

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SITUACIÓN DE LA CROMOBLASTOMICOSIS EN
CENTROAMÉRICA Y PANAMÁ**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión
del Programa de Estudios de Posgrado para optar
al grado y título de Especialista Clínico en
Micología Médica**

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2021

DEDICATORIA

Le dedico este trabajo a mis padres que siempre me han apoyado a lo largo de este proceso.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a la Dra. Daniela Jaikel Víquez por la ayuda que me brindó.

Al Dr. Allan Valverde Vindas, la Dra. Stefany Lozada Alvarado y la Dra. Ingrid Salas por la ayuda que me brindaron. por el apoyo que me dieron durante el proceso.

Finalmente, le agradezco a todos mis compañeros de especialidad que de alguna u otra manera me ayudaron a finalizar este proyecto.



SISTEMA DE ESTUDIOS EN POSGRADO PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA

ACTA-74-2021 Acta presentación de Requisito Final de Graduación Trabajo de Investigación

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el martes 23 de noviembre de 2021 con el objeto de recibir el informe oral del estudiante **Cristian Alejandro Mata Delgado** carné #**B34070**, quien se acoge al Reglamento General del Sistema de Estudios de Posgrado para presentar el Trabajo Final de Graduación, para optar por el grado académico de **Especialista en Micología Médica**. Están presentes los siguientes miembros del Tribunal Examinador: Daniela Jaikel Víquez, MSc, quien preside y tutora, Stefany Lozada Alvarado, MSc. y Allan Ignacio Valverde Vindas, Esp., lectores.

ARTICULO 1

Quien preside solicita al postulante realizar la presentación oral de su Trabajo de Investigación titulado: “**Situación de la cromoblastomycosis en Centroamérica y Panamá**”

ARTICULO 2

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan al postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

ARTICULO 3

El Tribunal Examinador declara el Trabajo Final de Graduación: Aprobado

Reprobado

ARTICULO 4

Se da lectura al acta que firman los miembros del Tribunal Examinador y el Postulante, a las _09:17_ horas.

Nombre	Firma	No. Cédula
Daniela Jaikel Víquez, MSc. Quien preside	_____	1-1183-0673
Stefany Lozada Alvarado, MSc.	_____	8-0134-0333
Allan Valverde Vindas, Esp.	_____	1-1429-0034
Cristian Alejandro Mata Delgado Estudiante	_____	1-1617-0769

Observaciones: El tribunal acuerda conceder mención de honor al trabajo

Nota: Solamente firmarán el acta los responsables de la actividad descrita

Si el trabajo es merecedor de mención de honor anotar en observaciones

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
TABLA DE CONTENIDOS	v
RESUMEN	vii
LISTA DE CUADROS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. GENERALIDADES.....	1
2.1. Definición	1
2.2. Sinonimia.....	2
2.3. Historia	3
3. ETIOLOGÍA.....	6
3.1. Descripción de los agentes etiológicos	11
3.1.1. <i>Cladophialophora carrionii</i>	11
3.1.2. <i>Exophiala (Wangiella) dermatitidis</i>	12
3.1.3. <i>Exophiala jeanselmei</i>	13
3.1.4. <i>Exophiala spinifera</i>	14
3.1.5. Complejo <i>Fonsecaea</i>	15
3.1.6. <i>Phialophora verrucosa</i>	16
3.1.7. <i>Rhinochadiella aquaspersa</i>	17
4. ECOLOGÍA.....	18
5. EPIDEMIOLOGÍA	20
5.1. Distribución geográfica	20
5.2. Fuente de infección y vía de entrada	25
5.3. Sexo y edad	25
5.4. Periodo de incubación.....	26
5.5. Factores predisponentes.....	27
6. PATOGÉNESIS	27
6.1. Historia natural de la enfermedad	27
6.2. Factores de virulencia	28

6.2.1. Talo fumagoide.....	28
6.2.2. Adhesión e invasión	30
6.2.3. Melanina.....	31
6.2.4. Pared celular.....	33
6.2.5. Enzimas extracelulares.....	35
6.2.6. Termotolerancia.....	38
6.2.7. Neurotropismo.....	38
7. RESPUESTA INMUNE	39
7.1. Inmunidad innata	40
7.1.1. Inmunidad innata celular	40
7.1.2. Inmunidad innata humoral.....	44
7.2. Inmunidad adaptativa	45
7.2.1. Inmunidad adaptativa celular	45
7.2.2. Inmunidad adaptativa humoral.....	46
8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	47
8.1. Clasificación clínica.....	47
8.2. Complicaciones	51
9. ASPECTOS VETERINARIOS	52
10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	53
11. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.....	53
11.1. Diagnóstico micológico	53
11.2. Diagnóstico histopatológico.....	54
11.3. Diagnóstico serológico y molecular	54
12. TRATAMIENTO.....	55
13. MODELOS DE INFECCIÓN	59
14. CONCLUSIÓN	62
15. BIBLIOGRAFÍA.....	64

RESUMEN

La cromoblastomicosis es una micosis subcutánea que se caracteriza por la presencia del talo fumagoide. Es prevalente en regiones tropicales, entre sus principales agentes etiológicos destacan *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora carrionii*, *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspersa* y *Exophiala* spp., siendo todos estos hongos fuliginosos. La enfermedad se adquiere tras traumas transcutáneos con material de origen vegetal, por lo que se relaciona con actividades agrícolas, afecta en mayor número a hombres adultos (mayores de 38 años) y con mayor frecuencia en miembros inferiores. Tras el traumatismo inicial, la enfermedad se desarrolla de manera lenta como una lesión solitaria tipo mácula, que con el tiempo puede adquirir varios aspectos, los cuales sirven para la clasificación: tipo nodular, tipo tumoral, tipo cicatricial, tipo verrucosa, tipo en placa o mixta. Las lesiones también se pueden clasificar según su severidad: forma leve, forma moderada y forma severa. El sistema inmune del huésped juega un papel importante en la enfermedad; respuestas inmunes de tipo Th1 se relacionan con lesiones leves de tipo placas atróficas y respuestas inmunes de tipo Th2 favorecen lesiones de tipo verrucosas. Uno de los principales problemas de la cromoblastomicosis es la baja tasa de éxito que tiene el tratamiento y una tasa elevada de relapsos. Entre las opciones terapéuticas destacan la criocirugía, termoterapia, terapia laser, terapia fotodinámica, agentes antifúngicos en monoterapia o combinados. Costa Rica, en 1953 se ubicaba entre los países con mayor número de casos y el país con mayor incidencia de la enfermedad, sin embargo, se ha demostrado que la incidencia en la población ha disminuido, lo anterior se relaciona con cambios en los estilos de vida de la población y la creación de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). En la región centroamericana y Panamá, son pocos los trabajos sobre cromoblastomicosis publicados, por lo que se insta a los compañeros a publicar más sobre el tema, con el fin de conocer el panorama de la enfermedad en la región.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Clasificación taxonómica de los agentes etiológicos de cromoblastomycosis.....	7
Cuadro 2. Imprimadores utilizados para la identificación de los agentes etiológicos de la cromoblastomycosis.	10
Cuadro 3. Lista de las publicaciones sobre cromoblastomycosis de los países de Centroamérica y Panamá, en orden cronológico.	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fase parasitaria de la cromoblastomicosis: talo fumagoide en hidróxido de potasio al 20% (Fotografía cortesía de la Dra. Andrea Ruiz, Hospital San Juan de Dios).....	2
Figura 2. Colonia de <i>Rhinocladiella aquaspersa</i> en agar Sabaoraud (Fotografía tomada de Porras-Lopez et al., 2019).	11
Figura 3. Fase saprofítica de <i>Cladophialophora carrionii</i> . Micelio fuliginoso septado con conidióforos ramificados. Montaje en lactofenol claro, microscopía de luz a 400 X (Fotografía tomada de Soto, 2013).	12
Figura 4. Fase saprofítica de <i>Exophiala dermatitidis</i> . Micelio fuliginoso septado con conidióforo anelídico (Fotografía tomada de https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/hyphomycetes/exophiala/).	13
Figura 5. Fase saprofítica de <i>Exophiala jeanselmei</i> . Micelio fuliginoso septado con conidióforo anelídico (Fotografía tomada de https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/hyphomycetes/exophiala/).	14
Figura 6. Fase saprofítica de <i>Exophiala spinifera</i> . Micelio fuliginoso septado con conidióforo anelídico (Fotografía tomada de https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/hyphomycetes/exophiala/).	15
Figura 7. Fase saprofítica de <i>Fonsecaea</i> spp. Micelio fuliginoso septado con conidióforos (a, b) ramificado, (c) tipo acroteca y (d) tipo fiálide. Montaje en lactofenol claro, microscopía de luz a 400 X (Fotografía tomada de Soto, 2013).	16
Figura 8. Fase saprofítica de <i>Phialophora verrucosa</i> . Micelio fuliginoso septado con conidióforos tipo fiálide. Montaje en lactofenol claro, microscopía de luz a 400 X (Fotografía tomada de Soto, 2013).	17
Figura 9. Fase saprofítica de <i>Rhinocladiella aquaspersa</i> . Micelio fuliginoso septado con conidióforos tipo acroteca. Montaje en lactofenol claro, microscopía de luz a 400 X (Fotografía tomada de Soto, 2013).	18
Figura 10. Tipos de lesiones en pacientes con cromoblastomicosis (a) lesión inicial, (b) tipo nodular, (c) tipo tumoral, (d) tipo cicatricial, (e) tipo verrucosa y (f) tipo en placa (Imagen tomada de Queiroz-Telles et al., 2017a).....	49
Figura 11. Lesiones de cromoblastomicosis según severidad (a) forma leve, (b) forma moderada y (c) forma severa (Imagen tomada de Queiroz-Telles et al., 2017a).....	50
Figura 12. Cromomicosis esporotricoides (Imagen tomada de Da Conceicao et al., 2004).....	51
Figura 13. Talo fumagoide de <i>F. monophora</i> en tejido de <i>G. mellonella</i> (Imagen tomada de Huang et al., 2018).....	61



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Cristian Mata Delgado, con cédula de identidad 1 1617 0769, en mi condición de autor del TFG titulado Situación de la cromoblastomycosis en Centroamérica y Panamá

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI** **NO** *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

1. INTRODUCCIÓN

Entre las enfermedades tropicales desatendidas se encuentran dos micosis subcutáneas: el micetoma y la cromoblastomicosis (Savioli *et al.*, 2013), siendo esta última el tema de esta revisión bibliográfica. El objetivo de esta revisión es ayudar a comprender la situación de esta micosis, no solo en el país, sino también en la región de Centroamérica y Panamá.

2. GENERALIDADES

2.1. Definición

La cromoblastomicosis es una micosis subcutánea crónica causada por hongos dematiáceos, fuliginosos o negros, cuya fase parasitaria corresponde al talo fumagoide o células muriformes (Figura 1) (Bonifaz, 2012; Arenas, 2014). A nivel clínico se caracteriza por la presencia de nódulos verrucosos, placas atróficas, tejido cicatricial y úlceras; en tejido cutáneo y subcutáneo (Lopez & Mendez, 2007; Arenas, 2014). La cromoblastomicosis, según la Organización Mundial de la Salud se clasifica entre el grupo de las enfermedades tropicales desatendidas, junto con el micetoma (Savioli *et al.*, 2013).

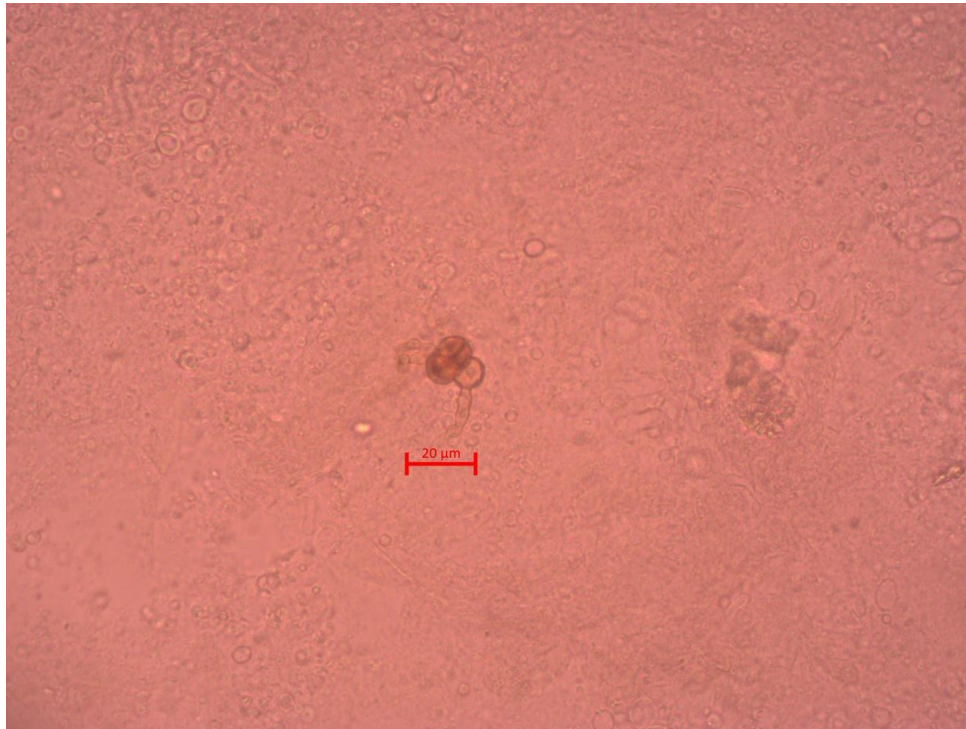


Figura 1. Fase parasitaria de la cromoblastomicosis: talo fumagoide en hidróxido de potasio al 20% (Fotografía cortesía de la Dra. Andrea Ruiz, Hospital San Juan de Dios).

2.2. Sinonimia

La palabra cromoblastomicosis se origina del griego “cromo” que significa color, “blasto” que significa brote y “mikos” que significa hongos (Krzysciak *et al.*, 2014). Cromoblastomicosis es el nombre correcto de acuerdo con la Sociedad Internacional de la Micología Humana y Animal (ISHAM, por sus siglas en inglés) (Odss *et al.*, 1992).

Este cuadro clínico recibe otros nombres (sinonimia) como:

- Blastomicosis negra, de manera inicial Pedroso & Gomes pensaron que el cuadro estaba asociado con la blastomicosis (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a).
- Chapa, nombre propio de Cuba al cuadro producido por la enfermedad (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a).

- Cromomycosis, debido a que los talos fumagoides no producen blastosporas, sino que se reproducen por septación, se propuso este nombre (Odss *et al.*, 1992; Burstein, 2004; Krzysciak *et al.*, 2014).
- “Figueira”, nombre dado por Rudolph al describir el primer caso de cromoblastomycosis, significa higuera (Krzysciak *et al.*, 2014).
- “Foratra”, “gajo-miala”, “didra”, nombres populares de la enfermedad en Sudáfrica (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a).
- Dermatitis verrucosa, este nombre se debe a la descripción de la lesión (Odss *et al.*, 1992).
- “Sundo” y “susua”, ambos son nombres originarios de Sudáfrica, dados por la población de la región al cuadro clínico (Mouchet & Van Nitsen, 1920).

2.3. Historia

La primera descripción del cuadro clínico ha sido un punto de controversia, aunque se le suele atribuir a Maximilliano Willibaldo Rudolph, doctor de origen alemán, en una comunicación titulada “Über die Brasilianische Figueira” (Acerca de la Figueira Brasileña) en la revista alemana “Archiv für Schiffs-und Tropen-Hygiene” en 1914 (Castro & Castro, 1987; Queiroz-Telles *et al.*, 2017a). En dicho comunicado el Dr. Rudolph describe lesiones verrugosas en seis pacientes brasileños, a partir de los cuales logra el aislamiento de una colonia negra y algodonosa. Dicho aislamiento lo clasifica dentro de la antigua clasificación taxonómica de los Blastomycetes, que era un grupo laxo en el que se incluían los organismos que se reproducen por gemación y no forma un micelio verdadero. Las descripciones del aislamiento dadas por Rudolph concuerdan con las características macroscópicas y microscópicas de *Fonsecaea pedrosoi* (Weiss, 1902; Krzysciak *et al.*, 2014; Queiroz-Telles *et al.*, 2017a).

En 1915, Medlar y Lane, publicaron el caso de un paciente italiano que vivía en Boston, Estados Unidos, que presentaba una placa verrugosa de coloración violeta en el pie derecho, similar a las producidas en la tuberculosis verrucosa. Al observar los cortes histológicos observaron y describieron la fase parasitaria nombrándola “sclerotic cell” (cuerpos escleróticos). Luego del aislamiento del hongo, se decide crear el nuevo género *Phialophora*, esto por cuanto describen al conidióforo con forma de copa pequeña, para la especie se escoge *verrucosa*, por las características de la lesión de la que se aisló (Medlar, 1915; Castro & Castro, 1987).

En 1920 Pedroso y Gómez publicaron cuatro casos de la enfermedad provenientes de Brasil, los cuales fueron recopilados desde 1911, pero que por distintas razones no se habían podido publicar. Dichos pacientes presentaban lesiones verrucosas, en las cuales se describe la presencia de unas estructuras parduscas y esféricas, que calzan con las descripciones actuales del talo fumagoide. De los cultivos se logró aislar un hongo fuliginoso (Castro & Castro, 1987; Queiroz-Telles *et al.*, 2017a). En 1922, Brumpt propone que el agente etiológico de los casos descritos por Pedroso y Gómez no coincide con *Phialophora verrucosa*, por lo que se decide nombrarlo *Hormodendrum pedrosoi* (Burstein, 2004; Queiroz-Telles *et al.*, 2017a).

En 1922 Terra *et al* utilizan por primera vez el término cromoblastomycosis para denominar al cuadro clínico (Krzysciak *et al.*, 2014). Al año siguiente, Fonseca y Leao, describen un segundo tipo de esporulación para *H. pedrosoi*, que se asemeja al del género *Acrotheca* (Carrion, 1950a; Burstein, 2004), y en 1935, Carrion describe la capacidad de la especie de producir fiálides, similares a las del género *Phialophora* (Carrion, 1950a). Ese mismo año, Carrión describe un aislamiento, en Puerto Rico, que también presentaba los tres tipos de esporulación, descritos para *H. pedrosoi*, pero lo considera una nueva especie ya que el conidióforo ramificado es más compacto y lo nombra *Hormodendrum compactum* (Carrion, 1935).

Tras estos descubrimientos, en 1936 Negroni crea un nuevo género llamado *Fonsecaea* (en honor al Dr. Fonseca) y cambia el nombre de *H. pedrosoi* por *F. pedrosoi* (Carrion, 1950a; Queiroz-Telles *et al.*, 2017a) y luego *H. compactum* pasa a ser llamado *Fonsecaea compacta* (Carrion, 1950a; Krzysciak *et al.*, 2014). En el 2004 utilizando los dominios D1/D2 del ADN mitocondrial, se demuestra que no hay diferencias entre *F. pedrosoi* y *F. compacta*, por lo que esta última pasa a considerarse una variedad morfológica de la primera (Abliz *et al.*, 2004).

En 1946, Simson aísla *F. pedrosoi* var. *cladosporium*. Posteriormente Trejos-Willis en 1954 la describe como una nueva especie, dándole el nombre de *Cladosporium carrionii*, a partir de aislamientos de cromoblastomicosis obtenidos de Venezuela, Australia y Sudáfrica (Trejos, 1954a).

A nivel nacional es hasta 1928 que Salisbury reporta el primer caso de cromoblastomicosis en el país. A pesar de que el autor reporta el caso como “pie musgoso”, las fotografías de los cortes histológicos demuestran la presencia de talos fumagoides. Se describe como posible agente causal a *P. verrucosa*. Posteriores estudios en 1953 ubican a Costa Rica como el tercer lugar en cuanto a número de casos y el primero en incidencia a nivel mundial (Romero y Trejos, 1953).

En 1932 se describe el primer caso autóctono de cromoblastomicosis en Argentina, por Balina *et al.* (Burstein, 2004). En 1933, Carrion reporta el primer caso en Puerto Rico (Carrion, 1935). Luego en Guatemala se describe en 1935 el primer caso por Morales e Iturbe. El Dr. Calero reporta el primer caso en Panamá en 1945 (Corrales-Padilla, 1970). En 1954 el Dr. Corrales Padilla informa sobre los primeros cuatro casos en Honduras (Cueva, 1956). En el Salvador se reportó el primer caso en 1956. Nicaragua es el último país de la región en reportar la enfermedad, su primer caso fue reportado en 1957 (Corrales-Padilla, 1970).

En Uruguay, el primer caso se describe en 1934, en República Dominicana en 1938 y en Venezuela en 1943. Con el tiempo se reportan casos en los demás países de la región (Burstein, 2004).

Finalmente, por medio de técnicas de biología molecular, como los polimorfismos en la longitud de fragmentos amplificados (AFLP, por sus siglas en inglés) y la secuenciación de genes, se ha podido describir la existencia de nuevas especies patógenas y saprofitas (de Hoog *et al.*, 2007; Najafzadeh *et al.*, 2010a; Najafzadeh *et al.*, 2011; de Azevedo *et al.*, 2015a), sobre las cuales se hablará más adelante.

3. ETIOLOGÍA

Los agentes etiológicos de la cromoblastomicosis más comunes son *F. pedrosoi* y *C. carrionii*, seguidos de *Fonsecaea monophora*, *Rhinoctadiella aquaspersa*, *P. verrucosa*, *Exophiala (Wangiella) dermatitidis*, *Exophiala jeanselmei* y *Exophiala spinifera* (Torres-Guerrero *et al.*, 2012; Krzysciak *et al.*, 2014). En el cuadro 1 se presenta la clasificación taxonómica de los agentes de cromoblastomicosis reportados a la fecha.

Cuadro 1. Clasificación taxonómica de los agentes etiológicos de cromoblastomycosis.

Phylum	Clase	Orden	Familia	Género	Especie	Referencia
Ascomycota	Eurotiomycetes	Chaetothyriales	Herpotrichiellaceae	<i>Fonsecaea</i>	<i>F. pedrosoi</i>	Krzysciak <i>et al.</i> , 2014
					<i>F. monophora</i>	Najafzadeh <i>et al.</i> , 2010
					<i>F. nubica</i>	de Azevedo <i>et al.</i> , 2015a
					<i>F. pugnacius</i>	de Azevedo <i>et al.</i> , 2015a
				<i>Cladophialophora</i>	<i>C. carrionii</i>	Krzysciak <i>et al.</i> , 2014
					<i>C. bantiana</i>	Verma <i>et al.</i> , 2015
				<i>Phialophora</i>	<i>P. verrucosa</i>	Krzysciak <i>et al.</i> , 2014
				<i>Rinocladiella</i>	<i>R. aquaspersa</i>	Krzysciak <i>et al.</i> , 2014
					<i>R. similis</i>	Heidrich <i>et al.</i> , 2017
					<i>E. dermatitidis</i>	
				<i>Exophiala</i>	<i>E. jeanselmei</i>	Krzysciak <i>et al.</i> , 2014
					<i>E. spinifera</i>	
					<i>E. psychrophila</i>	Garzon <i>et al.</i> , 2019
				<i>Veronaea</i>	<i>V. botryosa</i>	Kondo <i>et al.</i> , 2007
				Dothideomycetes	Dothideales	Aureobasidiaceae
<i>C. langeronii</i>	Torres-Guerrero <i>et al.</i> , 2018					
Capnodiales	Cladosporiaceae	<i>Cladosporium</i>	<i>R. rufulum</i>		Chowdhary <i>et al.</i> , 2008	
			<i>P. insulana</i>		Hernandez-Hernandez <i>et al.</i> , 2016	
Sordariomycetes	Sordariales	Chaetomiaceae	<i>Chaetomium</i>	<i>C. funicola</i>	Piepenbring <i>et al.</i> , 2007	
				Calosphaeriales	Pleurostomataceae	<i>Pleurostomophora</i>

Es importante recalcar el papel de un buen examen directo y la correcta identificación del talo fumagoide, ya que de lo contrario se puede confundir una feohifomicosis con una cromoblastomicosis (Campolina *et al.*, 2009; Mijiti *et al.*, 2017). Un ejemplo de lo anterior es el caso de cromoblastomicosis, que se le atribuye a *Chaetomium funicola*, en este artículo la descripción dada por los autores, así como las fotografías aportadas por ellos (Piepenbring *et al.*, 2007), no concuerdan con la de un talo fumagoide, por lo que el diagnóstico de este caso como una cromoblastomicosis es dudoso y podría tratarse más bien de una feohifomicosis.

