium* spp. y *Neoscytalidium* spp.⁵⁵. Todos ellos están distribuidos ampliamente en la naturaleza, encontrándose en cualquier tipo de suelo, madera, vegetales en descomposición⁵⁶. Compromete a pacientes de ambos sexos de cualquier edad y para su contagio no se requiere ser inmunodeprimido.

Clínica

Las hialohifomicosis pueden ser clasificadas de diferentes formas:

- 1) **Superficial:** dermatomicosis y onicomycosis. Son más habituales en trabajadores rurales, pescadores, grandes quemados y prematuros^{57,58}.
- 2) **Forma subcutánea:** la inoculación por traumatismo desencadena abscesos, quistes y tumores similares al micetoma (fig. 5)⁵⁶.
- 3) **Forma sistémica:** es poco frecuente y muy grave, ocurre en pacientes inmunodeprimidos y puede ser fatal. Compromete el pulmón y el SNC por diseminación hematológica y linfática^{55,57}.

Diagnóstico

Se realiza a través del examen directo, de las escamas de la piel, uñas, secreciones o fragmentos que revelan hifas hialinas septadas. El cultivo confirma el diagnóstico (fig. 5). La mayoría crecen en medios de Sabouraud dextrosa agar y no se utilizan medios con antibióticos o inhibidores^{47,59}. Al igual que en las enfermedades previas, puede diagnosticarse mediante identificación molecular⁶⁰.

El diagnóstico diferencial debe plantearse con otras dermatomicosis, quistes epidérmicos, actinomicetomas y eumicetomas, histoplasmosis y criptococosis.

Tratamiento

En individuos inmunocompetentes el tratamiento se realiza con triazólicos, terbinafina o cirugía⁶¹. En inmunodeprimidos la elección es la anfotericina B asociada a un triazólico (itraconazol 200 mg diarios durante 6 meses o fluconazol 150 mg 2 veces por semana durante 6 meses).

Lacaziosis (lobomicosis)

La lacaziosis, anteriormente llamada lobomicosis, es una infección micótica granulomatosa crónica de la piel y los tejidos subcutáneos que fue descrita por primera vez en 1930 por Jorge Lobo, en Recife, Brasil, denominándose entonces blastomicosis queiloidea⁶². Es una infección rara que se observa en América central y del Sur causada por *Lacazia loboii*^{62,63}, la cual es una levadura no cultivable. Se piensa que la fuente de infección se encuentra en el suelo y los vegetales. El agente se introduce probablemente en la piel a través de un traumatismo penetrante como un pinchazo de espina o una picadura de insecto.

Se caracteriza por la aparición de lesiones tipo queiloide en sitios expuestos, frecuentemente en la cara, los brazos o las piernas, con típicos márgenes lobulados bien definidos. Las lesiones crecen por contigüidad, pero también se pueden extender a otros sitios por autoinoculación.

Diagnóstico

La presencia de abundantes estructuras fúngicas en el examen directo y en la biopsia formando cadenas de células redondas unidas por un túbulo pequeño facilitan el diagnóstico de esta enfermedad⁶². Se pueden identificar en el tejido por técnicas de PCR, en especial dirigida al fragmento 18S del rADN⁶⁴.

El diagnóstico diferencial incluye queloides, lepra lepromatosa y leishmaniosis anérgica.

Tratamiento

Los fármacos antifúngicos no son efectivos, siendo la extirpación quirúrgica el tratamiento definitivo^{62,63}.

Zigomicosis

Grupo heterogéneo de infecciones fúngicas causadas por oportunistas llamados zigomicetos: orden *Mucorales* (*Rhizopus*, *Lichtheimia*, *Mucor* y *Rhizomucor*) y orden *Entomophthorales* (*Basidiobolus* y *Conidiobolus*)⁶⁵. Se discutirá solo acerca de estos últimos en esta sección, ya que los primeros se desarrollarán en la segunda parte de esta revisión por ser causantes de *Micosis sistémicas*.

Las entomofotoromicosis se caracterizan por el desarrollo y diseminación de una tumoración dura crónica que afecta a los tejidos subcutáneos, de la cual existen 2 variedades. La primera es causada por *Basidiobolus ranarum* y es una entidad más común en niños⁶⁶. Las lesiones aparecen generalmente en las cinturas escapular y pelviana, presentándose como una celulitis de consistencia leñosa que se expande lentamente. La segunda forma es causada por *Conidiobolus coronatus* y se observa en adultos. La infección primaria comienza en los cornetes inferiores de la nariz, diseminándose hacia la parte central de la cara, con edema duro y doloroso, causando una grave deformación de nariz, labios y mejillas⁶⁵⁻⁶⁸.