Los avances en la biología molecular muestran la variedad que existe entre los agentes de cromoblastomicosis (Queiroz-Telles *et al.*, 2017b). Utilizando los AFLP del espaciador interno transcrito (ITS, por sus siglas en inglés) y secuencias del ADN ribosomal (ADNr) y de los genes del ciclo de división celular (*Cdc42*), β -tubulina (*TUB1*) y actina (*ACT1*), como marcadores se describe a *Fonsecaea nubica*, separándola de *F. pedrosoi* y *F. monophora* (Najafzadeh *et al.*, 2010a). En 2015 de Azevedo describió una nueva especie de *Fonsecaea* a partir de un cuadro clínico de cromoblastomicosis, la que nombra *Fonsecaea pugnacius*, esto a partir de la secuenciación del ITS y de los genes *Cdc42* y β -tubulina parcial (*BT2*) (de Azevedo *et al.*, 2015a).

A nivel genético la subunidad larga del ADNr es útil para establecer relaciones a nivel de familias (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a). Para identificar a nivel de especie es necesario utilizar el ITS del ADNr, mediante la técnica de AFLP o por medio de secuenciación (Sun *et al.*, 2012; Kidd *et al.*, 2016). En la diferenciación a nivel de especies también se puede utilizar otros marcadores como *TUB1*, *BT2*, *ACT1*, *Cdc42*, lacasa (*Lac*), 1,2-dioxigenasa (*HmgA*), factor de enlongación 1-alfa (*EF1*) (de Hoog *et al.*, 2007; Najafzadeh *et al.*, 2009; Sun *et al.*, 2012). *BT2*, *ACT1* y *Cdc42* se relacionan con la progresión del ciclo celular, la construcción el citoesqueleto de actina y en el cambio morfogénico que conlleva a la generación del talo fumagoide (Najafzadeh *et al.*, 2009; Sun *et al.*, 2012). Mientras que *Lac* y

HmgA participan del proceso de formación de la melanina (Sun *et al.*, 2012). *TUB1* se relaciona con la β -tubulina (Najafzadeh *et al.*, 2009). *EF1* es el gen del factor de elongación 1- α (de Hoog *et al.*, 2007).

En el cuadro 2 se muestra la lista de imprimadores utilizados en los distintos artículos mencionados para la identificación de las distintas especies.

Cuadro 2. Imprimadores utilizados para la identificación de los agentes etiológicos de la cromoblastomycosis.

Marcador molecular	Set de imprimadores	Secuencia (5'-3')	Referencia
ITS	V9G,	TTA CGT CCC TGC CCT TTG TA,	de Hoog <i>et al.</i> , 2007, Najafzadeh <i>et al.</i> , 2009, Najafzadeh <i>et al.</i> , 2010, Sun <i>et al.</i> , 2012, de Azevedo <i>et al.</i> , 2015 ^a
	LS266	GCA TTC CCA AAC AAC TCG ACT C	
	ITS1,	TCC GTA GGT GAA CCT GCG G,	
	ITS4	TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC	
	ITS5	GGA AGT AAA AGT CGT AAC AAG G	Najafzadeh <i>et al.</i> , 2009
<i>Cdc 42</i>	Cdc42-SF1s,	GGC AAG ACA TGC TTG TTG ATC TC,	Sun <i>et al.</i> , 2012
	Cdc42-SR1s	GCC TCG TCA AAT ACG TCC TTA A	
<i>ACT1</i>	ACTbw,	CAC GTT GTC CCC ATC TAC,	Najafzadeh <i>et al.</i> , 2009, Najafzadeh <i>et al.</i> , 2010
	ACTfw	ATG AAG GTC AAG ATT ATC TGC	
<i>TUB1, BT2</i>	BT-2a, BT-2b	GGT AAC CAA ATC GGT GCT GCT T, ACC CTC AGT GTA GTG ACC CTT GGC	Glass & Donaldson, 1995, de Hoog <i>et al.</i> , 2007
	BT-2a, T2	GGT AAC CAA ATC GGT GCT GCT T, TAG TGA CCC TTG GCC CAG TTG	
<i>Lac</i>	Lacls, Laclas	CGC CAG GCT TTG ATT GTG, CGC CGT CGT TAT TGT TGA G	Sun <i>et al.</i> , 2012
<i>HmgA</i>	HmgA-F2s, HmgA-R12s	TTR ACT GCG CCA CGR CAC GA, GG RTA RTA RTT GCC RTG CCA T	Sun <i>et al.</i> , 2012
<i>EF1</i>	EF1-728F, EF1-986R	CAT CGA GAA GTT CGA GAA GG, TAC TTG AAG GAA CCC TTA CC	de Hoog <i>et al.</i> , 2007

3.1. Descripción de los agentes etiológicos

Es importante mencionar que las características macroscópicas de las colonias de los agentes etiológicos de la cromoblastomicosis, no permite diferenciar entre dichos agentes, ya que dichas colonias suelen ser de color negro-café y aterciopeladas (Gross & Salas, 2015) (Figura 2).

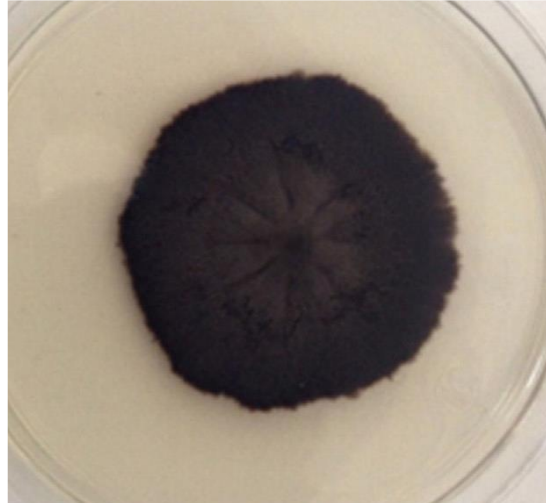


Figura 2. Colonia de *Rhinocladiella aquaspersa* en agar Sabaoraud (Fotografía tomada de Porras-Lopez *et al.*, 2019).

A pesar de que la lista de agentes etiológicos de cromoblastomicosis es muy extensa (Cuadro 1), solo se realizara la descripción de los agentes etiológicos más conocidos y frecuentes, según la literatura (Torres-Guerrero *et al.*, 2012; Krzysciak *et al.*, 2014) (ordenados en orden alfabético).

3.1.1. *Cladophialophora carrionii*

Morfología macroscópica: Colonia de crecimiento lento, madura a los 18 días, aterciopelada de color negro o marrón, reverso oscuro, crecimiento máximo entre (35-37) °C (Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).

Morfología microscópica: Micelio septado y fuliginoso. Produce conidióforos ramificados con cadenas largas de conidias, los conidióforos se ubican de manera lateral o terminal (Figura 3). Las conidias son ovales de pared lisa, miden entre (1.5-3.0) x (2.0-7.0) μm (Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).



Figura 3. Fase saprofítica de *Cladophialophora carrionii*. Micelio fuliginoso septado con conidióforos ramificados. Montaje en lactofenol claro, microscopía de luz a 400 X (Fotografía tomada de Soto, 2013).

3.1.2. *Exophiala (Wangiella) dermatitidis*

Morfología macroscópica: Colonia de crecimiento lento, a los 10 días es de aspecto levaduriforme, brillante, húmeda y negra. Tras tres o cuatro semanas desarrolla un aspecto de gamuza color gris oliva. Puede generar un pigmento café, el reverso es oscuro. Crece a 42 °C (Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).

Morfología microscópica: Los cultivos jóvenes están compuestos de blastosporas ovoides, fuliginosas, de pared gruesa. Eventualmente se produce micelio fuliginoso y septado (Figura 4). A partir del micelio se forman anérides con forma cilíndrica, que generan conidias de ovals a redondas, (2.0-4.0) x (2.5-6.0) µm, unicelulares que se acumulan en el ápice de la anéride o en un costado de esta (Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).

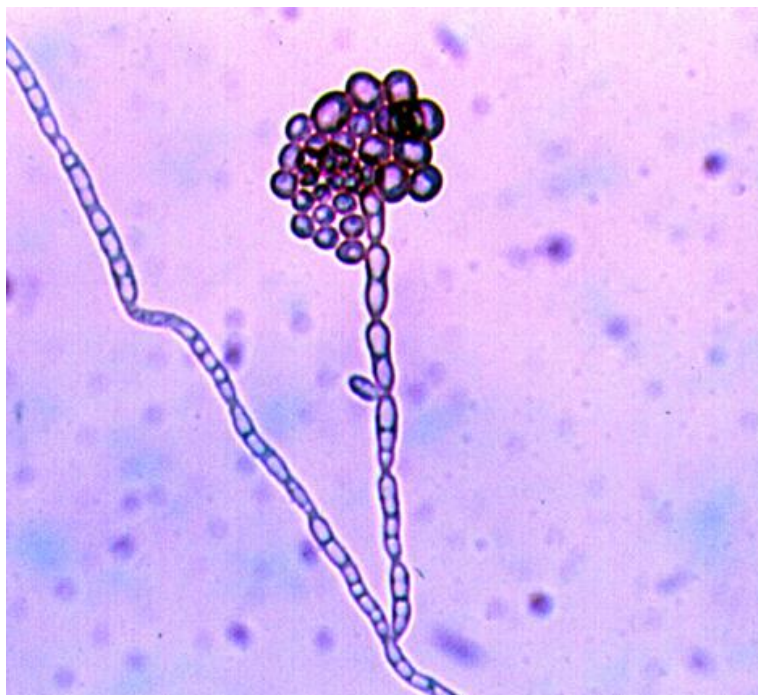


Figura 4. Fase saprofítica de *Exophiala dermatitidis*. Micelio fuliginoso septado con conidióforo anelídico (Fotografía tomada de <https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/hyphomycetes/exophiala/>).

3.1.3. *Exophiala jeanselmei*

Morfología macroscópica: Inicialmente presenta una apariencia glabra de color negro parduzco o negro verdoso, después adquiere un aspecto aterciopelado con hifas grisáceas. El reverso es negro. Su crecimiento depende de la temperatura, forma una colonia madura a los 14 días de incubación a (25-30) °C, a los 37 °C el crecimiento es lento a 37 °C o puede no crecer (Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).

Morfología microscópica: Los cultivos jóvenes se componen de blastosporas. Posteriormente, se forman hifas septadas con anélides finas, tubulares, con un estrecho cónico, de una coloración más oscura que el micelio vegetativo (Figura 5). Las conidias son ovales y agrupadas en racimos en un extremo de la anélide, a la par de esta o en puntos a lo largo de la hifa, miden (3.2-2.2) x (1.2-2.2) μm (Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).



Figura 5. Fase saprofítica de *Exophiala jeanselmei*. Micelio fuliginoso septado con conidióforo anelídico (Fotografía tomada de <https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/hyphomycetes/exophiala/>).

3.1.4. *Exophiala spinifera*

Morfología macroscópica: Los cultivos jóvenes tienen un aspecto mucoso, levaduriforme, negro, conforme maduran adquieren un aspecto similar a la gamuza. El reverso es negro oliváceo (Kidd *et al.*, 2016).

Morfología microscópica: Cultivos jóvenes presentan blastosporas fuliginosas, posteriormente se forma un micelio fuliginoso y septado. produce anélides con un aspecto similar a espinas, con las paredes pigmentadas de café (Figura 6). Las conidias son subglobosas o elipsoidales, midiendo (1.0-2.9) x (1.8-2.5) μm , se forman en racimos en la punta de la anélide (Kidd *et al.*, 2016).



Figura 6. Fase saprofítica de *Exophiala spinifera*. Micelio fuliginoso septado con conidióforo anelídico (Fotografía tomada de <https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/hyphomycetes/exophiala/>).

3.1.5. Complejo *Fonsecaea*

Compuesto por *F. monophora*, *F. nubica*, *F. pedrosoi* y *F. pugnacius*, estas especies presentan las mismas características macroscópicas y microscópicas, por lo que solo se pueden diferenciar por biología molecular (secuenciación de la región ITS) (Kidd *et al.*, 2016).

Morfología macroscópica: Colonias de aspecto mucoso inicialmente, con el tiempo toman un aspecto algodonoso, de crecimiento lento color negro verdoso u oliváceo. El reverso es negro. La colonia madura a los 14 días (Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).

Morfología microscópica: micelio septado y fuliginoso, conidias oscuras. Presenta tres tipos de conidióforos: ramificado, tipo fiálide y tipo acroteca (Figura 7). Las conidias miden $(1.5-3.0) \times (2.5-6.0) \mu\text{m}$, la forma de estas puede variar según el tipo de conidióforo que la produzca, los conidióforos ramificados y tipo acroteca producen conidias alargadas, mientras que los conidióforos tipo fiálide producen conidias ovales (Gross & Salas, 2015; Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).

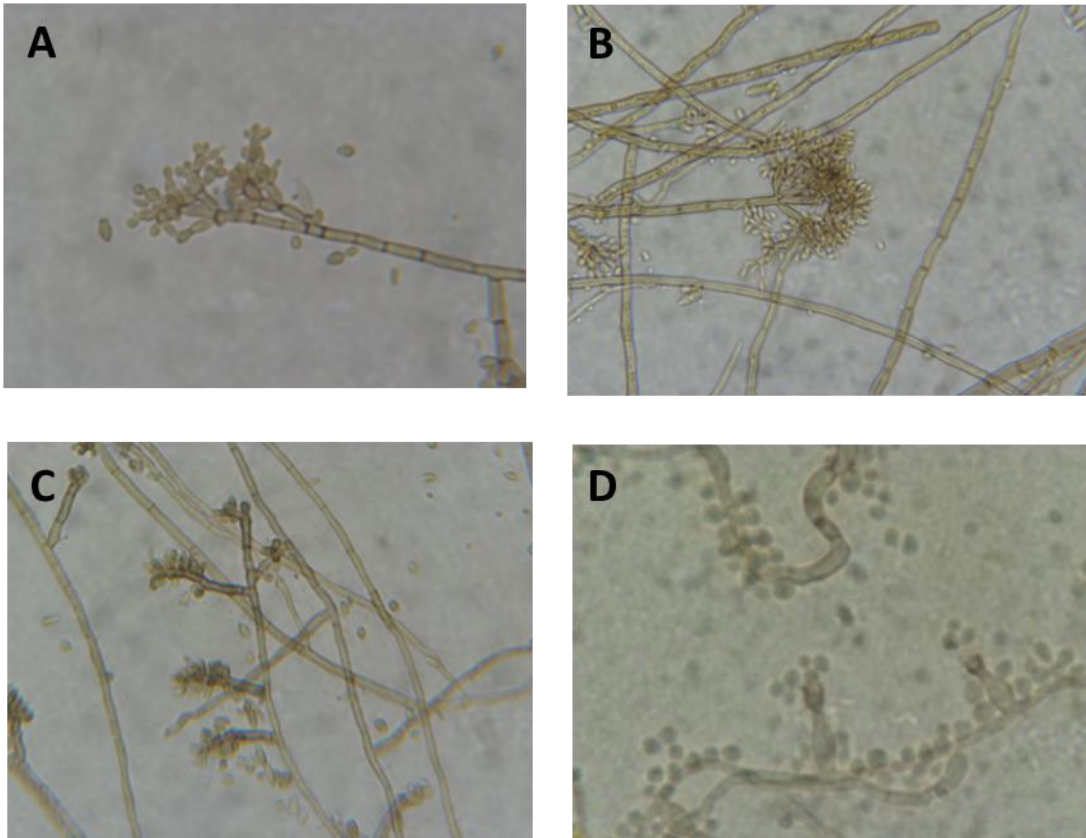


Figura 7. Fase saprofítica de *Fonsecaea* spp. Micelio fuliginoso septado con conidióforos (a, b) ramificado, (c) tipo acroteca y (d) tipo fiálide. Montaje en lactofenol claro, microscopía de luz a 400 X (Fotografía tomada de Soto, 2013).

3.1.6. *Phialophora verrucosa*

Morfología macroscópica: Colonia de color marrón verdoso oscuro o negro, reverso oscuro, de crecimiento lento, la colonia tarda entre siete y 12 días para madurar (Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).

Morfología microscópica: Micelio fuliginoso y septado, forma un conidióforo tipo fiálide con forma jarrón, con un collarete acampanado, suelen presentar un septo en la base del conidióforo (Figura 8). Las conidias son elipsoidales, $(3.0-5.0) \times (1.5-3.0) \mu\text{m}$, se agrupan en el extremo de la fiálide (Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).

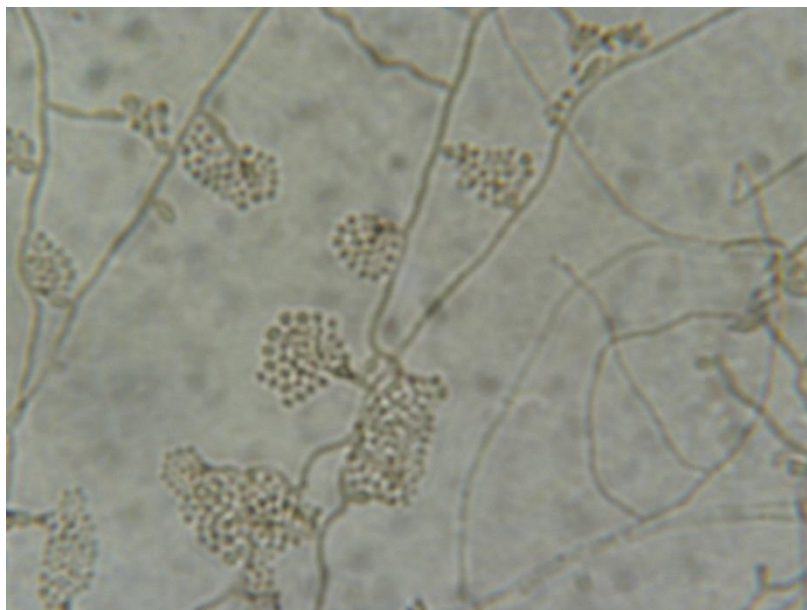


Figura 8. Fase saprofítica de *Phialophora verrucosa*. Micelio fuliginoso septado con conidióforos tipo fiálide. Montaje en lactofenol claro, microscopía de luz a 400 X (Fotografía tomada de Soto, 2013).

3.1.7. *Rhinocladiella aquaspersa*

Morfología macroscópica: Colonias algodonosas, de colores oscuros, con reverso oscuro (Kidd *et al.*, 2016).

Morfología microscópica: Micelio septado y fuliginoso. Conidióforos tipo acroteca marrones, pueden presentar una cicatriz cuando la conidia se despega (Figura 9). Las conidias son cilíndricas, se forman en la parte superior del conidióforo, presentan una cicatriz basal, miden $(1.7-2.5) \times (3.0-7.5) \mu\text{m}$ (Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).



Figura 9. Fase saprofítica de *Rhinocladiella aquaspersa*. Micelio fuliginoso septado con conidióforos tipo acroteca. Montaje en lactofenol claro, microscopía de luz a 400 X (Fotografía tomada de Soto, 2013).

4. ECOLOGÍA

Estos hongos son oligotrofos, por lo que son capaces de mantenerse y prosperar en ambientes donde los otros organismos saprobios están ausentes (de Hoog, 1993; Satow *et al.*, 2008). Suelen relacionarse con la presencia de compuestos monoaromáticos y ambientes ricos en hidrocarburos, tales como espinas, detritos vegetales y corteza de madera, y en plantas como cactus y palmas (Marques *et al.*, 2006; de Hoog *et al.*, 2007; Satow *et al.*, 2008; Vicente *et al.*, 2008).

El origen de los agentes etiológicos se supone que es el ambiente, sin embargo, el aislamiento de estos es difícil, aun utilizando métodos moleculares (Vicente *et al.*, 2008). Es importante mencionar que los hongos causantes de cromoblastomycosis son solo una pequeña parte de los organismos que pertenecen a los Chaetothyriales, ya que varios autores aseguran haber aislado dichos hongos,

sin haber realizado pruebas confirmatorias a nivel molecular (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a; Vicente *et al.*, 2017).

Tal es el caso con especímenes pertenecientes al género *Cladophialophora*, los cuales se aislaron en estudios ambientales a partir de plantas xerófilas, como *Aloe vera* (“sábila”), *Cereus laguninosus* (“aguacollas”), *Prosopis juliflora* (“cuji”), *Opuntia caracasana* (“tuna guajira”), *Opuntia caribaea* (“guasábara”) y *Stenocereus griseus* (“cardón guajiro”), se clasifican mediante herramientas morfológicas y fisiológicas como *C. carrionii* (Richard-Yegres & Yegres, 1987; Yegres & Richard-Yegres, 2002). Estudios posteriores que utilizaron secuenciación del ITS, *BT2* y *EF1*, demostraron que en realidad la mayoría de dichos aislamientos se trataban de una especie nueva, nombrada *Cladophialophora yegresii*, pero aún se describen unos cuantos aislamientos de *C. carrionii* (de Hoog *et al.*, 2007).

Se ha reportado el aislamiento de varias especies saprófitas pertenecientes al género *Fonsecaea*, como *Fonsecaea erecta* y *Fonsecaea minima*, a partir de muestras ambientales del estado de Paraná, sur de Brasil (Vicente *et al.*, 2013; Vicente *et al.*, 2017). No obstante, se ha reportado unos pocos aislamientos de *F. pedrosoi* y *F. monophora* a partir de madera en descomposición (Marques *et al.*, 2006; Vicente *et al.*, 2008). Dichos aislamientos fueron confirmados mediante secuenciación del ITS (Vicente *et al.*, 2008; Vicente *et al.*, 2013).

También, se ha reportado el aislamiento de *F. pedrosoi* a partir de la planta *Mimosa pudica*, conocida popularmente como “dormilona”. Sin embargo, no se realizó ningún tipo de prueba molecular, por lo que la identificación fue únicamente por morfología (Salgado *et al.*, 2004). De manera similar se describe el aislamiento de *F. pedrosoi*, caracterizado morfológicamente, a partir de *Orbignya phalerata* (“palmera babasu”) (Marques *et al.*, 2006).

También se ha hecho uso de vectores mamíferos para el aislamiento de hongos a partir de muestras ambientales. A manera general, la muestra del suelo o de detritos vegetales, se coloca en una solución de cloruro de sodio, se agita y se

deja sedimentar, el sobrenadante se coloca en otra solución con antibióticos, que se vuelve a dejar sedimentar y es este el sobrenadante que se inocula en los animales. Luego se toma fragmentos del hígado, bazo y exudados, se cultivan en agar Sabouraud y agar infusión cerebro corazón (Gezuele *et al.*, 1972). Con esta metodología se logró aislar *P. verrucosa* y *F. pedrosoi*, aunque solo se realizó caracterización morfológica (Gezuele *et al.*, 1972).

En Costa Rica solo se tiene registro de un aislamiento ambiental de *F. pedrosoi* proveniente del suelo, identificado morfológicamente. La muestra se obtuvo de un potrero ubicado en los alrededores de la ciudad de San José (Trejos, 1954b).

Ante la dificultad que existente para lograr obtener aislamientos ambientales de los agentes etiológicos de cromoblastomycosis, se ha propuesto que las especies invasoras comparten el mismo microambiente que las especies no invasoras (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a; Vicente *et al.*, 2017). Por lo que es necesario el desarrollo de nuevas técnicas que favorezcan el aislamiento de las primeras (Salgado *et al.*, 2004; Vicente *et al.*, 2017).

5. EPIDEMIOLOGÍA

5.1. Distribución geográfica

La cromoblastomycosis es una enfermedad prevalente en las regiones tropicales y subtropicales, específicamente entre las latitudes 30°N y 30°S, por lo que éstas se consideran áreas endémicas. La enfermedad se ha reportado en todos los continentes, relacionándose a *F. pedrosoi* con climas húmedos y *C. carrionii* con zonas semiáridas (Perez-Blanco *et al.*, 2006; Lopez & Mendez, 2007; Queiroz-Telles *et al.*, 2011; Krzysciak *et al.*, 2014). Al igual que la mayoría de las micosis endémicas, la cromoblastomycosis no es una enfermedad de notificación obligatoria, por lo que los datos de prevalencia e incidencia que se tienen son poco precisos (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a).

Las regiones con mayor número de casos y que suelen considerarse zonas altamente endémicas son: la región amazónica de Brasil, México, Madagascar, el sur de China y el norte de Venezuela (Silva *et al.*, 1998; Esterre & Queiroz-Telles, 2006; Lu *et al.*, 2012; Pires *et al.*, 2012; Martínez *et al.*, 2013; Navarrete *et al.*, 2014; Queiroz-Telles *et al.*, 2017b).

En el continente americano se han reportado casos en la mayoría de los países, además de los ya mencionados anteriormente. En Guatemala (Porrás-López *et al.*, 2019), y Honduras (Alvarez-Montiel & Bonifaz, 2014), El Salvador, Nicaragua, Panamá (Corrales-Padilla, 1970), Cuba (Florez *et al.*, 2018), República Dominicana (Gugnani & Denning, 2016), Colombia (Peña, 1967), Ecuador (Fernandez *et al.*, 2016), Perú (Solorzano *et al.*, 2011) la enfermedad es frecuente. También se cuenta con reportes de casos aislados en Estados Unidos (Carrion, 1935; Padhye *et al.*, 1996), Jamaica (Bansal & Prabhakar, 1989), Guadalupe (Levang, *et al.*, 2008), Uruguay, Argentina (Burstein, 2004), Paraguay (Wattiez *et al.*, 2017), y Chile (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a).

En nuestro país, para 1953 se reportaban 5.3 casos nuevos por año y un caso por cada 24 275 habitantes, cifras que posicionaba a Costa Rica como el país con mayor incidencia de casos y el tercero en cuanto a número de casos en el mundo, solo superado por Brasil y Cuba (Romero & Trejos, 1953). Dado que la cromoblastomycosis no es una enfermedad de reporte obligatorio, como ya se había mencionado, dichos datos no se han actualizado, por lo que Costa Rica sigue apareciendo como uno de los países con mayor incidencia (Torres-Guerrero *et al.*, 2012; Arenas, 2014). Motivo por el cual se realizó un estudio entre el 2010 y el 2013, en el que se concluye que el número de casos por año no ha variado, pero la población en el país sí ha aumentado, y, por ende, la incidencia en la población sí ha disminuido. Así mismo, se propone la creación de la Caja Costarricense del Seguro Social, que facilitó el acceso a los servicios de salud en el país, y cambios en el estilo de vida, como el uso de calzado, son factores que han colaborado a la disminución en la incidencia de la enfermedad (Soto & Jaikel-Viquez, 2014).

Con respecto a los agentes etiológicos en Costa Rica se ha reportado el aislamiento de *F. pedrosoi* (Trejos, 1954b; Soto & Jaikel-Viquez, 2014), *F. monophora* (Yaguchi *et al.*, 2007; Jaikel-Viquez *et al.*, 2020), *C. carrionii* (Mora *et al.*, 2010), *R. aquaspersa* (Jaikel-Viquez *et al.*, 2020) y se presume del aislamiento de *P. verrucosa* por Salisbury en 1928 (Romero & Trejos, 1953). Se han reportado casos en las siete provincias del país (Romero & Trejos, 1953; Soto & Jaikel-Viquez, 2014).

La información que se tiene acerca de la cromoblastomycosis en los demás países del istmo se presenta en el cuadro 3, se han descrito casos por *R. aquaspersa* en Guatemala (Porrás-López *et al.*, 2019) y el único caso descrito de *C. funicola* causando cromoblastomycosis procede de Panamá (Piepenbring *et al.*, 2007). Sin embargo, también se tienen registro de 12 casos por *F. pedrosoi* en El Salvador hasta 1970 y 32 casos en Honduras para el mismo año (Corrales-Padilla, 1970).

Cuadro 3. Lista de las publicaciones sobre cromoblastomycosis de los países de Centroamérica y Panamá, en orden cronológico.

Año	# de casos	País	Sexo	Edad (años)	Ubicación de la lesión	Agente etiológico	Tratamiento	Publicación
Hasta 1950	30	Costa Rica	29 H ^a , 1 M ^b	11-70	22 MI ^c , 8 MS ^d	<i>F. pedrosoi</i>	Yoduro de potasio, Cauterizaciones con cloruro de etilo, Foliculina	Romero & Trejos, 1953
1951-1956	7	Honduras	-	-	5 MI, 2 MS	No se aisló	-	Cueva, 1956
1957-1969	32	Honduras	22 H, 10 M	-	-	No se aisló	-	Corrales-Padilla, 1970
1968	1	Nicaragua	1 H	60	MI	<i>F. pedrosoi</i>	Resección quirúrgica	Caplan, 1968
2007	1	Panamá	H	83	MS	<i>C. funicola</i>	Fluconazol	Piepenbring <i>et al.</i> , 2007
2010	1	Costa Rica	M	17	MI	<i>C. carrionii</i>	Resección quirúrgica + itraconazol	Mora <i>et al.</i> , 2010
2010-2013	17	Costa Rica	13 H, 4 M	86	10 MI, 6 MS, 1 Ab ^e	<i>F. pedrosoi</i>	-	Soto & Jaikel-Viquez, 2014
2014	1	Honduras	M	30	MS	No se aisló	Itraconazol	Álvarez-Montiel & Bonifaz, 2014
2010-2017	13	Costa Rica	13 H	36-95	4 MI, 8 MS, 2 Es ^f , 1 Ab, 1 Ca ^g	<i>F. pedrosoi</i>	Criocirugía + fluconazol o itraconazol	Cajina, 2018
2019	1	Guatemala	H	40	MI	<i>R. aquaspersa</i>	Resección quirúrgica + itraconazol	Porrás-López <i>et al.</i> , 2019

^aH = Hombre; ^bM = Mujer; ^cMI = Miembro inferior; ^dMS = Miembro superior; ^eAb = Abdomen; ^fEs = Espalda; ^gCa = Cara

La cromoblastomycosis ha sido descrita en todos los países del área, como ya se mencionó anteriormente (Romero & Trejos, 1953; Cueva, 1956; Corrales-Padilla, 1970). La epidemiología se comporta de manera similar a lo que se observa

a nivel mundial, con un predominio en hombres, en edad productiva, localizándose la mayoría de las lesiones en miembro inferior (Minotto *et al.*, 2001; Pires *et al.*, 2012).

En cuanto al tratamiento se ha utilizado el yoduro de potasio y foliculina (Romero & Trejos, 1953); sin embargo, en la mayoría de los casos se utilizó terapia combinada (Mora *et al.*, 2010; Cajina, 2018; Porras-Lopez *et al.*, 2019).

Llama la atención que el primer caso descrito con transformación maligna a partir de una lesión por cromoblastomicosis, proviene de un paciente nicaragüense, el cual presentó la lesión por 11 años (Caplan, 1968). Sentando un precedente, pues fue el primero de muchos reportes, de este proceso que aún no se tiene del todo claros (de Azevedo *et al.*, 2015b)

Hay que mencionar que el número de casos publicados probablemente no corresponda al número real de casos, un ejemplo de esto, son los datos publicados por Corrales-Padilla (1970), el cual menciona una serie de casos en Panamá, Honduras, Nicaragua y El Salvador, que no fueron publicados, solo comunicados personalmente. Por lo que hay que instar a los compañeros del área a publicar los casos de esta enfermedad, con el fin de conocer el panorama real de la enfermedad en la región.

A pesar de la falta de datos, Soto & Jaikel-Viquez, en 2014, observan una disminución en la incidencia de la enfermedad en Costa Rica, en comparación a los datos reportados por Romero & Trejos, 1953. A pesar de la falta de publicaciones, puede ser un factor que afecte esta estadística, como también los cambios socioeconómicos que sufrió el país en el siglo XX, la creación de centros de atención primaria, cambios en el estilo de vida, son otros factores importantes en esta disminución (Soto & Jaikel-Viquez, 2014).

La información que se tiene de la cromoblastomicosis en el continente africano es poca, por lo que es posible que se esté subestimando la presencia de la enfermedad (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a). La mayoría de los casos de los que se tienen reporte son de Madagascar, el cual presenta dos climas, uno tropical en el

norte, donde predominan los casos producidos por *F. pedrosoi*, y un clima árido en el sur, donde el agente causal de la mayoría de los casos es *C. carrionii* (Esterre *et al.*, 1996; Rasamoelina *et al.*, 2017). En Sudáfrica se han reportado casos producidos por *F. pedrosoi*, mientras en la República Democrática del Congo se reporta la enfermedad, pero no se indica el o los agentes etiológicos causantes de las infecciones (Simson, 1946; Banks *et al.*, 1985).

China, Japón y la India, son los países asiáticos con mayor número de casos de cromoblastomycosis, siendo el principal agente etiológico *F. pedrosoi*, excepto en el sur de China donde predomina *F. monophora* (Kondo *et al.*, 2005; Xi *et al.*, 2009; Lu *et al.*, 2012; Argaval *et al.*, 2017). En Australia, el agente etiológico más común es *C. carrionii*, dadas las condiciones climáticas de la zona (Weedon *et al.*, 2013), esta característica la comparte con el norte de Venezuela y el sur de Madagascar (Martínez *et al.*, 2013; Rasamoelina *et al.*, 2017). En Europa se han descrito pocos casos, y son aún menos los casos autóctonos demostrados (Pindycka-Piaszczyńska *et al.*, 2013).

5.2. Fuente de infección y vía de entrada

La forma de adquirir el hongo es por medio de traumas transcutáneos, lo más común es con una espina o astilla de origen vegetal (Esterre & Queiroz-Telles, 2006). Como ya se comentó, el hábitat de los Chaetothyriales no está del todo definido, se ha relacionado a *M. pudica*, conocida como popularmente como dormilona, y a *O. phalerata*, conocida como “palmera babasu”, la cual es propia del Amazonas, como posibles hábitats de *F. pedrosoi* y *F. monophora* (Salgado *et al.*, 2004; Marques *et al.*, 2006). A *C. carrionii* se le ha relacionado con plantas xerófilas (de Hoog *et al.*, 2007).

5.3. Sexo y edad

La cromoblastomycosis afecta más a los hombres en proporciones que van desde 4:1 hasta 17:1, dependiendo del estudio epidemiológico que se consulte

(Minotto *et al.*, 2001; Pires *et al.*, 2012). Sin embargo, cabe destacar el caso de Japón, donde se han descrito más casos en mujeres que en hombres, en una proporción 1,1:1 (Fukushiro, 1983).

Se ha propuesto que los hombres al estar más relacionados con actividades agrícolas son más propensos a lesiones con las plantas, que son la posible fuente de infección del hongo (Salgado *et al.*, 2004). También se ha descrito que el crecimiento *in vitro* de *P. verrucosa* se ve inhibido ante la presencia de progesterona, por lo que se ha propuesto un efecto protector de las hormonas femeninas, de manera similar a lo que se ha descrito en la paracoccidiodomicosis (Hernandez-Hernandez *et al.*, 1995; Shankar *et al.*, 2011).

El rango de edad varía según el estudio que se consulte, pero el consenso, salvo excepciones, es que la enfermedad afecta mayoritariamente a adultos mayores de 38 años y raramente a niños (Perez-Blanco *et al.*, 2006; Pires *et al.*, 2012; Navarrete *et al.*, 2014).

Los estudios epidemiológicos que se han realizado en el país concuerdan con la información que se cuenta a nivel mundial. Romero y Trejos en 1953 reportan 30 casos, de los cuales solamente uno corresponde a un paciente femenino, la mayoría de los casos se presentaron en pacientes con edades entre los 21-60 años (Romero & Trejos, 1953). En el 2014, se realizó un estudio de 19 casos (14 de sexo masculino y 5 femenino), con un rango de edad entre 17 y 86 años (Soto & Jaikel-Viquez, 2014). Finalmente, en el 2018, se reportan 13 pacientes provenientes del Hospital San Juan de Dios y sus correspondientes zonas de atracción (San José y Puntarenas), donde el 100 % de los casos eran hombres, con una edad promedio de 65 años (Cajina, 2018).

5.4. Periodo de incubación

Se desconoce cuál es el período de incubación de la enfermedad, se sospecha que es de meses (Arenas, 2014). El Dr. Trejos Willis se-autoinoculó una

suspensión de conidias de *F. pedrosoi* en el antebrazo y describió la aparición de una pequeña pápula perceptible al tacto a los 12 días de inoculación. A los 159 días describió la presencia de hiperqueratosis en la zona de la lesión (Trejos, 1954b).

5.5. Factores predisponentes

La cromoblastomicosis se relaciona con actividades agrícolas, por lo que se clasifica como una micosis ocupacional afectando principalmente a personas agricultoras, aserraderos y jardineros (Salgado *et al.* 2004; Navarrete *et al.*, 2014; Cajina, 2018). Por lo que se consideran como factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad el no usar calzado, la falta de higiene y la desnutrición (Soto & Jaikel-Viquez, 2014; Cajina, 2018).

Un estudio realizado por Tsuneto (1989) en Brasil, reveló que el HLA-A29 era predominante entre los pacientes con cromoblastomicosis (28.12 %) analizados en el estudio en comparación a un grupo control (3.90 %), por lo que se ha relacionado a dicho gen con una predisposición genética a padecer la enfermedad, Odds ratio de 9.65 (Tsuneto *et al.*, 1989). Así mismo, un estudio realizado entre los pobladores de Falcón, Venezuela, Estado en el que se concentran el 50 % de los casos reportados en dicho país, reveló la concentración de los cuadros en grupos familiares, por lo que se propone la existencia de un factor de susceptibilidad en los huéspedes que es heredable (Richard-Yegres & Yegres, 2009). En ambos casos hacen falta más estudios para poder verificar las afirmaciones realizadas por los mismos.

6. PATOGÉNESIS

6.1. Historia natural de la enfermedad

El hongo tras ingresar al huésped por medio del trauma transcutáneo genera una lesión inicial en el sitio de inoculación. Tras cierto tiempo, el cual no se ha definido, ya que depende de la respuesta inmune del hospedero y de la lesión

inicial puede cambiar a una lesión de tipo nodular, tumoral, verrucosa, cicatrizal o en placa (Esterre & Queiroz-Telles, 2006). Se disemina de manera lenta por continuidad, por lo que suelen presentarse lesiones satélites (Ogawa *et al*, 2003).

6.2. Factores de virulencia

6.2.1. Talo fumagoide

La fase parasitaria de los agentes etiológicos de la cromoblastomycosis se conoce como talo fumagoide, pero también como célula muriforme, cuerpo de Medlar o célula esclerótica (Matsumoto *et al.*, 1993; Esterre & Queiroz-Telles, 2006).

La observación del talo fumagoide, en un examen directo o histológico, es lo que diferencia a la cromoblastomycosis de la feohifomicosis (Matsumoto *et al*, 1993; Krzysciak *et al.*, 2014). Son estructuras redondas de 4 a 10 μm de diámetro, que se presentan solas o en grupo, tienen paredes gruesas, son de color marrón y están tabicadas (Muñoz *et al.*, 2011). El talo fumagoide es una estructura de resistencia a la temperatura, acidez, desnutrición y rayos UV, por lo que se considera una estructura para la sobrevivencia del hongo en el ambiente y el desarrollo de la infección (Santos *et al.*, 2007; Machado *et al.*, 2011; Seyedmousavi *et al.*, 2014).

También, se ha relacionado con la respuesta granulomatosa el carácter crónico de la enfermedad, pues se trata de una estructura muy persistente a las acciones que ejerce el sistema inmune (Ajello, 1981; Esterre *et al.*, 1993; Rosen & Overholt, 1996).

El talo fumagoide se puede formar a partir del micelio vegetativo o de la conidia (Santos *et al.*, 2007). Aún no se tiene del todo claro los mecanismos que regulan dicho cambio. El gen *CDC42*, que se encuentra altamente conservado entre el grupo de los Chaetothyriales, codifica por una GTPasa, que en células eucariotas participa en la regulación del citoesqueleto, expresión de genes, progresión del ciclo celular, apoptosis, tumorigenesis y otros procesos celulares (Deng *et al.*, 2008).

Además, en los hongos filamentosos que pertenecen a los Chaetothyriales, la activación de este gen dirige al organismo a la producción del talo fumagoide, mientras que reprime el desarrollo de la hifa, esto en respuesta a estímulos extracelulares o intracelulares (Ye & Szaniszlo, 2000; Deng *et al.*, 2008).

La obtención de los talos fumagoides *in vitro* ha sido una tarea complicada, lo que ha llevado a que en varios estudios se utilice micelio y/o conidias de los agentes etiológicos (da Silva *et al.*, 2008). Se han realizado intentos por generar un medio que asemeje las condiciones que el hongo se va a encontrar en el huésped, usando como base glucosa, 0.7 g/L; urea, 0.18 g/L; NaCl 7.0 g/L; MgCO₃, 0.1 g/L; CuSO₄, 0.035 g/L; K₂HPO₄, 0.38 g/L; Ca(NO₃), 0.31 g/L; K₃PO₄, 0.072 g/L; Ca₃(PO₄)₂, 0.03 g/L; pH de 7.2, complementados con sangre, plasma, uñas, descamación de piel o una combinación de estos (Silva, 1957). Además, se ha utilizado el medio Sabouraud y el medio Butterfield y Jong, este último está compuesto por MgSO₄, 0.1 g/L; NH₄NO₃, 1.5 g/L; KH₂PO₄, 1.8 g/L; biotina, 5x10⁻⁵ g/L; tiamina-HCl, 10⁻⁴ g/L; glicerol, 6.5 g/L; pH de 6.5, con agitación, pero son procesos engorrosos, que pueden durar de 30 a 45 días en producir los talos fumagoides (Alviano *et al.*, 2003; da Silva *et al.*, 2008). En medios que utilizan como base árboles frutales como *Theobroma grandiflorum* y *Bactris gasipaes*, se obtienen talos fumagoides a los dos días de incubación (da Silva *et al.*, 2008).

Se ha demostrado que un pH ácido, entre 2.5-3.0, y niveles bajos de manganeso, favorecen la formación del talo fumagoide *in vitro* (Reiss, 1971; Szaniszlo, 1976). La baja concentración de calcio en el medio es otro de los factores que inducen la formación del talo fumagoide. La presencia de propranolol, antagonista de la calmodulina, y el ácido egtazico (EGTA), agente quelante de calcio, favorecen la transición a talo fumagoide, recalando la importancia del calcio en la inducción del proceso de transición (Alviano *et al.*, 1992; Mendoza *et al.*, 1993). El factor activador de plaquetas también induce la formación del talo fumagoide (Alviano *et al.*, 2003).

Los talos fumagoides, a diferencia de las hifas y las conidias, presentan quitina que se acumula en la superficie de la pared y en los septos. Se ha propuesto que dicha quitina superficial, interfiere con la unión a Dectina-1, a Dectina-2 y al receptor de manosas (MR), ya que se ha demostrado que dichos receptores sí se unen a hifas, a conidias y a talos fumagoides tratados con quitinasas (Dong *et al.*, 2014; Dong *et al.*, 2018). El reconocimiento de conidias por Dectina-1, favorece la producción de IL-12, que dirige a la respuesta inmune hacia una respuesta tipo Th1 (Wevers *et al.*, 2014). El reconocimiento con Dectina-1 también se ha relacionado con la producción de IL-12 en otros hongos, como *Pneumocystis jirovecii* (Brown, 2005).

6.2.2. Adhesión e invasión

La adhesión es uno de los pasos más importantes en la instauración de una infección. Mediante un estudio realizado con células ováricas de hamster chino, se describió la presencia de una adhesina similar a lectina en las conidias de *F. pedrosoi*. Esta lectina presentaba afinidad por residuos de manosa y N-acetilglucosamina (Limongi *et al.*, 1997). Además, se ha demostrado que la adhesina de 50 kDa aumenta su expresión en las conidias cultivadas a 37 °C en comparación con conidias cultivadas a 28 °C. La unión entre manosa y N-acetilglucosamina y la adhesina de 50 kDa disminuye tras incubar a las conidias con cloroquina y tripsina. Sin embargo, solo el tratamiento con cloroquina disminuye la adhesión de las conidias a las células ováricas de hámster chino (Limongi *et al.*, 2001).

La unión de la adhesina de 50 kDa presente en las conidias de *F. pedrosoi* a los residuos de manosa de proteínas glicosiladas se relaciona con adhesión, mientras que la unión con residuos de N-acetilglucosamina se relaciona con el proceso de ingestión por parte de la célula huésped (Limongi *et al.*, 1997). Esto concuerda con reportes anteriores sobre la capacidad del hongo de invadir las células y proliferar en dichas circunstancias (Fabiarz *et al.*, 1990).

Se ha reportado que la fosforilación de proteínas juega un papel importante en la transducción de señales en varios procesos, como la adhesión e internalización de patógenos (Mendes-Giannini *et al.*, 2005). Estas señales no son solo importantes en la célula huésped, la fosforilación dentro de la conidia juega un papel importante. En las conidias de *F. pedrosoi*, por ejemplo, se ha descrito la presencia de quinasas que participan en la regulación del proceso de adhesión e internalización de ésta en macrófagos y en células epiteliales (Limongi *et al.*, 2003; Mendes-Giannini *et al.*, 2005).

La estaurosporina, la genisteína y la calfofostina C, que son inhibidores de quinasas, disminuyen tanto la adhesión como la invasión de las conidias en macrófagos y células epiteliales. Mediante inmunofluorescencia se ha visto que residuos tirosina se fosforilan en la primera etapa de la interacción entre la conidia y la célula huésped. En los pasos de invasión, se fosforilan residuos de serina (Limongi *et al.*, 2003).

Una fosfatasa ubicada en la pared de las conidias de *F. pedrosoi*, también forma parte del proceso de adhesión e invasión. Aún no se tiene claro el mecanismo, pero se cree que la actividad de la ectofosfatasa puede activar adhesinas o que ella misma tenga un dominio de adhesión (Kneipp *et al.*, 2004).

6.2.3. Melanina

La melanina es un factor de virulencia importante para una gran cantidad de organismos fúngicos, por lo que se le ha descrito un gran número de funciones en el ambiente y en el huésped (Nosanchuk & Casadevall, 2003; Smith & Casadevall, 2019). La melanina de los hongos está cargada negativamente, es hidrofóbica y de alto peso molecular (Nosanchuk & Casadevall, 2003).

Es importante mencionar que existen varios tipos de melanina, siendo las predominantes en los hongos las melaninas que utilizan L-Dopa como precursor, se les da el nombre de Dopa-melaninas, y las que utilizan una vía de síntesis

poliquétida, que utiliza como precursor al 1,8-hidroxinaftaleo (DHN), por lo que se conocen como DHN-melanina (Gomez & Nosanchuk, 2003; Langfelder *et al.* 2003; Smith & Casadevall, 2019). *F. pedrosoi* produce DHN-melanina, dicha producción se puede ver afectada por el triciclazol (Franzen *et al.*, 1999; Cunha *et al.*, 2005).

F. monophora y *E. dermatitidis* también utilizan la vía de la síntesis poliquetida para sintetizar melanina (Feng *et al.*, 2001; Wheeler *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2019). En estos hongos, también, se ha descrito la presencia de tirosinasas y de lacasas, por lo que tendrían la capacidad de producir Dopa-melanina (Chen *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2016; Teixeira *et al.*, 2017).

En *E. dermatitidis* se ha descrito el gen *WdPKS1*, el cual produce una poliquétido sintasa, que es vital para la síntesis de melanina en este hongo (Feng *et al.*, 2001). Los clones del hongo con disrupciones en dicho gen producen fenotipos albinos, siendo estos más susceptibles a los efectos de los neutrófilos, a los antifúngicos, calor, frío y enzimas líticas (Feng *et al.*, 2001; Paolo *et al.*, 2006).

La melanina es sintetizada y acumulada en estructuras conocidas como melanosomas, los cuales se fusionan con la membrana celular y liberan la melanina en la pared celular del hongo (Alviano *et al.*, 1991; Franzen *et al.*, 2008). Dicha melanina también puede ser secretada por el hongo (Fabiarz *et al.*, 1992; Alviano *et al.*, 2004a).

La melanina se ha asociado con la protección contra enzimas proteolíticas y especies reactivas de oxígeno, reducción de la fagocitosis y bloqueo de acceso a antígenos (Alviano *et al.*, 2004a; Cunha *et al.*, 2005; Nimrichter *et al.*, 2005; Cunha *et al.*, 2010). La melanina es capaz de activar el complemento por la vía alternativa (Pinto *et al.*, 2018).

La presencia de melanina soluble activa a los macrófagos y neutrófilos (Alviano *et al.*, 2004a). También, se ha demostrado que la melanina induce a los macrófagos a producir mayor cantidad de IL-10, menos IL-12 y TNF- α , por lo que

induce la producción de una respuesta tipo Th2, que no es protectora (Zhang *et al.*, 2012).