Conclusión

Hemos revisado las principales características de las micosis subcutáneas, así como sus principales métodos de diagnóstico y tratamiento (tabla 1).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Welsh O, Arenas R. Subcutaneous mycoses. *Clin Dermatol*. 2012;30:367–8.
- Rezusta A, Gil J, Rubio MC, Revillo MJ. Micosis importadas. *Bol Control Calidad SEIMC*. 2001;1:1–15.
- Samailla MO, Abdullahi K. Cutaneous manifestations of deep mycosis: An experience in a tropical pathology laboratory. *Indian J Dermatol*. 2011;56:282–6.
- Ramos-e-Silva M, Lima CM, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S. Systemic mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol*. 2012;30:616–27.
- Bonifaz A, Vázquez-González D, Perusquía-Ortiz AM. Subcutaneous mycoses: Chromoblastomycosis, sporotrichosis and mycetoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:619–27.
- Lyon GM, Zurita S, Casquero J, Holgado W, Guevara J, Brandt ME, et al. Population-based surveillance and a case-control study of risk factors for endemic lymphocutaneous sporotrichosis in Peru. *Clin Infect Dis*. 2003;36:34–9.
- Pappas PG, Tellez I, Deep AE, Nolasco D, Holgado W, Bustamante B. Sporotrichosis in Peru: Description of an area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis*. 2000;30:65–70.
- De Oliveira MM, Veríssimo C, Sabino R, Aranha J, Zancopé-Oliveira RM, Sampaio P, et al. First autochthonous case of sporotrichosis by *Sporothrix globosa* in Portugal. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78:388–90.
- Dias NM, Oliveira MM, Santos C, Zancopé-Oliveira RM, Lima N. Sporotrichosis caused by *Sporothrix Mexicana*, Portugal. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1975–6.
- Oliveira MM, Almeida-Paes R, Gutierrez-Galhardo MC, Zancopé-Oliveira RM. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. *Rev Iberoam Micol*. 2014;31:2–6.
- Zhang Y, Hagen F, Stielow B, Rodrigues AM, Samerpitak K, Zhou X, et al. Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14 000 human and animal case reports. *Personia*. 2015;35:1–20.
- Marimon R, Cano J, Gené J, Sutton DA, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3198–206.
- Cruz R, Vieille P, Oschilewski D. Aislamiento ambiental de *Sporothrix globosa* en relación a un caso de esporotricosis linfocutánea. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29:401–5.
- Rodrigues AM, de Hoog S, de Camargo ZP. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Med Mycol*. 2013;51:405–12.
- Kauffman CA. Sporotrichosis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:231–6.
- Vásquez-del-Mercado E, Arenas R, Padilla-Desgarenes C. Sporotrichosis. *Clin Dermatol*. 2012;30:437–43.
- Costa RO, de Mesquita KC, Damasco PS, Bernardes-Engemann AR, Dias CM, Silva IC, et al. Infectious arthritis as the single manifestation of sporotrichosis: Serology from serum and synovial fluid samples as an aid to diagnosis. *Rev Iberoam Micol*. 2008;25:54–6.
- Orofino-Costa R, Unterstell N, Carlos Gripp A, de Macedo PM, Brota A, Dias E, et al. Pulmonary cavitation and skin lesions mimicking tuberculosis in a HIV negative patient caused by *Sporothrix brasiliensis*. *Med Mycol Case Rep*. 2013;2:65–71.
- Ramírez-Soto M, Lizárraga-Trujillo J. Esporotricosis granulomatosa: presentación de dos casos inusuales. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30:548–53.
- Castro E, Pacheco H, Juárez D, Lozano Z. Esporotricosis cutánea fija: reporte de un caso. *Dermatol Pediatr Lat*. 2013;30:548–53.