De manera similar haciendo uso de un modelo de en ratones BALB/c, se demostró que la presencia de melanina en *F. monophora* favorece la producción de IL-4 e IL-10, características de una respuesta tipo Th2, así como desfavorece la producción de IL-2, IL-17 y TNF- α (Jiang *et al.*, 2018). Así mismo se ha propuesto que la melanina desregula la vía de señalización de las MAPK en los macrófagos, lo que le permitiría al hongo sobrevivir en el huésped (Shi *et al.*, 2019)

6.2.4. Pared celular

Una solución de lípidos extraídos de la pared celular de *F. pedrosoi*, *C. carrionii* y *P. verrucosa*, así como una solución de β -1-3-glucano y quitina de los mismos hongos fueron capaces de inducir por sí solos el desarrollo de una respuesta granulomatosa tras ser inoculados en ratones (Silva & Ekizlerian, 1985; Silva & Fazioli, 1985). Así mismo, el β -1-3-glucano y la quitina favorecen la producción de IL-12 en ratones, mientras ratones inoculados con α -1-3-glucano y melanina producen IL-10 en mayores niveles (Nobrega *et al.*, 2010).

Los cerebrósidos o ceramida monohexosidos, son un grupo de glucoesfingolípidos que se componen de un monosacárido como glucosa o galactosa y un esfingoide N-acil (ceramida), unidos por un enlace 1-ortho- β -glucósido. También, contienen un ácido 2-hidroxiocadecanoico o un ácido 2-hidroxihexadecanoico, unido por un enlace amídico a la ceramida (Warnecke & Heinz, 2003; Barreto-Bergter *et al.*, 2004). Se ha demostrado que *F. pedrosoi* produce cerebrósidos, siendo el principal N-20-hidroxihexadecanoico-1-b-D-glucopiranosil-9-metil-4,8-esfingodienina en hifas. El mayor cerebrósido presente en los talos fumagoides presentan un grupo hidroxilo de más en la cadena larga (Nimrichter *et al.*, 2005).

Los animales, plantas y hongos son capaces de sintetizar cerebrósidos, con diferencias estructurales, por lo que se supone que utilizan vías diferentes para crearlos (Hakamori *et al.*, 2003; Nimrichter *et al.*, 2005). También, se ha asociado a los cerebrósidos con diferenciación, crecimiento y el desarrollo de la respuesta inmune en el huésped (Thevissen *et al.*, 2004; Nimrichter *et al.*, 2005). Se ha demostrado que el crecimiento de *F. pedrosoi* se ve inhibido y se promueve la fagocitosis, tras incubar a la hifa del hongo con anticuerpos anti-cerebrósidos. Este efecto no se observa en los talos fumagoides (Nimrichter *et al.*, 2004). Dicho efecto se debe a que los talos fumagoides poseen un grado de melanización mayor que la presentada en la pared de la hifa y la melanina impide el acceso a los anticuerpos a los cerebrósidos (Nimrichter *et al.*, 2005). Por estos motivos los cerebrósidos han sido propuestos como blancos terapéuticos (Hakamori *et al.*, 2003; Thevissen *et al.*, 2004; Nimrichter *et al.*, 2005).

Los ácidos siálicos son una familia de monosacáridos que se derivan del ácido neuramínico. Suelen estar presente de manera terminal o subterminal en muchos glico-conjugados. Se le atribuyen funciones relacionadas con interacciones entre células y con la matriz (Alviano *et al.*, 1999; Alviano *et al.*, 2004b). En las conidias de *F. pedrosoi* se ha descrito la presencia de ácido N-acetilglicolilneuramínico y ácido N-acetilneuramínico, este último es el único que está presente en la hifa (Souza *et al.*, 1986; Alviano *et al.*, 2004b).

Las hifas tratadas con sialidasas, presentan alteraciones morfológicas a nivel de la pared celular, por lo que se cree que estos ácidos se relacionan con la morfogénesis e integridad celular en hifas y conidias (Souza *et.*, 1986). Así mismo, las conidias de *F. pedrosoi* carentes de ácidos siálicos son más susceptibles a la fagocitosis (Alviano *et al.*, 2004b).

En el talo fumagoide no se ha encontrado ningún tipo de ácido siálico (Alviano *et al.*, 2004b). Por lo que se propone, basado en evidencia encontrada en otros hongos patógenos, que la expresión de ácido siálico en conidias e hifas

protege contra las acciones del sistema inmune hasta que ocurre la diferenciación; en el caso de *F. pedrosoi*, en talo fumagoide, la cual es una estructura más resistente, debido a la alta concentración de melanina que presenta, por lo que ya no es necesaria la función que realizan los ácidos siálicos (Rodríguez *et al.*, 1997; Santos *et al.*, 2007).

6.2.5. Enzimas extracelulares

Para *F. pedrosoi* se ha descrito la presencia de peptidasas, obtenidas a partir de sus conidias, hifas y talos fumagoides que son capaces de hidrolizar proteínas séricas, como inmunoglobulina G (IgG), albúmina, fibrinógeno y hemoglobina, y componentes de la matriz, como laminina, fibronectina y colágeno. Por lo que se cree que participan en la diseminación del hongo en el huésped (Palmeira *et al.*, 2006a; Palmeira *et al.*, 2006b; Santos *et al.*, 2007; Palmeira *et al.*, 2018).

La composición del medio modula la síntesis y secreción de estas enzimas, ya que en conidias desarrolladas en un medio complejo, como el medio Kauffman, glucosa, 5 g/L; extracto de levadura, 2 g/L; NaNO₃, 1 g/L; K₂HPO₄, 1 g/L; MgSO₄, 0.5 g/L; propionato de sodio, 1 g/L; pH de 5.5, secretan una metaloproteasa, mientras que cuando se desarrollan en un medio definido, como el Czpeck-Dox producen una aspartil peptidasa (Palmeira *et al.*, 2006a).

La secreción de aspartil peptidasas también ha sido descrito a partir de hifas y talos fumagoides, con ciertas variaciones en comparación a la secretada por las conidias (Palmeira *et al.*, 2006b; Palmeira *et al.*, 2018). Dichas peptidasas tienen una actividad óptima a pH ácido y son sensibles a inhibidores como la pepstatina A e inhibidores de la aspartil peptidasa del VIH, como el indinavir, nelfinavir y ritonavir (Palmeira *et al.*, 2006a; Palmeira *et al.*, 2006b; Palmeira *et al.*, 2018).

Recientemente se ha descrito una la capacidad de *P. verrucosa* de producir y secretar una aspartil peptidasa, al crecer en el medio base de nitrógeno para

levaduras (YNB, por sus siglas en inglés) suplementado con dextrosa al 5%. Esta aspartil peptidasa demostró tener la capacidad de romper la albumina a un pH ácido. Al igual que la aspartil peptidasa de *F. pedrosoi*, la aspartil peptidasa de *P. verrucosa* es sensible a la inhibición por pepstatina A e inhibidores de la aspartil peptidasa del VIH, principalmente lopinavir, ritonavir y nelfinavir (Granato *et al.*, 2020).

Las aspartil peptidasas podrían participar en los procesos de crecimiento, desarrollo, diferenciación del hongo, interacción con el huésped, así como ayudar a sobrevivir en el ambiente ácido del fagolisosoma; por lo que se proponen como posibles blanco terapéuticos para controlar la cromoblastomycosis (Palmeira *et al.*, 2006b; Palmeira *et al.*, 2017; Granato *et al.*, 2020).

La metalopeptidasa de *F. pedrosoi* tiene actividad en un amplio rango de pH, dicha actividad se ve estimulada en presencia de zinc y es inhibida por ácido ectásico (EGTA) y 1,10-fenantrolina (Palmeira *et al.*, 2006a). En las conidias de *P. verrucosa* también se ha descrito una metalopeptidasa que presenta una mayor actividad hidrolítica a un pH de 3.0, así mismo su actividad se ve favorecida a 37°C. De manera similar a la metalopeptidasa de *F. pedrosoi*, la metalopeptidasa de *P. verrucosa* es estimulada por el zinc e inhibida por el EGTA y la 1,10-fenantrolina. Presenta actividad hidrolítica contra IgG, fibrinógeno, colágeno, fibronectina, laminina y queratina (Granato *et al.*, 2015). Se cree que las metalopeptidasas participan en la obtención de nutrientes esenciales para el desarrollo y diferenciación del hongo (Palmeira *et al.*, 2006a; Granato *et al.*, 2015).

También se ha demostrado que el talo fumagoide de *F. pedrosoi* presenta una mayor actividad ectofosfatasa en comparación con las hifas y conidias. Dicha actividad enzimática se ve estimulada por un pH ácido, el propranolol y el factor activador de plaquetas, a la vez que se ve inhibida por ortovanadato de sodio, molibdato de sodio, fluoruro de sodio (Alviano *et al.*, 2003; Kneipp *et al.*, 2003). Tras

incubar conidias en presencia de fosfato exógeno, la expresión de las fosfatasas se ve disminuida (Kneipp *et al.*, 2004).

En *R. aquaspersa* también se ha descrito la presencia de ectofosfatasas en conidias, hifas y talo fumagoide. La actividad de estas enzimas es mayor en conidias que en los demás estadios del hongo (Kneipp *et al.*, 2012). Aún no se tiene del todo claro cuál es la función de las ectofosfatasas descritas en *F. pedrosoi* y *R. aquaspersa*, aunque se ha relacionado con crecimiento, adhesión y diferenciación (Kneipp *et al.*, 2004; Kneipp *et al.*, 2012).

Además de la ectofosfatasa, se ha comprobado la presencia de una ecto-ATPasa en *F. pedrosoi*, cuya actividad está presente en talo fumagoide, conidia e hifa, siendo mayor en esta última. La ecto-ATPasa se ve estimulada por magnesio y manganeso, y tiene una mayor actividad a pH alcalino (Collopy-Junior *et al.*, 2006). Al igual que con la ectofosfatasa aún no se tiene claro la función de esta enzima, aunque se ha relacionado como un marcador de diferenciación, por su actividad diferencial entre los estadios de *F. pedrosoi* (Collopy-Junior *et al.*, 2006; Santos *et al.*, 2007).

A *F. pedrosoi*, se le ha descrito la capacidad de secretar ureasas, gelatinasas, lipasas, fosfolipasas y estererasas, estas enzimas ayudan al hongo a conseguir los nutrientes necesarios para sobrevivir en el huésped (Souza *et al.*, 2008; Palmeira *et al.*, 2010). Además, las fosfolipasas al hidrolizar los ácidos grasos de la membrana de las células, la desestabiliza, causando daño al huésped (Ghannoum, 2000; Palmeira *et al.*, 2010).

De manera similar, en *C. carrionii* y *E. jeanselmei* también se ha demostrado la capacidad de secretar ureasas, gelatinasas y lipasas (Souza *et al.*, 2008).

6.2.6. Termotolerancia

Las especies patógenas de *Fonsecaea* son capaces de crecer a 37 °C, siendo su temperatura óptima de crecimiento 33 °C (Vicente *et al.*, 2013). Por otro lado, las especies de *Cladophialophora* presentan un amplio rango de crecimiento, pero las capaces de generar infección sistémica pueden crecer a 40 °C (Vicente *et al.*, 2013; McCarthy *et al.*, 2014).

6.2.7. Neurotropismo

Entre las especies de *Fonsecaea* capaces de producir cromoblastomycosis, *F. monophora* y *F. pugnacius*, han sido capaces de producir infecciones en el cerebro, a partir de un cuadro de cromoblastomycosis, ya sea por diseminación hematogena o inoculación directa; a diferencia de *F. pedrosoi* y *F. nubica* (de Azevedo *et al.*, 2015a; Doymas *et al.*, 2015). Lo anterior refleja cierto neurotropismo por parte de dichas especies, sin embargo, aún no se tiene claro a qué se deba la afinidad por el cerebro o los mecanismos de diseminación (de Hoog *et al.*, 2004; Najafzadeh *et al.*, 2011; de Azevedo *et al.*, 2015a).

E. dermatitidis también se cuenta entre los hongos fuliginosos con un marcado neurotropismo, la mayoría de los casos de feohifomicosis cerebral causado por este hongo se observan principalmente en el sur de Asia y ninguno se ha relacionado con diseminación a partir de lesiones por cromoblastomycosis (Sood *et al.*, 2014; Kirchhoff *et al.*, 2019).

Este hongo, al igual que otras especies, tiene la capacidad de metabolizar hidrocarburos aromáticos, lo que se ha relacionado con la preferencia del hongo por diseminarse al cerebro, debido a la similitud con ciertos neurotransmisores (Prenafeta-Boldu *et al.*, 2006; Zhao *et al.*, 2010; Seyedmousavi *et al.*, 2014).

En los casos descritos de infecciones en el cerebro, por agentes etiológicos de cromoblastomycosis, no se observa la presencia de talos fumagoides en el tejido,

por lo que dichos cuadros se clasifican como feohifomicosis (Matsumoto *et al.*, 1993; Sood *et al.*, 2014; de Azevedo *et al.*, 2015a; Doymas *et al.*, 2015).

7. RESPUESTA INMUNE

Se ha demostrado que los macrófagos, las células dendríticas y las células de Langerhans, forman parte de la respuesta inmune del hospedero, fagocitando y presentando antígenos a otras células (Sotto *et al.*, 2004). Así mismo *F. pedrosoi* es reconocido por la Dectina-1, Dectina-2 y Mincle, los cuales son receptores de lectina tipo C (CLR, por sus siglas en inglés) y es reconocido pobremente por receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés), la falta de reconocimiento innato favorece la cronicidad de la infección (Sousa *et al.*, 2011; Goyal *et al.*, 2018).

La cromoblastomicosis se presenta como una reacción granulomatosa. Si el granuloma que se forma es de tipo supurativo, los pacientes presentan una dermatitis granulomatosa superficial y profunda, estas lesiones se clasifican como lesiones del tipo verrucosa y se relacionan con una respuesta inmune tipo Th2. En estos casos el infiltrado celular que se observa es mixto, compuesto por macrófagos, neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, células epiteliales y células multinucleadas gigantes. También se observa una proliferación de los vasos capilares y fibrosis exacerbada, así como un alto número de mastocitos. En la epidermis se presenta hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Cabe resaltar la presencia de microabscesos, con una alta carga fúngica (d'Avila *et al.*, 2002).

Por otro lado, si el granuloma que se forma es de tipo tuberculoso, se relaciona con una respuesta inmune tipo Th1, la lesión se clasifica como una placa atrófica y se manifiesta como una dermatitis granulomatosa superficial. En este tipo de granuloma se observan células epitelioides con un arreglo compacto, células de Langerhans y linfocitos. Hay una baja carga fúngica, y los hongos que se ven suelen estar dentro de células gigantes. El infiltrado celular es superficial y se compone de

macrófagos en el centro y linfocitos CD4 en la periferia. La fibrosis que se observa es moderada, mientras la epidermis se encuentra atrofica (d'Avila *et al.*, 2002).

7.1. Inmunidad innata

7.1.1. Inmunidad innata celular

Los neutrófilos son una de las principales células en la defensa del hospedero contra los agentes de la cromoblastomycosis, y como se mencionó anteriormente, es la principal célula que conforma el granuloma supurativo, que se observa en la cromoblastomycosis (Uribe *et al.*, 1989). Los neutrófilos son esenciales para impedir la diseminación del *F. pedrosoi* en modelos con ratones BALB/c, C57BL/6, Nude y SCID, presentan actividad fungicida contra las conidias de *F. pedrosoi*, sin necesidad de fagocitarla, por medio de la degranulación y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, por sus siglas en inglés). El proceso de fagocitosis puede o no ocurrir después (Rozenal *et al.*, 1996; Gazendam *et al.*, 2016; Ogawa *et al.*, 2019).

Por su parte los macrófagos carecen de actividad fungicida tras fagocitar a *F. pedrosoi*, en su lugar tienen una actividad fungistática, retrasando el desarrollo de la hifa. Se describe la actividad de NAD(P)H oxidasa inducida por la fagocitosis *F. pedrosoi*. La resistencia a esta actividad oxidativa se debe a la melanina presente en el hongo (Rozenal *et al.*, 1994, Cunha *et al.*, 2010). La Dectina-1, reconoce a los talos fumagoides y participa en el proceso de fagocitosis, en los macrófagos que tienen la Dectina-1 bloqueada dicho proceso se ve afectado. Macrófagos incubados con talos fumagoides muestran una elevada expresión de este receptor (Siqueira *et al.*, 2017).

Un estudio sobre *C. carrionii*, *F. pedrosoi*, *R. aquaspersa* y *P. verrucosa*, demostró que los macrófagos obtenidos de ratones BALB/c fagocitan en mayor cantidad a *F. pedrosoi* y *R. aquaspersa*, en comparación con las otras especies. La presencia del complemento aumenta la actividad fagocítica en las cuatro especies, siendo mayor el efecto en *R. aquaspersa* y *P. verrucosa*. Solo en *R. aquaspersa* se observó una disminución significativa de la viabilidad, confirmando que el principal

papel de los macrófagos es fungistático, se propone que esta especie tiene deficiencias en la producción de melanina tras ser fagocitada (Hayakawa *et al.*, 2006). Así mismo, *R. aquaspersa* es la única de las cuatro, que no induce una disminución en la producción de óxido nítrico (NO) en los macrófagos, *F. pedrosoi* estimula la producción de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en los macrófagos (Hayakawa *et al.*, 2006; Bocca *et al.*, 2006). La poca producción de NO se debe a que la óxido nítrico sintasa se ve inhibida por el TGF- β , así como las citoquinas IL-10 e IL-4, que se relacionan con una respuesta inmune tipo Th2, que como se comentó en el trabajo, es favorecida por la misma melanina en los macrófagos (Bocca *et al.*, 2006).

Tras incubar macrófagos en presencia de *C. carrionii*, *F. pedrosoi* y *P. verrucosa*, se observó una disminución en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH-II) y en CD80 (B7-1), dicho efecto no se observó con *R. aquaspersa* (Hayakawa *et al.*, 2006).

Como ya se mencionó *R. aquaspersa* no afecta la liberación de NO, ni desregula la expresión de CMH-II y CD80, por lo que se propone que este hongo es menos virulento que *C. carrionii*, *F. pedrosoi* y *P. verrucosa*, motivo por el que se describen pocos casos de cromoblastomicosis causados por *R. aquaspersa* (Hayakawa *et al.*, 2006; Gonzalez *et al.*, 2013).

Las células de Langerhans son capaces de fagocitar a las conidias de *F. pedrosoi*, pero no a los talos fumagoides, además, se han descrito como una fuente de citoquinas y se cree que tienen la capacidad de interactuar con el hongo por medio del CLR CD303 (BDCA-2), que se ha relacionado con adhesión celular, señalización, captura y procesamiento de antígeno (Dzionic *et al.*, 2001; da Silva *et al.*, 2007; Pagliari *et al.*, 2014).

Estas células al ser cocultivadas con conidias del hongo, muestran una menor expresión de los marcadores CD40 y CD86 (B7-2). Basado en estos resultados, los autores proponen que la fagocitosis de conidias, por parte de las

células de Langerhans, conducen a una respuesta tipo Th2, con producción de anticuerpos. Estas células también tienen la capacidad de inhibir la formación de hifas a partir de conidias y talos fumagoides, en condiciones *in vitro*, sin embargo, no se observa una disminución en la expresión de los marcadores mencionados anteriormente (da Silva *et al.*, 2007). A pesar de los defectos en la maduración de los productos de la infección con *F. pedrosoi*, se ha demostrado que las células dendríticas son capaces de migrar a los nódulos linfáticos tras fagocitar al hongo (Kimura *et al.*, 2020).

Aunque también se ha descrito que las células dendríticas, obtenidas a partir de monocitos de pacientes de cromoblastomycosis, presentan un aumento en la expresión de HLA-DR y CD86 en presencia de conidias de *F. pedrosoi*. Dichas células dendríticas fueron capaces de inducir la proliferación de linfocitos T CD4, con un perfil predominante tipo Th1. Esto confirma el papel determinante de las células dendríticas en el desarrollo de la respuesta inmune en la cromoblastomycosis (Sousa *et al.*, 2009).

Monocitos de pacientes con formas leves de cromoblastomycosis expresan una mayor cantidad de HLA-DR, CD-80 y CD-86 en comparación a monocitos de pacientes con formas severas. De manera similar a los linfocitos, los monocitos también se diferencian de acuerdo con el perfil de citoquinas que secretan, los obtenidos de pacientes con formas leves producen mayor cantidad de IL-12 y TNF- α , mientras que los de formas severas secretan mayores niveles de IL-10. Los niveles de IL-10 podrían explicar la poca expresión de HLA-DR, CD-80 y CD-86 en monocitos, la poca producción de IFN- γ y la poca proliferación de linfocitos T (Sousa *et al.*, 2008).

También hay diferencias en la producción de las citoquinas producidas por los macrófagos dependiendo del agente etiológico que esté causando la enfermedad. En presencia de *F. pedrosoi* y *R. aquaspersa*, producen altos niveles

de IL-1, mientras que si es *C. carrionii* se produce altos niveles de IL-6 (Hayakawa *et al.*, 2006).

Las personas que padecen de cromoblastomicosis muestran niveles elevados de TGF- β comparados con un grupo control, el TGF- β se ha relacionado con la reparación del tejido y la fibrosis, así como con una actividad inmunosupresora sobre los macrófagos (Esterre *et al.*, 1998; Quaresma *et al.*, 2008; da Silva *et al.*, 2010). Se observó que estos niveles de TGF- β disminuyeron tras 3 meses de tratamiento con itraconazol, relacionándose con un mejoramiento clínico de las lesiones, sin embargo, este efecto se dejó de observar a los seis meses de tratamiento (da Silva *et al.*, 2010).

Se propone que la falta de estimulación de las vías de los TLRs favorece la cronicidad del cuadro. Macrófagos y células dendríticas que fagocitan a *F. pedrosoi* son incapaces de producir niveles de TNF- α suficientes para controlar la infección, a menos que fueran coestimulados con Pam3CSK4, lipopolisacárido (LPS) e Imiquimod, agonistas de TLR2, TLR4 y TLR7 respectivamente, producen respuestas con mayores niveles de TNF- α que favorecen la respuesta inflamatoria y el control de la enfermedad (Sousa *et al.*, 2011). El efecto de Pam3CSK4 se da por medio de la vía MyD88, en colaboración con la vía Syk/CARD9, la cual se activa por medio de Mincle, principalmente, el cual es un receptor importante en el reconocimiento innato de *F. pedrosoi*, y está acoplado al adaptador Fc γ . Estas vías de señalización aumentan la degradación del inhibidor κ B, así como la translocación del factor NF κ B, concluyendo en un aumento de la expresión del TNF- α (Dennehy *et al.*, 2008; Sousa *et al.*, 2011). La identidad del ligando de Mincle en *F. pedrosoi* es desconocida, es posible que Mincle reconozca un componente de la pared basado en manosa, como sucede en otros hongos (Yamasaki *et al.*, 2008).

El reconocimiento de *F. monophora* por medio de Dectina-1 activa el factor de transcripción IRF1, el cual conlleva a la producción de IL-12 en células dendríticas. Esta vía se ve inhibida por el reconocimiento del hongo por Mincle,

utilizando la vía PI3K/PKB(Akt), lo que lleva a la degradación del factor de transcripción IRF1, lo que suprime la respuesta tipo Th1 y favorece la de tipo Th2 (Wevers *et al.*, 2014).

La Dectina-2, cuyo ligando aún no ha sido descrito para *F. pedrosoi*, en células dendríticas se ha relacionado con la diferenciación de linfocitos Th17, mediante la vía Fcγ/CARD9, manifestando su efecto mediante la producción de IL-6, una de las principales citoquinas para la diferenciación en Th17. Mincle a su vez es un supresor de dicha diferenciación (Wutrich *et al.*, 2015).

El reconocimiento de la hifa de *F. pedrosoi* por parte de las Dectina-1, Dectina-2 o Dectina-3, promueve la activación de NF-κB por medio de la vía de señalización Syk quinasas, lo que lleva a la producción de NLRP3, pro-IL-1β e pro-IL-18 en macrófagos y células dendríticas. El inflamasoma NLRP3 también se puede activar en respuesta a la generación de especies reactivas de oxígeno, eflujo de potasio, acidificación del fagolisosoma y liberación de catepsina B. La activación del inflamosma NLRP3 activa a la caspasa-1 y la caspasa-8, las cuales median el procesamiento y liberación de IL-1β e IL-18 (de Castro *et al.*, 2017).

7.1.2. Inmunidad innata humoral

Ha sido descrito que C3, C4 y C9 son capaces de depositarse en la superficie de hifas de *F. pedrosoi*. Cabe mencionar que C3 se deposita en mucho mayor medida que el C4, por lo que se propone que la vía alterna del complemento es la principal ruta utilizada en la activación del complemento (Torinuki *et al.*, 1984; Pinto *et al.*, 2011). Como se mencionó anteriormente, la melanina es capaz de activar el complemento por la vía alterna y por la vía de las lectinas (Pinto *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2018), al respecto de esta última se ha propuesto que la lectina de unión a manosa (MBL, por sus siglas en inglés), se une a los residuos de manosa presentes en la melanina del hongo, iniciando la vía alterna del complemento (Alviano *et al.*, 1991; Pinto *et al.*, 2011).