- Rodrigues AM, de Hoog GS, de Camargo ZP. Genotyping species of the *Sporothrix schenckii* complex by PCR-RFLP of calmodulin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78:383–7.
- Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG, America IDSo. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1255–65.
- Francesconi G, Francesconi do Valle AC, Passos SL, de Lima Barros MB, de Almeida Paes R, Curi AL, et al. Comparative study of 250 mg/day terbinafine and 100 mg/day itraconazole for the treatment of cutaneous sporotrichosis. *Mycopathologia*. 2011;171:349–54.
- Chapman SW, Pappas P, Kauffmann C, Smith EB, Dietze R, Tiraboschi-Foss N, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day⁻¹) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. *Mycoses*. 2004;47:62–8.
- Coskun B, Saral Y, Akpolat N, Ataseven A, Çiçek D. Sporotrichosis successfully treated with terbinafine and potassium iodide: Case report and review of the literature. *Mycopathologia*. 2004;158:53–6.
- Gilaberte Y, Aspiroz C, Alejandro MC, Andres-Ciriano E, Fortuño B, Charlez L, et al. Cutaneous sporotrichosis treated with photodynamic therapy: An in vitro and in vivo study. *Photomed Laser Surg*. 2014;32:54–7.
- Torres-Guerrero E, Isa-Isa R, Isa M, Arenas R. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol*. 2012;30:403–8.
- Namratha N, Nadgir S, Kale M, Rathod R. Chromoblastomycosis due to *Cladosporium carrionii*. *J Lab Physicians*. 2010;2:47–8.
- Pindycka-Piaszczyńska M, Krzyściak P, Piaszczyński M, Cieślík S, Januszewski K, Izdebska-Straszak G, et al. Chromoblastomycosis as an endemic disease in temperate Europe: First confirmed case and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:391–8.
- Krzyściak PM, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31:310–21.
- Solórzano S, García R, Hernández-Córdova G. Chromomycosis: Report of a disabling case. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28:552–5.
- Attili DS, de Hoog GS, Pizzirani-Kleiner AA. rDNA-RFLP and ITS1 sequencing of species of the genus *Fonsecaea*, agents of chromoblastomycosis. *Med Mycol*. 1998;36:219–25.
- De Andrade TS, Cury AE, de Castro LG, Hirata MH, Hirata RD. Rapid identification of *Fonsecaea* by duplex polymerase chain reaction in isolates from patients with chromoblastomycosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57:267–72.
- Lichon V, Khachemoune A. Mycetoma: A review. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:315–21.
- Estrada R, Chávez-López G, Estrada-Chávez G, López-Martínez R, Welsh O. Eumycetoma. *Clin Dermatol*. 2012;30:389–96.
- Jerez R, Schafer F, Fich F, García P, León P, González S. [Actinomycotic mycetoma due to *Actinomadura madurae*]. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29:459–63.
- Nenoff P, van de Sande WW, Fahal AH, Reinel D, Schöfer H. Eumycetoma and actinomycetoma—an update on causative agents, epidemiology, pathogenesis, diagnostics and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1873–83.
- Aguilar-Donis A, Torres-Guerrero E, Arenas-Guzmán R, Hernández-Hernández F, López-García L, Criales-Vera S, et al. Mycetoma caused by *Phaeoacremonium parasiticum*—a case confirmed with B-tubulin sequence analysis. *Mycoses*. 2011;54:e615–8.
- Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E, Salinas MC. Actinomycetoma and advances in its treatment. *Clin Dermatol*. 2012;30:372–81.