A pesar de la deposición de C9 en el hongo, no se forman canales intermembrana, esto se puede deber al grosor de la pared del micelio de *F. pedrosoi* (Pinto *et al.*, 2011). Se sabe que el complemento si tiene un papel en la opsonización de *C. carrionii*, *F. pedrosoi*, *R. aquaspersa* y *P. verrucosa*, ya que como se mencionó anteriormente, la presencia de factores del complemento aumenta la actividad fagocítica de los macrófagos sobre las conidias de los hongos ya mencionados (Hayakawa *et al.*, 2006).

7.2. Inmunidad adaptativa

7.2.1. Inmunidad adaptativa celular

Los linfocitos obtenidos de pacientes con formas severas de la enfermedad presentan escasa linfoproliferación, producen mayores niveles de IL-10 y niveles bajos de IFN- γ . Los pacientes con formas leves presentan un perfil opuesto, es decir, niveles altos de IFN- γ y niveles bajos de IL-10, una respuesta tipo Th1 y una alta proliferación de linfocitos, que sería más efectiva para controlar la enfermedad (Gimenes *et al.*, 2005). Se estudió el efecto del tratamiento con itraconazol, terbinafina o ambos, sobre la respuesta celular inmune de los pacientes. En los primeros seis meses de tratamiento, se observó un aumento en los niveles de IFN- γ , sin embargo, al año se presentó una baja proliferación celular, así como un aumento en la producción de IL-10 (Gimenes *et al.*, 2006).

Ratones “knockout” (KO) de IL-10, al ser inoculados subcutáneamente con *F. pedrosoi* demostraron la capacidad de eliminar al hongo en 60 días. Al contrario, ratones KO CD4 tardaron más días en resolver la infección, a pesar de presentar hinchazón en la zona de inoculación antes que los demás ratones. Por su parte, ratones KO CD8, fueron más susceptibles a la infección, pero fueron capaces de controlarla (Machado *et al.*, 2010).

La cromomicina, un antígeno metabólico de *F. pedrosoi* se utiliza para realizar pruebas de intradermoreacción, lo que pone en manifiesto la presencia de

una hipersensibilidad retardada, mediada por linfocitos T (Iwatsu *et al.*, 1982; Corbellini *et al.*, 2006; Garcia *et al.*, 2008). En un modelo con ratones C57BL6 se observó que dicha hipersensibilidad retardada esta mediada por linfocitos T CD4, ya que, ratones deficientes de estas células, mostraron una reacción disminuida, así mismo, estos ratones mostraron una mayor carga fúngica y una menor producción de IFN- γ , en comparación a ratones sanos infectados. Por lo que se cree que los linfocitos T CD4, responsables de la hipersensibilidad retardada, juegan un papel importante en el control de la infección (Sousa *et al.*, 2006).

El papel de los linfocitos T en el control de la infección por *F. pedrosoi* también se ha puesto en manifiesto al estudiar la infección en modelos con ratones inmunocompetentes, BALB/c, C57BL/6, e inmunodeficientes, Nude y SCID, carecen de linfocitos T y B, pues, a pesar de que todos los ratones fueron capaces de producir una respuesta inflamatoria, esta fue menor en los ratones inmunodeficientes. La reconstitución de los linfocitos T en los ratones Nude, provoco que estos fueran capaces de eliminar el hongo en 28 días, mismo período de tiempo que los ratones BALB/c (Ogawa *et al.*, 2019).

En biopsias de pacientes con cromoblastomycosis, se ha revelado, por medio de técnicas de inmunohistoquímica, la presencia de altos niveles de IL-17 en pacientes con cromoblastomycosis, que se sospecha es producida por células de Langerhans (Silva *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2017). Lo anterior favorece el desarrollo de linfocitos Th17, que en conjunto con una baja expresión de linfocitos T reguladores, permite una respuesta inmune menos efectiva (Silva *et al.*, 2014).

7.2.2. Inmunidad adaptativa humoral

La presencia de anticuerpos circulantes en pacientes con cromoblastomycosis ha sido puesta en manifiesto usando distintas técnicas, estos anticuerpos son de tipo IgG, IgM e IgA (Villalba, 1988; Esterre *et al.*, 2000). Aún no se tiene del todo claro el papel de dichos anticuerpos en el control de la enfermedad,

aunque se han encontrado anticuerpos con actividad antifúngica induciendo la fagocitosis por macrófagos y anticuerpos capaces de inhibir el crecimiento de conidias (Alviano *et al.*, 2004a; Nimrichter *et al.*, 2004; Nimrichter *et al.*, 2005).

Se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra los agentes etiológicos de cromoblastomycosis en habitantes de las zonas endémicas, sin manifestación aparente de la enfermedad (Esterre *et al.*, 2000). Pacientes con formas severas de la enfermedad muestran mayores niveles de IgG en comparación a pacientes con formas leves o moderadas (de Azevedo *et al.*, 2014).

8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La lesión inicial se desarrolla tras la inoculación del hongo por medio del traumatismo transcutáneo, como ya se ha mencionado anteriormente (Esterre & Queiroz-Telles, 2006). Dicha lesión suele ser solitaria, pequeña, se presenta como una lesión tipo macula (Figura 8), posteriormente se transforma en una pápula, con el tiempo la lesión cambia y puede adquirir varios aspectos (Queiroz-Telles *et al.*, 2009; Queiroz-Telles & Santos, 2012).

En los reportes que se tienen de los países de la región (Cuadro 2) la mayoría de los casos la lesión se presenta en miembros inferiores o superiores, aunque también se describen en abdomen, glúteos, cara, esta distribución calza con lo que se ha descrito en la literatura (Queiroz-Telles *et al.*, 2009; Lu *et al.*, 2012; Navarrete *et al.*, 2014).

8.1. Clasificación clínica

Como se ha mencionado las lesiones de cromoblastomycosis con el tiempo son capaces de adquirir un amplio aspecto clínico, por lo que es necesario poder clasificar las lesiones. La clasificación propuesta por Carrión en 1950 es de la más utilizadas, en esta clasificación existen las categorías de nodular, tumoral,

verrucosa, en placa y cicatricial (Figura 10) (Carrion *et al.*, 1950b; Queiroz-Telles *et al.*, 2017a), las cuales se describen a continuación:

- Tipo nodular: Consiste en lesiones moderadamente elevadas, suaves, con crecimientos que pueden presentar una coloración rosa opaca a violácea, la superficie de esta puede ser lisa, verrucosa o escamosa (figura 9a). Con el tiempo este tipo de lesiones se pueden transformar en lesiones de tipo tumoral (Carrion *et al.*, 1950).
- Tipo tumoral: Son lesiones más grandes y prominentes, papulomatosas, algunas veces lobuladas, con masas tumorales, cubiertas con restos epidérmicos y costras. Se describe que adquieren un aspecto similar a coliflor (figura 9b) (Carrion *et al.*, 1950).
- Tipo cicatricial: Este tipo de lesión presenta un crecimiento que se alarga por extensión periférica, mientras la curación ocurre en el centro con la producción de cicatrices atróficas. Las lesiones son anulares, arciformes o serpiginosas en el contorno (figura 9d) (Carrion *et al.*, 1950).
- Tipo verrucosa: La hiperqueratosis es la característica sobresaliente de este tipo de lesión, las cuales son secas. Se suelen encontrar en los bordes del pie (figura 9e) (Carrion *et al.*, 1950).
- Tipo en placa: Consiste en áreas de infiltración planas, ligeramente elevadas, en diversos tamaños y formas, presentan una coloración rojiza o violácea, escamosas superficialmente (figura 9f) (Carrion *et al.*, 1950).
- Mixta: Pacientes con casos avanzados de la enfermedad pueden presentar más de un mismo tipo de lesión (Queiroz-Telles *et al.*, 2009).



Figura 10. Tipos de lesiones en pacientes con cromoblastomicosis (a) lesión inicial, (b) tipo nodular, (c) tipo tumoral, (d) tipo cicatricial, (e) tipo verrucosa y (f) tipo en placa (Imagen tomada de Queiroz-Telles *et al.*, 2017a).

También se puede clasificar a las lesiones según su severidad (Figura 11), las formas menos severas responden mejor a los tratamientos (Queiroz-Telles *et al.*, 2003). A continuación, se describen las categorías:

- Forma leve: Una única placa o nódulo con un diámetro menor a 5 cm (figura 10a) (Queiroz-Telles *et al.*, 2003).
- Forma moderada: Lesiones solitarias o múltiples de tipo nodular, verrucosas o en placa, solas o en combinación, cubriendo una o dos regiones cutáneas adyacentes, midiendo menos de 15 cm de diámetro (figura 10b) (Queiroz-Telles *et al.*, 2003).
- Forma severa: Cualquier tipo de lesión sola o en combinación, cubriendo regiones cutáneas extensas, adyacentes o no (figura 10c) (Queiroz-Telles *et al.*, 2003).



Figura 11. Lesiones de cromoblastomicosis según severidad (a) forma leve, (b) forma moderada y (c) forma severa (Imagen tomada de Queiroz-Telles *et al.*, 2017a).

Otro tipo de cromoblastomicosis es la cromomicosis esporotricóide o linfangítica esporotricóide (Figura 12), la cual se puede como una placa eritematosa con escamas, costras, nódulos y atrofia. El principal diagnóstico diferencial de este tipo de cromoblastomicosis es la esporotricosis (Hiruma *et al.*, 1993; Da Conceicao *et al.*, 2004).



Figura 12. Cromomicosis esporotricoides (Imagen tomada de Da Conceicao et al., 2004).

8.2. Complicaciones

La cromoblastomicosis es una enfermedad de desarrollo lento, al inicio no interfieren con las actividades diarias de los pacientes, sin embargo, con el tiempo la formación de edema, ulceración e infecciones bacterianas secundarias, las cuales se relacionan con el mal olor que suelen presentar algunas lesiones, si pueden afectar las actividades de los pacientes hasta presentar una incapacidad total para realizar dichas actividades (Carrion *et al.*, 1950b; Queiroz-Telles *et al.*, 2009).

En los casos más severos se puede presentar anquilosis, linfaedema y el desarrollo de carcinoma de células escamosas (CCE) (Queiroz-Telles *et al.*, 2009). El linfaedema se presenta principalmente en los cuadros que se presentan en las extremidades. Se ha relacionado con los procesos de fibrosis que se observan en este cuadro, que pueden bloquear los vasos linfáticos, produciendo linfostasis y por

consiguiendo el linfaedema (McGinnis, 1983; Ogawa *et al*, 2003). El desarrollo del linfaedema también se ha relacionado con las infecciones bacterianas recurrentes, aunque el linfaedema por sí mismo, es un factor predisponente a infecciones (Ogawa *et al*, 2003).

La cronicidad y edad de las lesiones, la formación de cicatrices fibrosas, la severidad de las lesiones son factores que se han relacionado con un riesgo aumentado de transformación maligna a CCE (Rojas *et al.*, 2014; de Azevedo *et al.*, 2015b). Cabe aclarar que aún no se tiene claro el proceso, mediante el cual una lesión por cromoblastomycosis se transforma a CCE, se cree que la inflamación crónica, con su respectiva liberación de enzimas, citoquinas y generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, puede estar involucrada en dicho proceso (de Azevedo *et al.*, 2015b; Moncale *et al.*, 2018).

También se ha descrito el desarrollo de melanoma a partir de una lesión por cromoblastomycosis (Gon & Minelli, 2006).

La mayoría de los cuadros de cromoblastomycosis no afectan los tejidos profundos y se limitan al tejido subcutáneo (Carrion *et al.*, 1950b; Queiroz-Telles *et al*, 2009). Sin embargo, se han reportado casos en los que se ven afectados otros órganos como huesos, pulmones (Sharma *et al.*, 2007; Camara-Lemarrooy *et al.*, 2013). O también como se ha mencionado anteriormente la probabilidad de diseminación a cerebro en cuadros causados por *F. monophora* y *F. pugnacius* (de Azevedo *et al.*, 2015a; Doymas *et al.*, 2015).

9. ASPECTOS VETERINARIOS

La cromoblastomycosis se puede presentar de manera muy rara en animales. Ha sido descrita en gatos, perros, caballos, ranas y sapos (Abid *et al.*, 1987; Bube *et al.* 1992). En base a lo que se ha descrito en anfibios la infección suele ser sistemática, afectando piel, hígado, pulmones y riñones. En animales de

sangre caliente la cromoblastomicosis es una infección localizada a nivel subcutáneo (Bube *et al.*, 1992; Juopperi *et al.*, 2002). Es importante mencionar los experimentos realizados por el Dr. Trejos-Willis, en sapos de la especie *Bufo marinus*, en la que se demuestra que la formación del talo fumagoide no depende de la temperatura (Trejos, 1953).

Se pueden presentar casos de feohifomicosis causados por agentes etiológicos de cromoblastomicosis, como *F. pedrosoi* y *C. carrionii*, por lo que se recalca de nuevo el valor del examen directo y la observación del talo fumagoide para poder dar el diagnóstico adecuado (Rajeev *et al.*, 2008; Campolina *et al.*, 2009; Zambelli & Griffiths, 2015; Mijiti *et al.*, 2017).

10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido al polimorfismo que presentan las lesiones de cromoblastomicosis, estas deben de ser diferenciadas a las causadas por infecciones por hongos, como feohifomicosis, paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, esporotricosis, lacaziosis, eumicetoma, infecciones causadas por bacterias, como lepra, tuberculosis cutánea, actinomicetoma, nocardiosis, sífilis terciaria, infecciones por protozoarios, como leishmaniasis cutánea, rinosporidiosis, por helmintos, filariasis, y también enfermedades no infecciosas, como psoriasis, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, micosis fungoide, pie musgoso, CCE (Krzysciak *et al.*, 2014; Queiroz-Telles *et al.*, 2017a; Brito & Bittencourt, 2018).

11. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

11.1. Diagnóstico micológico

En la cromoblastomicosis la observación del talo fumagoide en el examen directo es diagnóstico de la enfermedad, mientras que el cultivo es confirmatorio. El examen directo se realiza en KOH al (10-20) %, las muestras con las que se realiza

dicho examen varían desde costras de las lesiones, exudados o biopsias (Gross & Salas, 2015).

Para la identificación del agente causal es necesario el cultivo, para lo cual la muestra se inocula en medio de Sabouraud glucosado con antibióticos y medios con cicloheximida, estos medios se incuban a 30° C por tres semanas o más (Gross & Salas, 2015). Es importante recordar que los hongos causantes de la cromoblastomycosis son de crecimiento lento y se pueden identificar de manera microscópica (ver sección 3.1 Descripción de los agentes etiológicos). En algunos casos se recomienda realizar un cultivo en lámina para observar las características microscópicas (Gross & Salas, 2015; Kidd *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).

11.2. Diagnóstico histopatológico

El diagnóstico histopatológico de la cromoblastomycosis se realiza al observar el talo fumagoide en los cortes, al igual que con un examen directo. Se pueden utilizar tinciones como la hematoxilina-eosina, Gomori-Grocott y Mansson-Fontana (Uribe *et al.*, 1989; Khan *et al.*, 2012).

11.3. Diagnóstico serológico y molecular

En la actualidad no existe una técnica serológica de rutina que se use para el diagnóstico de la cromoblastomycosis, existen pruebas desarrolladas “*in-house*” que detectan anticuerpos, como los diseñados por Esterre *et al.* y Vidal *et al.* Los primeros desarrollaron una técnica de ELISA y un inmunoblot en la cual se detectan anticuerpos anti-*F. pedrosoi* y anti-*C. carrionii* (Esterre *et al.*, 2000) Por su parte Vidal *et al.* crean una inmunoelectroforesis y un inmunoblot que detecta anticuerpos anti-*F. pedrosoi* (Vidal *et al.*, 2004).

Como también se mencionó anteriormente, existe una prueba de intradermorreacción, que usa cromomicina (Iwatsu *et al.*, 1982; Garcia *et al.*, 2008). Cabe resaltar que, aunque estas pruebas no se utilicen para el diagnóstico de

cromoblastomicosis, son útiles para estudios epidemiológicos (Esterre *et al.*, 2000; Iwatsu *et al.*, 1982; Garcia *et al.*, 2008).

De manera similar a las técnicas serológicas, no existe una prueba comercial disponible para el diagnóstico molecular de cromoblastomicosis, sin embargo, este tipo de pruebas, como el AFLP o secuenciación son útiles para realizar la identificación del agente etiológico a nivel de especie (Sun *et al.*, 2012; Kidd *et al.*, 2016). En dichas pruebas, desarrolladas “*in-house*”, se pueden usar blancos como el ITS del ADNr, *TUB1*, *BT2*, *ACT1*, *Cdc42*, *Lac*, *HmgA*, *EF1*, ya mencionados anteriormente (de Hoog *et al.*, 2007; Najafzadeh *et al.*, 2009; Sun *et al.*, 2012).

12. TRATAMIENTO

La cromoblastomicosis es una enfermedad de difícil tratamiento, con tasas de éxito que van del 15 al 80 %, dependiendo de la fuente que se consulte, y una tasa alta de relapsos, en especial en pacientes con lesiones crónicas y extensivas (Bonifaz *et al.*, 2004; Brito & Bittencourt, 2018). El tratamiento depende del agente etiológico, la extensión, tamaño y ubicación de las lesiones, así como la presencia o ausencia de complicaciones (Queiroz-Telles & Santos, 2013; Brito & Bittencourt, 2018).

Debido a que la cromoblastomicosis no cuenta con marcadores moleculares o inmunológicos, como ya se mencionó anteriormente, el seguimiento, el cual se recomienda que sea trimestral, y el alta al paciente deben de darse usando criterios clínicos, micológicos e histológicos (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a).

La cura clínica se da cuando se presente una resolución completa de las lesiones, siendo reemplazadas por cicatrices. Por su parte al tener exámenes directos y cultivos negativos, se dice que se alcanza la cura micológica. Y la cura histológica se alcanza al observar fibrosis cicatricial, ausencia de infiltrado

granulomatoso, abscesos y talos fumagoides (Queiroz-Telles & Santos, 2013; Brito & Bittencourt, 2018).

Al no existir un tratamiento de elección para la enfermedad, se han usado una amplia variedad de técnicas y esquemas terapéuticos como criocirugía, termoterapia, terapia laser, terapia fotodinámica, agentes antifúngicos, entre otros en monoterapia o combinados (Queiroz-Telles *et al.*, 2017a; Brito & Bittencourt, 2018).

La cirugía convencional, sola o en conjunto con itraconazol o terbinafina, se recomienda en lesiones pequeñas y bien delimitadas (Queiroz-Telles & Santos, 2013; Brito & Bittencourt, 2018).

La criocirugía consiste en el uso de nitrógeno líquido con el cual se congela el tejido y a la vez se estimula la inflamación y la necrosis. Se recomienda para pacientes con lesiones pequeñas, ya que dichas lesiones se pueden tratar en una sola sesión. En lesiones más extensas son necesarias varias sesiones, que pueden durar meses, por lo que se requiere perseverancia por parte del paciente y el médico (Castro *et al.*, 2003). También es necesario tomar en cuenta que no se recomienda su uso en cara, dedos y áreas cercanas a las articulaciones, además se recomienda su uso en combinación con antifúngicos (Queiroz-Telles & Santos, 2013).

En la fototerapia se usa un tinte, que se llama fotosensibilizador, el cual se excita, mediante longitudes de onda, y entra en reacción con el oxígeno del ambiente y genera especies reactivas de oxígeno (Dai *et al.*, 2012). En el caso específico de la cromoblastomicosis, el fotosensibilizador que ha demostrado mejores resultados es el ácido 5-aminolevulinico. Esta terapia ha demostrado buenos resultados tratando casos refractarios en combinación a itraconazol, por lo que se recomienda su consideración para este tipo de casos (Lyon *et al.*, 2011; Hu *et al.*, 2019).

La termoterapia consiste en producir calor de forma controlada y alcanzar temperaturas de (42-45) °C, lo cual inhibe el crecimiento fúngico, este tratamiento debe de llevarse a cabo por varios meses. Así mismo, esta terapia promueve la vasodilatación y difusión de agentes antifúngicos en los tejidos. Una de las pocas desventajas que presenta es la posibilidad de generar quemaduras, si la temperatura no se controla de la manera adecuada (Kinbara *et al.*, 1982; Tagami *et al.*, 1984). También se han descrito casos de cromoblastomicosis que resuelven tras ser tratados con láser de CO₂, esta terapia remueve o vaporiza tejido anormal de manera rápida y efectiva. De manera similar a las otras terapias ya mencionadas anteriormente, se ha utilizado en conjunto con otras terapias (Tsianakas *et al.*, 2008; Lan *et al.*, 20120).

Otras opciones como la electro desecación y el legrado no se recomiendan, ya que pueden llevar a la propagación linfática de la enfermedad (Brito & Bittencourt, 2018). Mientras que la cirugía de Mohs y la iontoforesis ya no son utilizadas (Quiroz-Telles *et al.*, 2017a).

Como ya se mencionó, el itraconazol y la terbinafina suelen ser los antifúngicos de elección para tratar la cromoblastomicosis, ya que son los que demuestran mejores resultados (Quiroz-Telles *et al.*, 2017a; Brito & Bittencourt, 2018). El itraconazol se usa a dosis de (200-400) mg/día, con duración variada entre (6-12) meses, dependiendo de cómo se comporte la lesión. En algunos casos es hasta que se observe mejoría en la misma, y esta pueda ser removida utilizando otro tipo de terapia, o hasta que se observen los criterios de cura (Queiroz-Telles *et al.*, 1992; Bonifaz *et al.*, 2001; Queiroz-Telles *et al.*, 2013).

Por su parte, la terbinafina se utiliza en dosis de 250 a 500 mg/día, de igual manera la duración del tratamiento varía entre cada paciente. La ventaja que presenta la terbinafina sobre el itraconazol, es que el primero presenta menos interacciones con otras drogas que el segundo (Esterre *et al.*, 1996; Bonifaz *et al.*, 2005).

Cabe mencionar que ambos antifúngicos han sido utilizados en conjunto, esto en un estudio realizado por Gupta *et al.* con cuatro pacientes con casos crónicos y mala respuesta a azoles, terbinafina, crioterapia y termoterapia, los cuales mejoraron considerablemente tras el tratamiento combinado con itraconazol y terbinafina (Gupta *et al.*, 2002).

Otro agente antifúngico que se ha utilizado para tratar casos refractarios de cromoblastomycosis es el posaconazol, el cual se utilizó en seis pacientes con cromoblastomycosis refractario, notándose una mejoría clínica en cinco de ellos, siendo bien tolerado por todos los pacientes (Negróni *et al.*, 2005). También se han descritos casos de pacientes que mejoran tras ser tratados con voriconazol (Criado *et al.*, 2010; Lima *et al.*, 2016).

Cabe mencionar que se han realizado pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos a aislamientos clínicos de *F. pedrosoi*, *F. monophora*, *F. nubica* y *C. carrionii*. En los cuales los antifúngicos con las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) más bajas fueron itraconazol, posaconazol, isavuconazol, voriconazol y terbinafina, mientras que drogas como anfotericina B, fluconazol, flucitosina, caspofungina y anidulafungina presentan CMIs más elevadas (Vitale *et al.*, 2009; Najafzadeh *et al.*, 2010b).

Es importante mencionar que, a pesar del comportamiento de las pruebas de susceptibilidad, estos resultados no son del todo confiables. Principalmente por el hecho de que en dichas pruebas se utilizan conidias, no talos fumagoides, los cuales se pueden comportar de manera muy diferente a las primeras (Vitale *et al.*, 2009).

También se han utilizado moléculas adyuvantes, como el glucán y el imiquimod (Quiroz-Telles *et al.*, 2017a; Brito & Bittencourt, 2018). El primero consiste en una formulación inyectable de $\beta 1 \rightarrow 3$ poliglicósido, el cual se usó en conjunto con itraconazol en un caso refractario de cromoblastomycosis, mejorando

la respuesta celular, aumentando los niveles de IFN- γ y disminuyendo los niveles de IL-10, concluyendo en la resolución del cuadro (Azevedo *et al.*, 2008).

Por su parte el imiquimod es un potente inmunorregulador sintético que aumenta la producción de citoquinas a nivel local. Se ha usado en casos de cromoblastomycosis que no responden al tratamiento convencional, mostrando resultados positivos (de Souza *et al.*, 2014; Belda *et al.*, 2020a). Otro adyuvante que se ha utilizado es la acitretina, en conjunto al itraconazol y el imiquimod, debido a su capacidad inhibir el crecimiento celular excesivo y queratinización, disminuyendo el tiempo de la terapia antifúngica (Belda *et al.*, 2020b; Botello-Mojica *et al.*, 2021).

13. MODELOS DE INFECCIÓN

Con el fin de comprender mejor a la cromoblastomycosis se han utilizado distintos modelos de infección en animales, tan variados como el invertebrado *Galleria mellonella*, pasando por los ratones, sapos, e incluso el propio ser humano (Trejos, 1953; Trejos, 1954b; Silva & Fazioli, 1985; Huang *et al.*, 2018).

El primero en realizar estudios en animales fue Medlar en 1915, cuando inoculó ratas, ratones y conejillos de indias con *P. verrucosa*. Desarrollándose lesiones progresivas en ratas y ratones, en los cuales se detectó la presencia de talos fumagoides, mientras que en conejillos de indias no se desarrollaron lesiones progresivas (Medlar, 1915).

Al saber que los agentes etiológicos de la cromoblastomycosis son capaces de generar la enfermedad en ratones estos han sido usados para estudiar los factores de virulencia y respuesta inmunológica, como se ha explicado anteriormente, haciendo uso de distintos tipos de ratones como BALB/c, C57BL/6, Nude y SCID (de Sousa *et al.*, 2006; Hayakawa *et al.*, 2006; Machado *et al.*, 2010; Jiang *et al.*, 2018; Ogawa *et al.*, 2019).

También se ha realizado estudios en cabras, inoculándolas con *C. carrionii* vía subcutánea. En estos animales se observó la presencia de hifas y talos

fumagoides, hasta los 60 días post-inoculación, así como cultivos positivos. No obstante, estos animales no desarrollan lesiones macroscópicas similares a las observadas en el ser humano, a pesar de que en los estudios histopatológicos muestran una reacción intradérmica parecida. Se sospecha que la respuesta celular local juega un papel importante en evitar la invasión a tejidos circundantes (Martínez *et al.*, 2005).

Otro modelo animal que se ha usado es el *B. marinus*, o sapo, en 1953 por Trejos-Willis. El cual, tras estudios previos en ranas, decide inocular a sapos con *F. pedrosoi*. Los cuales desarrollaron nódulos subcutáneos y cutáneos; en estos últimos se demuestra la presencia del talo fumagoide. Lo anterior es importante, ya que se demostró que la temperatura no cumple un papel determinante en la producción del talo fumagoide en los agentes etiológicos de la cromoblastomycosis (Trejos, 1953), a diferencia de lo que se observa en los hongos dimórficos clásicos.

Otro modelo que llama la atención es el del invertebrado *G. mellonella*, el cual ha sido utilizado como modelo con otros hongos. A este invertebrado se le ha inoculado con *C. carrionii*, *E. jeanselmei*, *F. monophora*, *F. nubica* y *F. pedrosoi*, encontrándose que a mayor inóculo mayor mortalidad de las larvas y que de los cinco hongos, *C. carrionni* fue el más virulento. También se demostró la presencia de talos fumagoides en *G. mellonella* (Figura 13) (Huang *et al.*, 2018).

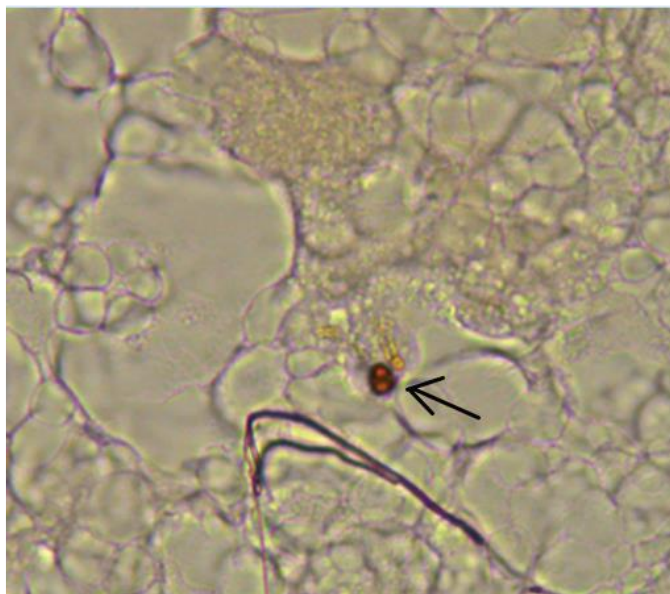


Figura 13. Talo fumagoide de *F. monophora* en tejido de *G. mellonella* (Imagen tomada de Huang *et al.*, 2018).

Cabe destacar la experiencia descrita por Trejos-Willis, quien se autoinoculó en el antebrazo izquierdo con hifas y esporas de *F. pedrosoi*, con el fin de desarrollar la enfermedad. A los diez días de la inoculación se desarrolló una pequeña pápula de 3x2 mm, de coloración rosada, que se percibía al tacto. Con el paso de los días la pápula aumenta de tamaño y elevación, habiendo presencia de pus, costra y descamación. A los 168 días, se resuelve realizar una extirpación completa de la lesión, la cual para esa fecha ya medía (13 x 11) mm.

Es importante mencionar, que la lesión de Trejos-Willis, se desarrolló más rápido que las lesiones producidas en una infección natural, esta diferencia puede deberse a la cantidad de inóculo, ya que en la infección natural va a ser menor. Lo anterior se refuerza al comparar la lesión de Trejos-Willis con otros modelos humanos, que utilizan un inóculo mayor y desarrollan lesiones mayores en tiempos similares (Trejos A, 1954b).

14. CONCLUSIÓN

La cromoblastomicosis es una enfermedad tropical desatendida, es de desarrollo lento, que presenta varios aspectos clínicos, caracterizándose por la presencia del talo fumagoide.

La lista de agentes etiológicos es amplia, sin embargo, la mayoría de los casos se deben por *F. pedrosoi* y *C. carrionii*. Para poder identificar al aislamiento es necesario conocer el aspecto microscópico del mismo, en ciertos casos se debe utilizar la biología molecular para una correcta identificación.

Recalcar la importancia de un buen examen directo para el diagnóstico de cromoblastomicosis, pues se debe de observar el talo fumagoide. De lo contrario se podría confundir esta enfermedad con una feohifomicosis.

La cromoblastomicosis se extiende por todo el trópico, principalmente en el continente americano, donde Brasil y México son los países con más casos reportados. La mayoría de los casos se reportan en miembros inferiores.

El principal factor de virulencia de estos hongos es el mismo talo fumagoide, esta estructura es capaz de resistir temperatura, acidez, desnutrición y rayos UV, además se relaciona con la formación del granuloma y la cronicidad de la enfermedad. *F. monophora* y *F. pugnacius* presentan neurotropismo, aún no se sabe a qué se debe este comportamiento.

El sistema inmune del huésped juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, ya que dependiendo del tipo de respuesta inmune que se presente, se puede favorecer la resolución o cronicidad de la cromoblastomicosis.

La complicación más severa de la enfermedad es el desarrollo de CCE, que se presenta en lesiones crónicas, con bastante tiempo de evolución, severas y con cicatrices fibrosas. Aún no se tiene claro el mecanismo por el cual ocurre la transformación de cromoblastomicosis a CCE.

Se han utilizado distintos modelos animales que han ayudado a comprender mejor esta enfermedad.

El tratamiento contra cromoblastomycosis es complicado, cuenta con una baja tasa de éxito y el relapso es frecuente. No existe un tratamiento estándar, sino que el tratamiento depende del tamaño y ubicación de la lesión. Es necesario investigar nuevas opciones terapéuticas que puedan ayudar a combatir esta enfermedad.

En el área de Centroamérica y Panamá se cuenta con un número limitado de publicaciones sobre cromoblastomycosis, por lo que no se tiene claro la situación de esta enfermedad en el área.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Abid HN, Walter PA, Litchfield H. 1987. Chromomycosis in a horse. *J Am Vet Med Assoc*, 191(6), 711-712.
2. Abliz P, Fukushima K, Takizawa K, Nishimura K. 2004. Identification of pathogenic dematiaceous fungi and related taxa based on large subunit ribosomal DNA D1/D2 domain sequence analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 40(1), 41-49.
3. Agarwal R, Singh G, Ghosh A, Verma KK, Pandey M, Xess I. 2017. Chromoblastomycosis in India: Review of 169 cases. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(8), e0005534.
4. Ajello L. 1981. The Gamut of Human Infections Caused by Dematiaceous Fungi. *Jpn J Med Mycol*, 22, 1–5.
5. Alvarez-Montiel I, Bonifaz A. 2014. Cromoblastomicosis en placa superficial. Manifestación de una variante poco habitual. *Dermatol Rev Mex*, 58, 529-533.
6. Alviano CS, Farbiarz SR, de Souza W, Angluster J, Travassos LR. 1991. Characterization of *Fonsecaea pedrosoi* melanin. *J Gen Microbiol*, 137(4), 837–844.
7. Alviano CS, Farbiarz SR, Travassos LR, Angluster J, de Souza W. 1992. Effect of environmental factors on *Fonsecaea pedrosoi* morphogenesis with emphasis on sclerotic cells induced by propranolol. *Mycopathologia*, 119(1), 17–23.
8. Alviano CS, Travassos LR, Schauer R. 1999. Sialic acids in fungi: a mini-review. *Glycoconj J*, 16(9), 545–554.
9. Alviano DS, Franzen AJ, Travassos LR, Holandino C, Rozantal S, Ejzenberg R, Alviano CS, Rodrigues ML. 2004a Melanin from *Fonsecaea pedrosoi* induces production of human antifungal antibodies and enhances the antimicrobial efficacy of phagocytes. *Infect Immun*, 72(1), 229–237.
10. Alviano DS, Kneipp LF, Lopes AH, Travassos LR, Meyer-Fernandes JR, Rodrigues ML, Alviano CS. 2003. Differentiation of *Fonsecaea pedrosoi* mycelial forms into sclerotic cells is induced by platelet-activating factor. *Res Microbiol*, 154(10), 689–695.
11. Alviano DS, Rodrigues ML, Almeida CA, Santos AL, Couceiro JN, Soares RM, Travassos LR, Alviano CS. 2004b. Differential expression of sialylglycoconjugates and sialidase activity in distinct morphological stages of *Fonsecaea pedrosoi*. *Arch Microbiol*, 181(4), 278–286.
12. Arenas R. 2014. *Micología Médica Ilustrada*. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana.
13. Banks IS, Palmieri JR, Lanoie L, Connor DH, Meyers WM. 1985. Chromomycosis in Zaire. *Int J Dermatol*, 24(5), 302-307.
14. Bansal AS, Prabhakar P. 1989. Chromomycosis: a twenty-year analysis of histologically confirmed cases in Jamaica. *Trop Geogr Med*, 41(3), 222-226.
15. Barreto-Bergter E, Pinto MR, Rodrigues ML. 2004. Structure and biological functions of fungal cerebrosides. *An Acad Bras Cienc*, 76(1), 67–84.
16. Belda W Jr, Criado PR, Passero LFD. 2020. Successful treatment of chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* using imiquimod. *J Dermatol*, 47(4), 409-412.
17. Bensch K, Braun U, Groenewald JZ, Crous PW. 2012. The genus *Cladosporium*. *Stud Mycol*, 72(1), 1-401.

18. Bocca AL, Brito PP, Figueiredo F, Tosta CE. 2006. Inhibition of nitric oxide production by macrophages in chromoblastomycosis: a role for *Fonsecaea pedrosoi* melanin. *Mycopathologia*, 161(4), 195-203.
19. Bonifaz A. 2012. *Micología Médica Básica*. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana.
20. Bonifaz A, Paredes-Solís V, Saúl A. 2004. Treating chromoblastomycosis with systemic antifungals. *Expert Opin Pharmacother*, 5(2), 247-254.
21. Bonifaz A, Saúl A, Paredes-Solis V, Araiza J, Fierro-Arias L. 2005. Treatment of chromoblastomycosis with terbinafine: experience with four cases. *J Dermatolog Treat*, 16(1), 47-51.
22. Botello-Mojica HM, Vanden L, Jaramillo-Ayerbe F, Marulanda-Galvis MA. 2021. Cromomicosis, una enfermedad tropical olvidada: revisión de tema a propósito de un caso clínico. *Rev Asoc Colomb Dermatol*, 29(1), 45-55.
23. Brito AC, Bittencourt MJS. 2018. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *An Bras Dermatol*, 93(4), 495-506.
24. Brown GD. 2005. Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor. *Nat Rev Immunol*, 6(1), 33-43.
25. Bube A, Burkhardt E, Weiss R. 1992. Spontaneous chromomycosis in the marine toad (*Bufo marinus*). *J Comp Pathol*, 106(1), 73-77.
26. Burstein Z. 2004. Cromomicosis: Clínica y tratamiento; situación epidemiológica en Latinoamérica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 21(3), 167-175.
27. Cajina A. 2018. Estudio observacional descriptivo retrospectivo de epidemiología en pacientes con diagnóstico de cromoblastomycosis atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital San Juan de Dios, durante enero 2010 a Julio de 2017. Tesis de posgrado para optar por el grado y título de Especialista en Dermatología. Universidad de Costa Rica.
28. Camara-Lemarroy CR, Soto-Garcia AJ, Preciado-Yepez CI, Moreno-Hoyos F, Hernandez-Rodriguez PA, Galarza-Delgado DA. 2013. Case of chromoblastomycosis with pulmonary involvement. *J Dermatol*, 40(9), 746-748.
29. Campolina SS, Caligiorne RB, Rezende-Silva S, Hahn RC, De Hoog GS. 2009. A skin infection mimicking chromoblastomycosis by a Capnodialean fungus. *Med Mycol*, 47(1), 81-85.
30. Caplan RM. 1968. Epidermoid Carcinoma Arising in Extensive Chromoblastomycosis. *Arch Derm*, 97(1), 38-41.
31. Carrion AL. 1935. Chromoblastomycosis. Preliminary report on a new clinical type of the disease caused by *Hormodendrum compactum*, nov sp. *Puerto Rico J. Public Health Trop Medicine*, 10, 543-545.
32. Carrion AL. 1950a. Yeastlike dematiaceous fungi infecting the human skin; special reference to so-called *Hormiscium dermatitidis*. *Arch Derm Syphilol*, 61(6), 996-1009.
33. Carrion AL. 1950b. Chromoblastomycosis. *Ann N Y Acad Sci*, 50(10), 1255-1282.
34. Castro LG, Pimentel ER, Lacaz CS. 2003. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: 15 years' experience. *Int J Dermatol*, 42(5), 408-412.

35. Castro RM, Castro LG. 1987. On the priority of description of chromomycosis. *Mycosen*, 30(9), 397-403.
36. Chen Z, Martinez DA, Gujja S, Sykes SM, Zeng Q, Szaniszlo PJ, Wang, Cuomo CA. 2014. Comparative genomic and transcriptomic analysis of *Wangiella dermatitidis*, a major cause of phaeohyphomycosis and a model black yeast human pathogen. *G3 (Bethesda)*, 4(4), 561–578.
37. Chowdhary A, Guarro J, Randhawa HS, Gené J, Cano J, Jain RK, Kumar S, Khanna G. 2008. A rare case of chromoblastomycosis in a renal transplant recipient caused by a non-sporulating species of *Rhytidhysterion*. *Med Mycol*, 46(2), 163-166.
38. Collopy-Junior I, Kneipp LF, da Silva FC, Rodrigues ML, Alviano CS, Meyer-Fernandes JR. 2006. Characterization of an ecto-ATPase activity in *Fonsecaea pedrosoi*. *Arch Microbiol*, 185(5), 355–362.
39. Corbellini VA, Scroferneker ML, Carissimi M, Santolin LD. 2006. Delayed-type hypersensitivity response to crude and fractionated antigens from *Fonsecaea pedrosoi* CMMI 1 grown in different culture media. *Mycopathologia*, 162(1), 51-55.
40. Corrales-Padilla H. 1970. Cromomicosis *Rev Med Hondur*, 38, 48-54.
41. Criado PR, Careta MF, Valente NY, Martins JE, Rivitti EA, Spina R, Belda W Jr. 2011. Extensive long-standing chromomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*: three cases with relevant improvement under voriconazole therapy. *J Dermatolog Treat*, 22(3), 167-174.
42. Cueva JA. 1956. Cromoblastomycosis en Honduras. *Rev Med Hondur*, 112-117.
43. Cunha MM, Franzen AJ, Alviano DS, Zanardi E, Alviano CS, de Souza W, Rozantal S. 2005. Inhibition of melanin synthesis pathway by tricyclazole increases susceptibility of *Fonsecaea pedrosoi* against mouse macrophages. *Microsc Res Tech*, 68(6), 377–384.
44. Cunha MM, Franzen AJ, Seabra SH, Herbst MH, Vugman NV, Borba LP, de Souza W, Rozantal S. 2010. Melanin in *Fonsecaea pedrosoi*: a trap for oxidative radicals. *BMC Microbiol*, 10:80.
45. d'Avila SC, Pagliari C, Duarte MI. 2003. The cell-mediated immune reaction in the cutaneous lesion of chromoblastomycosis and their correlation with different clinical forms of the disease. *Mycopathologia*, 156(2), 51-60.
46. da Conceicao DD, Padilla MC, Santa JN. 2004. Cromomicosis esporotricóide. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*, 13(1), 21-24.
47. da Silva JP, da Silva MB, Campelo SR, Salgado UI, Picanco JA, Esterre P, Rozantal S, Guedes C. 2010. TGF-beta plasma levels in chromoblastomycosis patients during itraconazole treatment. *Cytokine*, 51(2), 202-206.
48. da Silva JP, da Silva MB, Salgado UI, Diniz JA, Rozental S, Salgado CG. 2007. Phagocytosis of *Fonsecaea pedrosoi* conidia, but not sclerotic cells caused by Langerhans cells, inhibits CD40 and B7-2 expression. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 50(1), 104-111.

49. da Silva MB, da Silva JP, Sirleide Pereira Yamano S, Salgado UI, Diniz JA, Salgado CG. 2008. Development of natural culture media for rapid induction of *Fonsecaea pedrosoi* sclerotic cells in vitro. *J Clin Microbiol*, 46(11), 3839–3841.
50. Dai T, Fuchs BB, Coleman JJ, Prates RA, Astrakas C, St Denis TG, Ribeiro MS, Mylonakis E, Hamblin MR, Tegos GP. 2012. Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform. *Front Microbiol*, 10(3), 120.
51. de Azevedo CD, Bruña-Romero O, Marques SG, do Nascimento FRF, Pinto MC, Silva LA, Bouillet LEM, de Azevedo FS, de Resende MA. 2014. Association of IgG immunoglobulin and subclasses level with the severity of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi* and therapeutic response to itraconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33(10), 1791-1797.
52. de Azevedo CM, Moura AA, Garcia S, Bruña-Romero O, Silva GF, Silva C, Fernandes FR, de Rescende MA. 2013. Detection of Delayed Hypersensitivity to *Fonsecaea pedrosoi* Metabolic Antigen (Chromomycin) in Healthy People in an Endemic Area. *Jour of Life Scien*, 7(3), 267-275.
53. de Azevedo CM, Gomes RR, Vicente VA, Santos DW, Marques SG, do Nascimento MM, Andrade CE, Silva RR, Queiroz-Telles F, de Hoog GS. 2015a. *Fonsecaea pugnacius*, a Novel Agent of Disseminated Chromoblastomycosis. *J Clin Microbiol*, 53(8), 2674-2685.
54. de Azevedo Cde M, Marques SG, Resende MA, Gonçalves AG, Santos DV, da Silva RR, de Sousa Mda G, de Almeida SR. 2008. The use of glucan as immunostimulant in the treatment of a severe case of chromoblastomycosis. *Mycoses*, 51(4), 341-344.
55. de Azevedo CM, Marques SG, Santos DW, Silva RR, Silva NF, Santos DA, Resende-Stoianoff MA. 2015b. Squamous cell carcinoma derived from chronic chromoblastomycosis in Brazil. *Clin Infect Dis*, 60(10), 1500-1504.
56. de Castro RJA, Siqueira IM, Jerônimo MS, Moreschi AM, de Holanda PH, Magalhaes KG, Chaves L, Machado SA, Bürgel PH, Tavares AH, Bocca AL. 2017. The Major Chromoblastomycosis Etiologic Agent *Fonsecaea pedrosoi* Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Immunol*, 8, 1572.
57. de Hoog GS, Attili-Angelis D, Vicente VA, Van Den Ende AH, Queiroz-Telles F. 2004. Molecular ecology and pathogenic potential of *Fonsecaea* species. *Med Mycol*, 42(5), 405–416.
58. de Hoog GS, Nishikaku AS, Fernandez-Zeppenfeldt G, Padin-Gonzalez C, Burger E, Badali H, Richard-Yegres N, van den Ende AHG. 2007. Molecular analysis and pathogenicity of the *Cladophialophora carrionii* complex, with the description of a novel species. *Stud Mycol*, 58, 219-234.
59. de Hoog GS. 1993. Evolution of black yeasts: possible adaptation to the human host. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 63(2), 105-109.
60. de Sousa Mda G, Belda W Jr, Spina R, Lota PR, Valente NS, Brown GD, Criado PR, Benard G. Topical application of imiquimod as a treatment for chromoblastomycosis. *Clin Infect Dis*. 2014 Jun;58(12):1734-7. Dennehy KM, Ferwerda G, Faro-Trindade I, Pyz E, Willment JA, Taylor PR, Kerrigan A, Tsoni SV, Gordon S,

- Meyer-Wentrup F, Adema GJ, Kullbert BJ, Schweighoffer E, Tybulewicz V, Mora-Montes HM, Gow NAR, Williams DL, Netea MG, Brown GD. 2008. Syk kinase is required for collaborative cytokine production induced through Dectin-1 and Toll-like receptors. *Eur J Immunol*, 38(2), 500-506.
61. Deng S, van den Ende AH, Ram AF, Arentshorst M, Gräser Y, Hu H, de Hoog GS. 2008. Evolution of CDC42, a putative virulence factor triggering meristematic growth in black yeasts. *Stud Mycol*, 61, 121–129.
62. Dong B, Li D, Li R, Chen SC, Liu W, Liu W, Chen L, Chen Y, Zhang X, Tong Z, Xia Y, Xia P, Wang Y, Duan Y. 2014. A chitin-like component on sclerotic cells of *Fonsecaea pedrosoi* inhibits Dectin-1-mediated murine Th17 development by masking β -glucans. *PLoS One*, 9(12), e114113.
63. Dong B, Tong Z, Li R, Chen SC, Liu W, Liu W, Chen Y, Zhang X, Duan Y, Li D, Chen L. 2018. Transformation of *Fonsecaea pedrosoi* into sclerotic cells links to the refractoriness of experimental chromoblastomycosis in BALB/c mice via a mechanism involving a chitin-induced impairment of IFN- γ production. *PLoS Negl Trop Dis*, 12(2), e0006237.
64. dos Santos A, Minelli L. 2006. Melanoma in a long-standing lesion of chromoblastomycosis. *Int J Dermatol*, 45(11), 1331-1333.
65. Doymaz MZ, Seyithanoglu MF, Hakyemez İ, Gultepe BS, Cevik S, Aslan T. 2015. A case of cerebral phaeohyphomycosis caused by *Fonsecaea monophora*, a neurotropic dematiaceous fungus, and a review of the literature. *Mycoses*, 58(3), 187–192.
66. Dzionek A, Sohma Y, Nagafune J, Cella M, Colonna M, Facchetti F, Günther G, Johnston I, Lanzavecchia A, Nagasaka T, Okada T, Vermi W, Winkels G, Yamamoto T, Zysk M, Yamaguchi Y, Schimtz J. 2001. BDCA-2, a novel plasmacytoid dendritic cell-specific type II C-type lectin, mediates antigen capture and is a potent inhibitor of interferon alpha/beta induction. *J Exp Med*, 194(12), 1823-1834.
67. Esterre P, Andriantsimahavandy A, Ramarcel ER, Pecarrere JL. 1996. Forty years of chromoblastomycosis in Madagascar: a review. *Am J Trop Med Hyg*, 55(1), 45-47.
68. Esterre P, Inzan CK, Ramarcel ER, Andriantsimahavandy A, Ratsioharana M, Pecarrere JL, Roig P. 1996. Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. *Br J Dermatol*, 46, 33-36.
69. Esterre P, Jahevitra M, Andriantsimahavandy A. 2000. Humoral immune response in chromoblastomycosis during and after therapy. *Clin Diagn Lab Immunol*, 7(3), 497-500.
70. Esterre P, Peyrol S, Sainte-Marie D, Pradinaud R, Grimaud JA. 1993. Granulomatous reaction and tissue remodelling in the cutaneous lesion of chromomycosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 422(4), 285–291.
71. Esterre P, Queiroz-Telles F. 2006. Management of chromoblastomycosis: novel perspectives. *Curr Opin Infect Dis*, 19(2), 148–152.
72. Esterre P, Risteli L, Ricard-Blum S. 1998. Immunohistochemical study of type I collagen turn-over and of matrix metalloproteinases in chromoblastomycosis before and after treatment by terbinafine. *Pathol Res Pract*, 194(12), 847-853.