40. Pai S, Pai K, Sharma S. Cutaneous nocardiosis: An underdiagnosed pathogenic infection. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
41. Stella PR, Vermeulen EJ, Roggeveen C, Overbosch EH, van Dorp WT. Systemic infection with *Nocardia asteroides* cured with amoxicillin/clavulanic acid, erythromycin and ultrasound-guided transcutaneous aspiration. *Neth J Med.* 1994;44:178–81.
42. Bonifaz A, Flores P, Saúl A, Carrasco-Gerard E, Ponce RM. Treatment of actinomycetoma due to *Nocardia* spp. with amoxicillin-clavulanate. *Br J Dermatol.* 2007;156:308–11.
43. Ameen M, Vargas F, Arenas R, del Mercado EV. Successful treatment of *Nocardia* actinomycetoma with meropenem and amikacin combination therapy. *Int J Dermatol.* 2011;50:443–5.
44. Fuentes A, Arenas R, Reyes M, Fernández RF, Zacarías R. [Actinomycetoma and *Nocardia* sp. Report of five cases treated with imipenem or imipenem plus amikacin]. *Gac Med Mex.* 2006;142:247–52.
45. Welsh O, Al-Abdely HM, Salinas-Carmona MC, Fahal AH. Mycetoma medical therapy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3218.
46. Martínez-Lamas L, Álvarez M, Llovo J, Gené J, Cano J. Phaeoophomycosis caused by *Cladophialophora bantiana*. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31:203–6.
47. Perusquia-Ortiz AM, Vázquez-González D, Bonifaz A. Opportunistic filamentous mycoses: Aspergillosis, mucormycosis, phaeoophomycosis and hyalohyphomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:611–21.
48. Ogawa M, Reis V, Godoy P, Gatti de Menezes F, Enokihara M, Tomimori J. Feohifomicosis causada por *Colletotrichum gloeosporioides* y *Alternaria* infectoria en un paciente trasplantado renal. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31:468–72.
49. Russo JP, Raffaeli R, Ingratta SM, Rafti P, Mestroni S. Cutaneous and subcutaneous phaeoophomycosis. *Skinmed.* 2010;8:366–9.
50. Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA, Pullen R, Rinaldi MG. Disseminated phaeoophomycosis: Review of an emerging mycosis. *Clin Infect Dis.* 2002;34:467–76.
51. Sakata Y, Kitayama A, Yoshimura R, Anzawa K, Fujii T, Fujimoto K, et al. Case of cutaneous phaeoophomycosis caused by *Phaeoacremonium* sp. in a renal transplant recipient. *J Dermatol.* 2015;42:263–6.
52. Najafzadeh MJ, Suh MK, Lee MH, Ha GY, Kim JR, Kim TH, et al. Subcutaneous phaeoophomycosis caused by *Exophiala equina*, with susceptibility to eight antifungal drugs. *J Med Microbiol.* 2013;62:797–800.
53. Diernaes JE, Hjuler KF, Kristensen L, Deleuran M. Subcutaneous phaeoophomycosis due to *Alternaria dennisii* in an 85-year-old immunocompromised patient. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:701–2.
54. Bordoloi P, Nath R, Borgohain M, Huda MM, Barua S, Dutta D, et al. Subcutaneous mycoses: An aetiological study of 15 cases in a tertiary care hospital at Dibrugarh, Assam, Northeast India. *Mycopathologia.* 2015;179:425–35.
55. Grossman M, Fox L, Kovarik C, Rosenbach M. Hyalohyphomycosis. Cutaneous manifestations of infections in the immunocompromised host. New York: Springer; 2012. p. 65–88.
56. Chade M, Mereles B, Medvedeff M, Vedoya M. Micosis subcutánea postraumática por *Fusarium solani*. *Rev Iberoam Micol.* 2003;20:29–30.
57. Cocuroccia B, Gaido J, Gubinelli E, Annessi G, Girolomoni G. Localized cutaneous hyalohyphomycosis caused by a *Fusarium* species infection in a renal transplant patient. *J Clin Microbiol.* 2003;41:905–7.
58. Cordoba Guijarro S, Acevedo Barbera A, Serrano Pardo R, Ruiz Rodriguez R. Fusariosis diseminada en paciente con leucemia mieloblástica aguda. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93:118–21.
59. Avilés-Salas A, Cornejo-Juárez P, Velázquez-Delgado G, Rivas-Vera S. [Splenic hyalohyphomycosis. Case report]. *Rev Iberoam Micol.* 2010;27:203–6.
60. Zarrinfar H, Mirhendi H, Makimura K, Satoh K, Khodadadi H, Paknejad O. Use of mycological, nested PCR, and real-time PCR methods on BAL fluids for detection of *Aspergillus fumigatus* and *A. flavus* in solid organ transplant recipients. *Mycopathologia.* 2013;176:377–85.
61. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 3:27–46.
62. Talhari S, Talhari C. Lobomycosis. *Clin Dermatol.* 2012;30:420–4.
63. Luna-Hernandez J, Villanueva-Reyes J, Fernando-Balcazar L. Lobomycosis: reporte de un caso. *Dermatol Peru.* 2012;22:111–4.
64. Salgado CG, Tavares LS, Plautz HL, da Silva MB, Yamano SS, da Costa PF, et al. Enzymatic isolation of *Lacazia loboi* cells from skin lesions of lobomycosis. *Med Mycol.* 2009;47:119–23.
65. Bonifaz A, Vázquez-González D, Tirado-Sánchez A, Ponce-Oliviera RM. Cutaneous zygomycosis. *Clin Dermatol.* 2012;30:413–9.
66. Jayanth ST, Gaikwad P, Promila M, Muthusami JC. The sinus that breeds fungus: Subcutaneous zygomycosis caused by *Basidiobolus ranarum* at the injection site. *Case Rep Infect Dis.* 2013;2013:534192.
67. Fischer N, Ruef C, Ebnöther C, Bächli EB. Rhinofacial *Conidiobolus coronatus* infection presenting with nasal enlargement. *Infection.* 2008;36:594–6.
68. Isa-Isa R, Arenas R, Fernández RF, Isa M. Rhinofacial conidiobolomycosis (entomophthoramycosis). *Clin Dermatol.* 2012;30:409–12.