73. Farbiarz SR, de Carvalho TU, Alviano C, de Souza W. 1990. Fine structure and cytochemistry of the interaction between *Fonsecaea pedrosoi* and mouse resident macrophages. *J Med Vet Mycol*, 28(5), 373–383.
74. Farbiarz SR, de Carvalho TU, Alviano C, de Souza W. 1992. Inhibitory effect of melanin on the interaction of *Fonsecaea pedrosoi* with mammalian cells in vitro. *J Med Vet Mycol*, 30(4), 265–273.
75. Feng B, Wang X, Hauser M, Kaufmann S, Jentsch S, Haase G, Becker JM, Szaniszlo PJ. 2001. Molecular cloning and characterization of WdPKS1, a gene involved in dihydroxynaphthalene melanin biosynthesis and virulence in *Wangiella (Exophiala) dermatitidis*. *Infect Immun*, 69(3), 1781–1794.
76. Fernández T, Acosta Y, Almeida R. 2016. Cromoblastomycosis en el Ecuador. *Rev Med FCM-UCSG*, 19(4), 246-251.
77. Flores SL, Ferrá TM, Guitiérrez DF, Coox YG. 2018. Cromomicosis: presentación de un caso. *Rev Arch Med Camagüey*, 22(2), 224-230.
78. Franzen AJ, de Souza W, Farina M, Alviano CS, Rozental S. 1999. Morphometric and densitometric study of the biogenesis of electron-dense granules in *Fonsecaea pedrosoi*. *FEMS Microbiol Lett*, 173(2), 395–402.
79. Franzen AJ, Cunha MM, Miranda K, Hentschel J, Plattner H, da Silva MB, Salgado CG, de Souza W, Rozental S. 2008. Ultrastructural characterization of melanosomes of the human pathogenic fungus *Fonsecaea pedrosoi*. *J Struct Biol*, 162(1), 75–84.
80. Fukushiro R. 1983. Chromomycosis in Japan. *Int J Dermatol*, 22(4), 221-229.
81. Garcia S, Pedroso CM, Aparecida M, Moura AA, Mendes AJ, Lopes Costa JM. 2008. Detection of delayed hypersensitivity to *Fonsecaea pedrosoi* metabolic antigen (chromomycin). *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 49(2), 95-101.
82. Garzon LM, Rueda LJ, Celis AM, Cardenas M, Guevara-Suarez M. 2019. *Exophiala psychrophila*: A new agent of chromoblastomycosis. *Med Mycol Case Rep*, 23, 31-33.
83. Gazendam RP, van de Geer A, Roos D, van den Berg TK, Kuijpers TW. 2016. How neutrophils kill fungi. *Immunol Rev*, 273(1), 299-311.
84. Gezuele E, Mackinnon JE, Conti-Díaz IA. 1972. The frequent isolation of *Phialophora verrucosa* and *Phialophora pedrosoi* from natural sources. *Sabouraudia*, 10(3), 266-273.
85. Ghannoum MA. 2000. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*, 13(1), 122–143.
86. Gimenes VM, Criado PR, Martins JE, Almeida SR. 2006. Cellular immune response of patients with chromoblastomycosis undergoing antifungal therapy. *Mycopathologia*, 162(2), 97-101.
87. Gimenes VM, Souza MG, Ferreira KS, Marques SG, Guedes A, de Castro DV, Pedro CM, Almeida SR. 2005. Cytokines and lymphocyte proliferation in patients with different clinical forms of chromoblastomycosis. *Microbes Infect*, 7(4), 708-713.

88. Glass NL, Donaldson GC. 1995. Development of primer sets designed for use with the PCR to amplify conserved genes from filamentous ascomycetes. *Appl Environ Microbiol*, 61(4), 1323-30.
89. Gómez BL, Nosanchuk JD. 2003. Melanin and fungi. *Curr Opin Infect Dis*, 16(2), 91–96.
90. González GM, Rojas OC, González JG, Kang Y, de Hoog GS. 2013. Chromoblastomycosis caused by *Rhinocladiella aquaspersa*. *Med Mycol Case Rep*, 2, 148-151.
91. Goyal S, Castrillón-Betancur JC, Klaile E, Slevogt H. 2018. The Interaction of Human Pathogenic Fungi With C-Type Lectin Receptors. *Front Immunol*, 9, 1261.
92. Granato MQ, Massapust PA, Rozental S, Alviano CS, dos Santos AL, Kneipp LF. 2015. 1,10-phenanthroline inhibits the metallopeptidase secreted by *Phialophora verrucosa* and modulates its growth, morphology and differentiation. *Mycopathologia*, 179(3-4), 231–242.
93. Gross N, Salas I. 2012. *Métodos de Diagnóstico en Micología Médica*. San pedro: Editorial Universidad de Costa Rica.
94. Gugnani HC, Denning DW. 2016. Burden of serious fungal infections in the Dominican Republic. *J Infect Public Health*, 9(1), 7-12.
95. Gupta AK, Taborda PR, Sanzovo AD. 2002. Alternate week and combination itraconazole and terbinafine therapy for chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* in Brazil. *Med Mycol*, 40(5), 529-534.
96. Hakomori S. 2003. Structure, organization, and function of glycosphingolipids in membrane. *Curr Opin Hematol*, 10(1), 16–24.
97. Hayakawa M, Ghosn EE, da Gloria Teixeira de Sousa M, Ferreira KS, Almeida SR. 2006. Phagocytosis, production of nitric oxide and pro-inflammatory cytokines by macrophages in the presence of dematiaceous fungi that cause chromoblastomycosis. *Scand J Immunol*, 64(4), 382-387.
98. Heidrich D, González GM, Pagani DM, Ramírez-Castrillón M, Scroferneker ML. 2017. Chromoblastomycosis caused by *Rhinocladiella similis*: Case report. *Med Mycol Case Rep*, 16, 25-27.
99. Hernández-Hernández F, De Bievre C, Camacho-Arroyo I, Cerbon MA, Dupont B, Lopez-Martinez R. 1995. Sex hormone effects on *Phialophora verrucosa* in vitro and characterization of progesterone receptors. *J Med Vet Mycol*, 33(4), 235-239.
100. Hernández-Hernández F, Vargas-Arzola J, Ríos-Cruz OP, Córdova-Martínez E, Manzano-Gayosso P, Segura-Salvador A. 2018. First case of chromoblastomycosis due to *Phoma insulana*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 36(2), 95-99.
101. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blacwell M, Cannon PF, Eriksson OE, Huhndorf S, James T, Kirk PM, Lücking R, Lumbsch HT, Lutzoni F, Matheny PB, McLaughlin DJ, Powell MJ, Redhead S, Schoch CL, Spatafora JW, Stalpers JA, Vilgalys R, Aime MC, Aptroot A, Bauer R, Begerow D, Benny GL, Castlebury LA, Crous PW, Dai YC, Gams W, Geiser DM, Griffith GW, Gueidan C, Hawksworth DL, Hestmark G, Hosaka K, Humber RA, Hyde KA, Ironside JE, Koljalg U, Kurtzman CP, Larsson K, Lichtwardt R, Longcore J, Miadlikowska J, Miller A, Monaclo

- J, Mozley-Standridge S, Oberwinkler F, Parmasto E, Reeb V, Rogers JD, Roux C, Ryvar den L, Sampaio JP, Schüssler A, Sugiyama J, Thron RG, Tibell L, Untereiner WA, Walker C, Wang Z, Weir A, Weiss M, White MM, Winka K, Yao Y, Zhang N. 2007. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res*, 111(Pt 5), 509-547.
102. Hiruma M, Kawada A, Yoshida M, Kouya M. 1993. Hyperthermic treatment of chromomycosis with disposable chemical pocket warmers. Report of a successfully treated case, with a review of the literature. *Mycopathologia*, 122(2), 107-14.
103. Hu Y, Qi X, Sun H, Lu Y, Hu Y, Chen X, Liu K, Yang Y, Mao Z, Wu Z, Zhou X. 2019. Photodynamic therapy combined with antifungal drugs against chromoblastomycosis and the effect of ALA-PDT on *Fonsecaea* in vitro. *PLoS Negl Trop Dis*, 13(10), e0007849.
104. Huang X, Liu Y, Xi L, Zeng K, Mylonakis E. 2018. *Galleria mellonella* as a model invertebrate host for the study of muriform cells of dematiaceous fungi. *Future Microbiol*, 13, 1021-1028.
105. Iwatsu T, Miyaji M, Taguchi H, Okamoto S. 1982. Evaluation of skin test for chromoblastomycosis using antigens prepared from culture filtrates of *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*, *Wangiella dermatitidis* and *Exophiala jeanselmei*. *Mycopathologia*, 77(1), 59-64.
106. Jacobson ER. 1984. Chromomycosis and fibrosarcoma in a mangrove snake. *J Am Vet Med Assoc*, 185(11), 1428-1430.
107. Jaikel-Viquez D, Lozada-Alvarado S, Uribe-Lorío L. 2020. Molecular Identification of Etiological Agents of Chromoblastomycosis in Costa Rica. *Acta Scientific Microbiology*, 3.5, 45-49.
108. Juopperi T, Karli K, De Voe R, Grindem CB. 2002. Granulomatous dermatitis in a spadefoot toad (*Scaphiopus holbrookii*). *Vet Clin Pathol*, 31(3), 137-139.
109. Kidd S, Halliday C, Alexiou H, Ellis D. 2016. *Descriptions of Medical Fungi*. 3 ed. Adelaide: Newstyle Printing.
110. Kimura TFE, Romera LMD, de Almeida SR. 2020. *Fonsecaea pedrosoi* Conidia Induces Activation of Dendritic Cells and Increases CD11c⁺ Cells in Regional Lymph Nodes During Experimental Chromoblastomycosis. *Mycopathologia*, 185(2), 245-256.
111. Kinbara T, Fukushiro R, Eryu Y. 1982. Chromomycosis--report of two cases successfully treated with local heat therapy. *Mykosen*, 25(12), 689-694.
112. Kirchhoff L, Olsowski M, Rath PM, Steinmann J. 2019. *Exophiala dermatitidis*: Key issues of an opportunistic fungal pathogen. *Virulence*, 10(1), 984-998.
113. Kneipp LF, Magalhães AS, Abi-Chacra EA, Souza LO, Alviano CS, Santos AL, Meyer-Fernandes JR. 2012. Surface phosphatase in *Rhinocladiella aquaspersa*: biochemical properties and its involvement with adhesion. *Med Mycol*, 50(6), 570-578.
114. Kneipp LF, Palmeira VF, Pinheiro AA, Alviano CS, Rozantal S, Travassos LR, Meyer-Fernandes JR. 2003. Phosphatase activity on the cell wall of *Fonsecaea pedrosoi*. *Med Mycol*, 41(6), 469-477.

115. Kneipp LF, Rodrigues ML, Holandino C, Esteves FF, Souto-Padron T, Alviano CS, Travassos LR, Meyer-Fernandes JR. 2004. Ectophosphatase activity in conidial forms of *Fonsecaea pedrosoi* is modulated by exogenous phosphate and influences fungal adhesion to mammalian cells. *Microbiology*, 150(Pt 10), 3355–3362.
116. Kondo Y, Hiruma M, Matsushita A, Matsuba S, Nishimura K, Takamori K. 2007. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Veronaea botryosa* observed as sclerotic cells in tissue. *Int J Dermatol*, 46(6), 625-627.
117. Kondo M, Hiruma M, Nishioka Y, Mayuzumi N, Mochida K, Ikeda S, Ogawa H. 2005. A case of chromomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* and a review of reported cases of dematiaceous fungal infection in Japan. *Mycoses*, 48, 221-225
118. Krzyściak PM, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. 2014. Chromoblastomycosis. *Postepy Dermatol Alergol*, 31(5), 310-321.
119. Lan Y, Lu S, Zhang J. 2020. Retinoid combined with photodynamic therapy against hyperkeratotic chromoblastomycosis: A case report and literature review. *Mycoses*, 64(1), 18-23.
120. Langfelder K, Streibel M, Jahn B, Haase G, Brakhage AA. 2003. Biosynthesis of fungal melanins and their importance for human pathogenic fungi. *Fungal Genet Biol*, 38(2), 143–158.
121. Levang J, Muller P, Marreel A, Nicolas M, Puzenat E, Aubin F, Humbert P. 2008. Chromomycose en Guadeloupe [Chromomycosis in Guadeloupe]. *Ann Dermatol Venereol*, 135(2), 111-115.
122. Li XQ, Guo BL, Cai WY, Zhang JM, Huang HQ, Zhan P, Xi LY, Vicente VA, Stielow B, Sun JF, de Hoog GS. 2016. The role of melanin pathways in extremotolerance and virulence of *Fonsecaea* revealed by de novo assembly transcriptomics using illumina paired-end sequencing. *Stud Mycol*, 83, 1–18.
123. Lima AM, Sacht GL, Paula LZ, Aseka GK, Goetz HS, Gheller MF, Torraca PF. 2016. Response of chromoblastomycosis to voriconazole. *An Bras Dermatol*, 91(5), 679-681.
124. Limongi CL, Alviano CS, de Souza W, Rozental S. 2001. Isolation and partial characterization of an adhesin from *Fonsecaea pedrosoi*. *Med Mycol*, 39(5), 429–437.
125. Limongi CL, de Souza W, Rozental S. 2003. Protein kinase antagonists inhibit invasion of mammalian cells by *Fonsecaea pedrosoi*. *J Med Microbiol*, 52(Pt 3), 201–209.
126. Limongi CL, Rozental S, Alviano CS, de Souza W. 1997. The influence of surface carbohydrates on the interaction of *Fonsecaea pedrosoi* with Chinese hamster ovary glycosylation mutant cells. *Mycopathologia*, 138(3), 127–135.
127. Liu Y, Huang X, Liu H, Xi L, Cooper CR. 2019. Increased virulence of albino mutant of *Fonsecaea monophora* in *Galleria mellonella*. *Med Mycol*, 57(8), 1018–1023.
128. López R, Méndez LJ. 2007. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol*, 25(2), 188-194.

129. Lu S, Lu C, Zhang J, Hu Y, Li X, Xi L. 2012. Chromoblastomycosis in Mainland China: a systematic review on clinical characteristics. *Mycopathologia*, 175(5-6), 489–495.
130. Lyon JP, de Azevedo CM, Moreira LM, de Lima CJ, de Resende MA. 2011. Photodynamic antifungal therapy against chromoblastomycosis. *Mycopathologia*, 172(4), 293-297.
131. Machado AP, Silva MR, Fischman O. 2010. Prolonged infection by *Fonsecaea pedrosoi* after antigenic co-stimulation at different sites in experimental murine chromoblastomycosis. *Virulence*, 1(1), 29-36.
132. Marques SG, Silva Cde M, Saldanha PC, Rezende MA, Vicente VA, Queiroz-Telles F, Lopes JM. 2006. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from the shell of the babassu coconut (*Orbignya phalerata* Martius) in the Amazon region of Maranhão Brazil. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 47(4), 305-311.
133. Martínez D, Hernández R, Alvarado P, Mendoza M. 2013. Las micosis en Venezuela: casuística de los Grupos de Trabajo en Micología (1984-2010). *Rev Iberoam Micol*, 30(1), 39–46.
134. Martínez EC, Rey C, Yegres F, Reyes R. 2005. El caprino: aproximación a un modelo animal en la cromomicosis humana. *Invest Clin*, 46(2), 131-138.
135. Matsumoto T, Matsuda T, McGinnis MR, Ajello L. 1993. Clinical and mycological spectra of *Wangiella dermatitidis* infections. *Mycoses*, 36(5-6), 145–155.
136. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. 2014. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med*, 371(2), 150–160.
137. McGinnis MR. 1983. Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis: new concepts, diagnosis, and mycology. *J Am Acad Dermatol*, 8(1), 1-16.
138. Medlar EM. 1915. A cutaneous Infection caused by a new Fungus, *Phialophora Verrucosa*, with a Study of the Fungus. *J Med Res*, 32(3), 507-522.
139. Mendes-Giannini MJ, Soares CP, da Silva JL, Andreotti PF. 2005. Interaction of pathogenic fungi with host cells: Molecular and cellular approaches. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 45(3), 383–394.
140. Mendoza L, Karuppaiyl SM, Szaniszlo PJ. 1993. Calcium regulates in vitro dimorphism in chromoblastomycotic fungi. *Mycoses*, 36(5-6), 157–164.
141. Mijiti J, Pan B, de Hoog S, Horie Y, Matsuzawa T, Yilifan Y, Liu Y, Abliz P, Pan W, Deng D, Guo Y, Zhang P, Liao W, Deng S. 2017. Severe Chromoblastomycosis-Like Cutaneous Infection Caused by *Chrysosporium keratinophilum*. *Front Microbiol*, 8:83.
142. Minotto R, Bernardi CD, Mallmann LF, Edelweiss MI, Scroferneker ML. 2001. Chromoblastomycosis: a review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Am Acad Dermatol*, 44(4), 585-592.
143. Moncale AG, Ezaguy L, Makarem L, Francesconi F, Valle VA. 2018. Squamous cell carcinoma arising from a chromomycosis lesion caused by *Rhinocladella aquaspersa* with postsurgical recurrence of chromomycosis. *JAAD Case Rep*, 4(9), 915-917.

144. Mora M, Molina B, Moya A. 2010. Cromoblastomicosis por *Cladophialophora carrionii*: primer caso descrito en literatura costarricense. *Rev Med Costa Rica Centroamerica*, 594, 373-376.
145. Mouchet R, Van Nitzen R. 1920. Sur une dermatite verruqueuse des noires de la Rhodesie du Nord. *Ann Soc Belge Med Trop*, 1, 235–239.
146. Muñoz Estrada VF, Valenzuela Paz GA, Rochín Tolosa M. 2011. Cromomycosis: Reporte de un caso con topografía atípica. *Rev Iberoam Micol*, 28(1), 50–52.
147. Najafzadeh MJ, Badali H, Illnait-Zaragozi MT, De Hoog GS, Meis JF. 2010b. In vitro activities of eight antifungal drugs against 55 clinical isolates of *Fonsecaea* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(4), 1636-1638.
148. Najafzadeh MJ, Gueidan C, Badali H, van den Ende AHG, Xi L, de Hoog GS. 2009. Genetic diversity and species delimitation in the opportunistic genus *Fonsecaea*. *Med. Mycol*, 47, 17-25.
149. Najafzadeh MJ, Sun J, Vicente V, van den Ende AHG, de Hoog GS. 2010a. *Fonsecaea nubica* sp. nov, a new agent of human chromoblastomycosis revealed using molecular data. *Med Mycol*, 48, 800-806.
150. Najafzadeh MJ, Sun J, Vicente V, Klaassen C, Bonifaz A, van den Ende AHG, Menken S, de Hoog GS. 2011. Molecular Epidemiology of *Fonsecaea* Species. *Emerg Infect Dis*, 17(3), 464-469.
151. Navarrete MR, Arenas R, Muñoz Estrada VF, Atoche Dieguez CE, Mayorga J, Bonifaz A, Moraila Moya AM, Paredes Solis S, Castillo Solana A. 2014. Cromoblastomicosis en México: revisión de 603 casos en siete décadas. *Dermatología CMQ*, 12, 87-93.
152. Negroni R, Tobón A, Bustamante B, Shikanai-Yasuda MA, Patino H, Restrepo A. 2005. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 47(6), 339-346.
153. Nimrichter L, Barreto-Bergter E, Mendonça-Filho RR, Kneipp LF, Mazzi MT, Salve P, Farias SE, Wait R, Alviano CS, Rodrigues ML. 2004. A monoclonal antibody to glucosylceramide inhibits the growth of *Fonsecaea pedrosoi* and enhances the antifungal action of mouse macrophages. *Microbes Infect*, 6(7), 657–665.
154. Nimrichter L, Cerqueira MD, Leitão EA, Miranda K, Nakayasu ES, Almeida SR, Almeida IC, Alviano CS, Barreto-Bergter E, Rodrigues ML. 2005. Structure, cellular distribution, antigenicity, and biological functions of *Fonsecaea pedrosoi* ceramide monohexosides. *Infect Immun*, 73(12), 7860–7868.
155. Nóbrega YK, Lozano VF, de Araújo TS, de Carvalho DD, Bocca AL. 2010. The cell wall fraction from *Fonsecaea pedrosoi* stimulates production of different profiles of cytokines and nitric oxide by murine peritoneal cells in vitro. *Mycopathologia*, 170(2), 89–98.
156. Nosanchuk JD, Casadevall A. 2003. The contribution of melanin to microbial pathogenesis. *Cell Microbiol*, 5(4), 203–223.

157. Oberto-Perdigón L, Romero H, Pérez-Blanco M, Apitz-Castro R. 2005. Inmunoanálisis enzimático (ELISA) en la evolución terapéutica de la cromoblastomycosis por *Cladophialophora carrionii* en el área endémica del Estado Falcón, Venezuela. *Rev Iberoam Micol*, 22(1), 39-43.
158. Odds FC, Arai T, Disalvo AF, Evans EGV, Hay RJ, Randhawa HS, Rinaldi MG, Walsh TJ. 1992. Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a Sub-Committee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *J Med Vet Mycol*, 30(1), 1-10.
159. Ogawa MM, Alchorne MM, Barbieri A, Castiglioni ML, Penna AP, Tomimori-Yamashita J. 2003. Lymphoscintigraphic analysis in chromoblastomycosis. *Int J Dermatol*, 42(8), 622-625.
160. Ogawa MM, Mariano M, Silva MRR, Simoes SS, Michalany NS, Nishikaku AS, Silvestre AM, Tomimori J. 2019. Study of tissue inflammatory response in different mice strains infected by dematiaceous fungi *Fonsecaea pedrosoi*. *An Bras Dermatol*, 94(1), 29-36.
161. Padhye AA, Hampton AA, Hampton MT, Hutton NW, Prevost-Smith E, Davis MS. 1996. Chromoblastomycosis caused by *Exophiala spinifera*. *Clin Infect Dis*, 22(2), 331-335.
162. Pagliari C, Kanashiro-Galo L, Silva AA, Barboza TC, Criado PR, Duarte MI, de Brito AC, Xavier MB, Unger D, Moraes CM, Simoes JA, Sotto MN. 2014. Plasmacytoid dendritic cells in cutaneous lesions of patients with chromoblastomycosis, lacaziosis, and paracoccidioidomycosis: a comparative analysis. *Med Mycol*, 52(4), 397-402.
163. Palmeira VF, Alviano DS, Braga-Silva LA, Goulart FRV, Granato MQ, Rozenental s, Alviano CS, Santos AL, Kneipp LF. 2017. HIV Aspartic Peptidase Inhibitors Modulate Surface Molecules and Enzyme Activities Involved with Physiopathological Events in *Fonsecaea pedrosoi*. *Front Microbiol*, 8, 918.
164. Palmeira VF, Goulart FRV, Granato MQ, Alviano DS, Alviano CS, Kneipp LF, Santos AL. 2018. *Fonsecaea pedrosoi* Sclerotic Cells: Secretion of Aspartic-Type Peptidase and Susceptibility to Peptidase Inhibitors. *Front Microbiol*, 9, 1383.
165. Palmeira VF, Kneipp LF, Alviano CS, dos Santos AL. 2006a. The major chromoblastomycosis fungal pathogen, *Fonsecaea pedrosoi*, extracellularly releases proteolytic enzymes whose expression is modulated by culture medium composition: implications on the fungal development and cleavage of key's host structures. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 46(1), 21-29.
166. Palmeira VF, Kneipp LF, Alviano CS, dos Santos AL. 2006b. Secretory aspartyl peptidase activity from mycelia of the human fungal pathogen *Fonsecaea pedrosoi*: effect of HIV aspartyl proteolytic inhibitors. *Res Microbiol*, 157(9), 819-826.
167. Palmeira VF, Kneipp LF, Alviano CS, dos Santos AL. 2010. Phospholipase and esterase production by clinical strains of *Fonsecaea pedrosoi* and their interactions with epithelial cells. *Mycopathologia*, 170(1), 31-37.
168. Paolo WF Jr, Dadachova E, Mandal P, Casadevall A, Szaniszló PJ, Nosanchuk JD. 2006. Effects of disrupting the polyketide synthase gene *WdPKS1* in

- Wangiella [Exophiala] dermatitidis* on melanin production and resistance to killing by antifungal compounds, enzymatic degradation, and extremes in temperature. *BMC Microbiol*, 6:55.
169. Peña CE. 1967. Deep mycotic infections in Colombia. A clinicopathologic study of 162 cases. *Am J Clin Pathol*, 47(4), 505-520.
 170. Pérez-Blanco M, Hernández Valles R, García-Humbría L, Yegres F. 2006. Chromoblastomycosis in children and adolescents in the endemic area of the Falcón State, Venezuela. *Med Mycol*, 44(5), 467-471.
 171. Piepenbring M, Cáceres Mendez OA, Espino Espinoza AA, Kirschner R, Schöfer H. 2007. Chromoblastomycosis caused by *Chaetomium funicola*: a case report from Western Panama. *Br J Dermatol*, 157(5), 1025-1029.
 172. Pindycka-Piaszczyńska M, Krzyściak P, Piaszczyński M, Cieslik S, Januszewski K, Izdebska-Straszak G, Jarzab J, de Hoog S, Jagielski T. 2013. Chromoblastomycosis as an endemic disease in temperate Europe: first confirmed case and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33(3), 391-398.
 173. Pinto L, Granja LFZ, Almeida MA, Alviano DS, da Silva MH, Ejzemberg R, Rozantal S, Alviano CS. 2018. Melanin particles isolated from the fungus *Fonsecaea pedrosoi* activates the human complement system. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 113(8), e180120.
 174. Pinto L, Granja LF, Alviano DS, da Silva MH, Alviano CS, Ejzemberg R. 2011. Activation of the human complement system by pigmented and hypopigmented mycelia of the fungus *Fonsecaea pedrosoi*. *Mycoses*, 54(5), e474-e480.
 175. Pires CA, Xavier MB, Quaresma JA, Macedo GM, Sousa BR, Brito AC. 2012. Clinical, epidemiological and mycological report on 65 patients from the Eastern Amazon region with chromoblastomycosis. *An Bras Dermatol*, 87(4), 555-560.
 176. Porrás-López C, Frías-De-León MG, Arenas R, Martínez-Herrera E. 2019. Chromoblastomycosis caused by *Rhinocladiella aquaspersa*: first case report in Guatemala. *An Bras Dermatol*, 94(5), 574-577.
 177. Prenafeta-Boldú FX, Summerbell R, Sybren de Hoog G. 2006. Fungi growing on aromatic hydrocarbons: biotechnology's unexpected encounter with biohazard?. *FEMS Microbiol Rev*, 30(1), 109-130.
 178. Quaresma JA, de Oliveira E, Cardoso de Brito A. 2008. Is TGF-beta important for the evolution of subcutaneous chronic mycoses?. *Med Hypotheses*, 70(6), 1182-1185.
 179. Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DW, Salgado SG, Vicente VA, Bonifaz A, Roilides E, Xi L, Pedrozo CM, Azevedo S, da Silva MB, Pana ZD, Lopes A, Walsh TJ. 2017a. Chromoblastomycosis. *Clin Microbiol Rev*, 30(1), 233-276.
 180. Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. 2009. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol*, 47(1), 3-15.
 181. Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Cáceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. 2017b. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis*, 17(11), e367-e377.

182. Queiroz-Telles, McGinnis MR, Salkin I, Graybill JR. 2003. Subcutaneous mycoses. *Infect Dis Clin N Am*, 17, 59-85.
183. Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL, Tobón A, Restrepo A. 2011. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol*, 49(3), 225-236.
184. Queiroz-Telles F, Purim KS, Fillus JN, Bordignon GF, Lameira RP, Van Cutsem J, Cauwenbergh G. 1992. Itraconazole in the treatment of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*. *Int J Dermatol*, 31(11), 805-812.
185. Queiroz-Telles F, Santos DW. 2012. Chromoblastomycosis in the Clinical Practice. *Curr Fungal Infect Rep*, 6, 312-319.
186. Rajeev S, Clifton G, Watson C, Miller D. 2008. *Fonsecaea pedrosoi* skin infection in a dog. *J Vet Diagn Invest*, 20(3), 379-381.
187. Rasamoelina T, Raharolahy O, Rakotozandrindrainy N, Ranaivo I, Andrianarison M, Rakotonirina B, Maubon D, Rakotomalala FA, Rakoto M, Andriantsimahavandy A, Rapelanoro F, Ramarozatovo LS, Cornet M. 2017. Chromoblastomycosis and sporotrichosis, two endemic but neglected fungal infections in Madagascar. *J Mycol Med*, 27(3), 312-324.
188. Réblová M, Jaklitsch WM, Réblová K, Štěpánek V. Phylogenetic 2015. Reconstruction of the Calosphaerales and Togniniales Using Five Genes and Predicted RNA Secondary Structures of ITS, and *Flabellascus tenuirostris* gen. et sp. nov. *PLoS One*, 10(12), e0144616.
189. Redondo-Bellón P, Idoate M, Rubio M, Ignacio Herrero J. 1997. Chromoblastomycosis produced by *Aureobasidium pullulans* in an immunosuppressed patient. *Arch Dermatol*, 133(5), 663-664.
190. Reiss E, Nickerson WJ. 1971. Control of dimorphism in *Phialophora verrucosa*. *Sabouraudia*, 12(2), 202-213.
191. Richard-Yegres N, Yegres F. 1987. *Cladosporium carrionii* en vegetación xerófila: Aislamiento en una zona endémica para la cromomycosis en Venezuela. *Dermatol Venez*, 25(1-2), 15-18.
192. Richard-Yegres N, Yegres F. 2009. Cromomycosis: una epidemia rural en la región noroccidental en Venezuela. *Rev Cubana Med Trop*, 61(3), 209-212.
193. Rodrigues ML, Rozental S, Couceiro JN, Angluster J, Alviano CS, Travassos LR. 1997. Identification of N-acetylneuraminic acid and its 9-O-acetylated derivative on the cell surface of *Cryptococcus neoformans*: influence on fungal phagocytosis. *Infect Immun*, 65(12), 4937-4942.
194. Rojas OC, González GM, Moreno-Treviño M, Salas-Alanis J. 2015. Chromoblastomycosis by *Cladophialophora carrionii* associated with squamous cell carcinoma and review of published reports. *Mycopathologia*, 179(1-2), 153-157.
195. Romero A, Trejos A. 1953. La cromoblastomycosis en Costa Rica. *Rev Biol Trop*, 1(2), 95-115.
196. Rosen T, Overholt M. 1996. Persistent viability of the Medlar body. *Int J Dermatol*, 35(2), 96-98.
197. Rozental S, Alviano CS, de Souza W. 1994. The in vitro susceptibility of *Fonsecaea pedrosoi* to activated macrophages. *Mycopathologia*, 126(2), 85-91.

198. Rozental S, Alviano CS, de Souza W. 1996. Fine structure and cytochemical study of the interaction between *Fonsecaea pedrosoi* and rat polymorphonuclear leukocyte. *J Med Vet Mycol*, 34(5), 323-330.
199. Salgado CG, da Silva JP, Diniz JA, da Silva MB, da Costa PF, Teixeira C, Salgado UI. 2004. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from thorns of *Mimosa pudica*, a probable natural source of chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 46(1), 33-36.
200. Santos AL, Palmeira VF, Rozental S, Kneipp LF, Nimrichter L, Alviano DS, Rodrigues ML, Alviano CS. 2007. Biology and pathogenesis of *Fonsecaea pedrosoi*, the major etiologic agent of chromoblastomycosis. *FEMS Microbiol Rev*, 31(5), 570–591.
201. Satow MM, Attili-Angelis D, de Hoog GS, Angelis DF, Vicente VA. 2008. Selective factors involved in oil flotation isolation of black yeasts from the environment. *Stud Mycol*, 61, 157-163.
202. Savioli L, Daumerie D, World Health Organization Department of Control of Neglected Tropical Diseases. 2013. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report on neglected tropical diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
203. Seyedmousavi S, Netea MG, Mouton JW, Melchers WJ, Verweij PE, de Hoog GS. 2014. Black yeasts and their filamentous relatives: principles of pathogenesis and host defense. *Clin Microbiol Rev*, 27(3), 527–542.
204. Shankar J, Restrepo A, Clemons KV, Stevens DA. 2011. Hormones and the resistance of women to paracoccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev*, 24(2), 296-313.
205. Sharma NL, Sharma VC, Mahajan V, Shanker V, Sarin S. 2007. Chromoblastomycosis with underlying osteolytic lesion. *Mycoses*, 50(6), 517-519.
206. Shi M, Sun J, Lu S, Qin J, Xi L, Zhang J. 2019. Transcriptional profiling of macrophages infected with *Fonsecaea monophora*. *Mycoses*, 62(4), 374-383.
207. Silva AA, Criado PR, Nunes RS, Ferreira WL, Kanashiro-Galo L, Duarte MIS, Sotto MN, Pagliari C. 2014. In situ immune response in human chromoblastomycosis--a possible role for regulatory and Th17 T cells. *PLoS Negl Trop Dis*, 8(9), e3162.
208. Silva AA, Criado PR, Nunes RS, Kanashiro-Galo L, Duarte MIS, Sotto MN, Pagliari C. 2017. Langerhans Cells Express IL-17A in the Epidermis of Chromoblastomycosis Lesions. *Biomed Hub*, 2(2), 1-8.
209. Silva CL, Ekizlerian SM. 1985. Granulomatous reactions induced by lipids extracted from *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compactum*, *Cladosporium carrionii* and *Phialophora verrucosum*. *J Gen Microbiol*, 131(1), 187–194.
210. Silva CL, Fazioli RA. 1985. Role of the fungal cell wall in the granulomatous response of mice to the agents of chromomycosis. *J Med Microbiol*, 20(3), 299–305.
211. Silva JP, de Souza W, Rozental S. 1998. Chromoblastomycosis: a retrospective study of 325 cases on Amazonic Region (Brazil). *Mycopathologia*, 143(3), 171-175.

212. Silva M. 1957. The Parasitic Phase of the Fungi of Chromoblastomycosis: Development of Sclerotic Cells In Vitro and In Vivo. *Mycologia*, 49, 318–331.
213. Simson FW. Chromoblastomycosis; some observations on the types of the disease in South Africa. *Mycologia*, 38(4), 432-449.
214. Siqueira IM, de Castro RJA, Leonhardt LCM, Jeronimo MS, Soares AC, Raiol T, Nishibe C, Almeida N, Tavares AH, Hoffmann C, Bocca AL. 2017. Modulation of the immune response by *Fonsecaea pedrosoi* morphotypes in the course of experimental chromoblastomycosis and their role on inflammatory response chronicity. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(3), e0005461.
215. Smith DFQ, Casadevall A. 2019. The Role of Melanin in Fungal Pathogenesis for Animal Hosts. *Curr Top Microbiol Immunol*, 422, 1–30.
216. Solórzano S, García R, Hernández-Córdova G. 2011. Cromomicosis: reporte de un caso incapacitante. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 28(3), 552-555.
217. Son YM, Kang HK, Na SY, Lee HY, Baek JO, Lee JR, Rooh JY, Seo YH. 2010. Chromoblastomycosis Caused by *Phialophora richardsiae*. *Ann Dermatol*, 22(3), 362-366.
218. Sood S, Vaid VK, Sharma M, Bhartiya H. 2014. Cerebral phaeohyphomycosis by *Exophiala dermatitidis*. *Indian J Med Microbiol*, 32(2), 188–190.
219. Soto L, Jaikel-Viquez D. 2014. Cromoblastomycosis: situación en Costa Rica. *Rev Med Costa Rica Centroam*, 613, 737-744.
220. Sotto MN, De Brito T, Silva AM, Vidal M, Castro LG. 2004. Antigen distribution and antigen-presenting cells in skin biopsies of human chromoblastomycosis. *J Cutan Pathol*, 31(1), 14-18.
221. Sousa MG, Azevedo MP, Nascimento RC, Ghosn EE, Santiago KL, Noal V, Bomfim GF, Garcia S, Guedes A, de Castro DW, Almeida SR. 2008. *Fonsecaea pedrosoi* infection induces differential modulation of costimulatory molecules and cytokines in monocytes from patients with severe and mild forms of chromoblastomycosis. *J Leukoc Biol*, 84(3), 864-870.
222. Sousa MG, Belda W Jr, Spina R, Lota PR, Valente NS, Brown GD, Criado PR, Benard G. 2014. Topical application of imiquimod as a treatment for chromoblastomycosis. *Clin Infect Dis*, 58(12), 1734-1737.
223. Sousa MG, Ghosn EE, Almeida SR. 2006. Absence of CD4+ T cells impairs host defence of mice infected with *Fonsecaea pedrosoi*. *Scand J Immunol*, 64(6), 595-600.
224. Sousa MG, Ghosn EE, Nascimento RC, Bomfim GF, Noal V, Santiago K, Azevedo MP, Garcia S, Guedes A, de Castro DW, Criado PR, Costa JE, Almerida SR. 2009. Monocyte-derived dendritic cells from patients with severe forms of chromoblastomycosis induce CD4+ T cell activation in vitro. *Clin Exp Immunol*, 156(1), 117-125.
225. Sousa MG, Reid DM, Schweighoffer E, Langhorne J, Yamasaki P, Taylor PR, Almerida SR, Brown GD. 2011. Restoration of pattern recognition receptor costimulation to treat chromoblastomycosis, a chronic fungal infection of the skin. *Cell Host Microbe*, 9(5), 436-443.

226. Souza ET, Silva-Filho FC, De Souza W, Alviano CS, Angluster J, Travassos LR. 1986. Identification of sialic acids on the cell surface of hyphae and conidia of the human pathogen *Fonsecaea pedrosoi*. *J Med Vet Mycol*, 24(2), 145–154.
227. Souza TF, Scroferneker ML, Costa JM, Carissimi M, Corbellini VA. 2008. Secretion of five extracellular enzymes by strains of chromoblastomycosis agents. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 50(5), 269–272.
228. Sun J, Najafzadeh MJ, van den Ende AH, Vicente VA, Feng P, Xi L, de Hoog GS. 2012. Molecular characterization of pathogenic members of the genus *Fonsecaea* using multilocus analysis. *PLoS One*, 7(8), e41512.
229. Szaniszlo PJ, Hsieh PH, Marlowe JD. 1976. Induction and ultrastructure of the multicellular (sclerotic) morphology in *Phialophora dermatitidis*. *Mycologia*, 68(1), 117–130.
230. Tagami H, Ginoza M, Imaizumi S, Urano-Suehisa S. 1984. Successful treatment of chromoblastomycosis with topical heat therapy. *J Am Acad Dermatol*, 10(4), 615-619.
231. Teixeira MM, Moreno LF, Stielow BJ, Muszewska A, Hainaut M, Gonzaga L, Abouelleil A, Patane JSL, Priest M, Souza R, Young S, Ferreira KS, Zeng Q, da Cunha MML, Gladki A, Barker B, Vicente VA, de Souza EM, Almeida S, Henrissat B, Vasconcelos ATR, Deng S, Voglmayr H, Mousa TAA, Gorbushina A, Felipe MSS, Cuomo CA, de Hoog GS. 2017. Exploring the genomic diversity of black yeasts and relatives (*Chaetothyriales*, *Ascomycota*). *Stud Mycol*, 86, 1–28.
232. Thambugala KS, Ariyawansa HA, Li Y, Boonmee S, Hongsanan S, Tian Q, Singtripop C, Bhat DJ, Camporesi E, Jayawardena R, Liu Z, Xu J, Chukeatirote E, Hyde KD, 2014. Dothiedales. *Fungal Divers*, 68, 105-158.
233. Thevissen K, Warnecke DC, François IE, Leipelt M, Heinz E, Ott C, Zähringer U, Thomma BP, Ferket KK, Cammue BP. 2004. Defensins from insects and plants interact with fungal glucosylceramides. *J Biol Chem*, 279(6), 3900–3905.
234. Torinuki W, Okohchi K, Takematsu H, Tagami H. 1984. Activation of the alternative complement pathway by *Fonsecaea pedrosoi*. *J Invest Dermatol*, 83(4), 308-310.
235. Torres-Guerrero E, Arenas R, Castro RH. 2018, Chromoblastomycosis due to *Cladosporium langeronii*. Molecular diagnosis of an agent previously diagnosed as *Fonsecaea pedrosoi*. *An Bras Dermatol*, 93(3), 475-476.
236. Torres-Guerrero E, Isa-Isa R, Isa M, Arenas R. 2012. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol*, 30(4), 403–408.
237. Torres E, Beristain JG, Lievanos Z, Arenas R. 2010. Chromoblastomycosis associated with a lethal squamous cell carcinoma. *An Bras Dermatol*, 85(2), 267-270.
238. Trejos A. 1953. Cromoblastomicosis Experimental en *Bufo marinus*. *Rev Biol Trop*, 1(1), 39-53.
239. Trejos A. 1954a. *Cladosporium carrionii* n. sp. and the problem of Cladosporia isolated from chromoblastomycosis. *Rev Biol Trop*, 2(1), 75-112.

240. Trejos A. 1954b. La cromoblastomicosis como problema micológico. Tesis de grado para optar por el título de licenciatura en Microbiología. Universidad de Costa Rica.
241. Tsianakas A, Pappai D, Basoglu Y, Metze D, Tietz HJ, Luger TA, Bonsmann G. 2008. Chromomycosis--successful CO2 laser vaporization. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 22(11), 1385-1386.
242. Tsuneto LT, Arce-Gomez B, Petzl-Erler ML, Queiroz-Telles F. 1989. HLA-A29 and genetic susceptibility to chromoblastomycosis. *J Med Vet Mycol*, 27(3), 181-185.
243. Uribe F, Zuluaga AI, Leon W, Restrepo A. 1989. Histopathology of chromoblastomycosis. *Mycopathologia*, 105(1), 1-6.
244. Verma P, Karmakar S, Pandhi D, Singal A, Yadav P, Khare S. 2015. Chromoblastomycosis Caused by *Cladophialophora bantiana* in a Renal Transplant Recipient From Delhi, India. *Skinmed*, 13(3), 251-254.
245. Vicente VA, Attili-Angelis D, Pie MR, Queiroz-Telles F, Cruz LM, Najafzadeh MJ, de Hoog GS, Zhao J, Pizzirani-Kleiner A. 2008. Environmental isolation of black yeast-like fungi involved in human infection. *Stud Mycol*, 61, 137-144.
246. Vicente VA, Najafzadeh MJ, Sun J, Gomes RR, Robl D, Marques SG, Azevedo CM, de Hoog GS. 2013. Environmental siblings of black agents of human chromoblastomycosis. *Fungal Divers*, 65, 47-63.
247. Vicente VA, Weiss VA, Bombassaro A, Moreno LF, Costa FF, Raittz RT, Leao AC, Gomes RR, Bocca AL, Fornari G, de Castro RJA, Sun J, Faoro H, Tadra-Sfeir MZ, Baura V, Balsanelli E, Almeida SR, Dos Santos SS, Teixeira MM, Soares MS, do Nascimento MMF, Pedrosa FO, Steffens MB, Attili-Angelis D, Najafzadeh MJ, Queiroz-Telles F, Souza EM, de Hoog S. 2017. Comparative Genomics of Sibling Species of *Fonsecaea* Associated with Human Chromoblastomycosis. *Front Microbiol*, 8, 1924.
248. Vidal MS, Castro LG, Cavalcante SC, Lacaz CS. 2004. Highly specific and sensitive, immunoblot-detected 54 kDa antigen from *Fonsecaea pedrosoi*. *Med Mycol*, 42(6), 511-515.
249. Villalba E. 1988. Detection of antibodies in the sera of patients with chromoblastomycosis by counter immunoelectrophoresis. I. Preliminary results. *J Med Vet Mycol*, 26(1), 73-74.
250. Vitale RG, Perez-Blanco M, De Hoog GS. 2009. In vitro activity of antifungal drugs against *Cladophialophora* species associated with human chromoblastomycosis. *Med Mycol*, 47(1), 35-40.
251. Walsh TH, Hayden RT, Larone DH. 2018. *Larone's Medically important fungi. A guide to identification*. Washington DC: ASM Press.
252. Warnecke D, Heinz E. 2003. Recently discovered functions of glucosylceramides in plants and fungi. *Cell Mol Life Sci*, 60(5), 919-941. Wattiez V, García J, Aquino N, Insaurralde S, Mendoza G, Celas L, Rivelli V, Gorostiaga G, Aldama A. 2017. Cromomycosis: casuística del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional, período 1991-2015. *Rev virtual Soc Parag Med Int*, 4(2), 27-33.

253. Weedon D, van Deurse M, Allison S, Rosendahl C. 2013. Chromoblastomycosis in Australia: an historical perspective. *Pathology*, 45(5), 489-491.
254. Weis JD. Four Pathogenic Torulae. (Blastomycetes.). 1902. *J Med Res*, 7(3), 280-311.
255. Wevers BA, Kaptein TM, Zijlstra-Willems EM, Theelen B, Boekhout T, Geijtenbeek TBH, Gringhuis SI. 2014. Fungal engagement of the C-type lectin mIncle suppresses dectin-1-induced antifungal immunity. *Cell Host Microbe*, 15(4), 494-505.
256. Wheeler MH, Abramczyk D, Puckhaber LS, Naruse M, Ebizuka Y, Fujii I, Szaniszlo PJ. 2008. New biosynthetic step in the melanin pathway of *Wangiella (Exophiala) dermatitidis*: evidence for 2-acetyl-1,3,6,8-Tetrahydroxynaphthalene as a novel precursor. *Eukaryot Cell*, 7(10), 1699–1711.
257. Wüthrich M, Wang H, Li M, Lerksuthirat T, Hardison SE, Brown GD, Klein B. 2015. *Fonsecaea pedrosoi*-induced Th17-cell differentiation in mice is fostered by Dectin-2 and suppressed by MIncle recognition. *Eur J Immunol*, 45(9), 2542-2552.
258. Xi L, Sun J, Lu C, Liu H, Xie Z, Fukushima K, Takizawa K, Najafzadeh MJ, de Hoog GS. 2009. Molecular diversity of *Fonsecaea* (Chaetothyriales) causing chromoblastomycosis in southern China. *Med Mycol*, 47(1), 27-33.
259. Yaguchi T, Tanaka R, Nishimura K, Udagawa S. 2007. Molecular phylogenetics of strains morphologically identified as *Fonsecaea pedrosoi* from clinical specimens. *Mycoses*, 50(4), 255-260.
260. Yamasaki S, Matsumoto M, Takeuchi O, Matsuzawa T, Ishikawa E, Sakuma M, Tateno H, Uno J, Hirabayashi J, Mikami Y, Takeda K, Akira S, Saito T. 2009. C-type lectin MIncle is an activating receptor for pathogenic fungus, *Malassezia*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(6), 1897-1902.
261. Yegres F, Richard-Yegres N. 2002. *Cladophialophora carrionii*: Aportes al conocimiento de la endemia en Venezuela durante el siglo XX. *Rev Soc Venez Microbiol*, 2, 153-7.
262. Ye X, Szaniszlo PJ. 2000. Expression of a constitutively active Cdc42 homologue promotes development of sclerotic bodies but represses hyphal growth in the zoopathogenic fungus *Wangiella (Exophiala) dermatitidis*. *J Bacteriol*, 182(17), 4941–4950.
263. Zambelli AB, Griffiths CA. 2015. South African report of first case of chromoblastomycosis caused by *Cladosporium* (syn *Cladophialophora*) *carrionii* infection in a cat with feline immunodeficiency virus and lymphosarcoma. *J Feline Med Surg*, 17(4), 375-380.
264. Zhang J, Wang L, Xi L, Huang H, Hu Y, Li X, Huang X, Lu S, Sun J. 2012. Melanin in a meristematic mutant of *Fonsecaea monophora* inhibits the production of nitric oxide and Th1 cytokines of murine macrophages. *Mycopathologia*, 175(5-6), 515–522.
265. Zhao J, Zeng J, de Hoog GS, Attili-Angelis D, Prenafeta-Boldú FX. 2010. Isolation and identification of black yeasts by enrichment on atmospheres of monoaromatic hydrocarbons. *Microb Ecol*, 60(1), 149–156.

266. Zhu CY, Yang YP, Sheng P, Li W, Huang WM, Fan YM. 2015. Cutaneous Chromoblastomycosis Caused by *Veronaea botryosa* in a Patient with Pemphigus Vulgaris and Review of Published Reports. *Mycopathologia*, 180(1-2), 123-129.