

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ANÁLISIS DE LAS DIVERSAS INFECCIONES CAUSADAS POR *SCEDOSPORIUM*
APIOSPERMUM A NIVEL MUNDIAL

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar el grado y título de Especialidad en Micología Médica

LEANA QUIRÓS ROJAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2025

DEDICATORIA

Para quien siempre me recordaba que *“todo lo que yo me proponía, lo lograba”*.

Gracias por tanto mamá, un abrazo al cielo.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por abrirme las puertas y darme la vida y la oportunidad de cumplir un sueño más.

A todos mis profesores de la especialidad por transmitirme ese amor por la micología.

A la Dra. Ingrid Salas mi tutora por toda su ayuda y su paciencia, a la Dra. Daniela Jaikel por toda su colaboración, y a mis lectoras la Dra. Stefany Lozada y la Dra. Marian Céspedes por sus consejos y su guía.

A mis compañeros de especialidad por su apoyo y amistad.

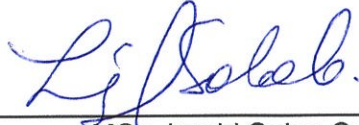
A mi jefe el Dr. César Cerdas Quesada por su gran apoyo y por darme la oportunidad de formarme como especialista, para poder hacer mi trabajo de una mejor manera.

A la educación pública de nuestro país, sin la UCR no hubiese podido obtener mis grados académicos.

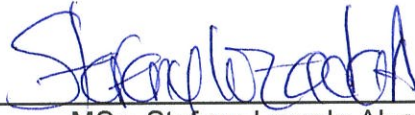
A la CCSS por darme la oportunidad de aprender desde los diferentes hospitales y ser una mejor profesional.

A Sergio mi compañero de aventuras, que siempre tuvo una palabra de aliento cuando sentía que ya no podía más. Gracias por estar presente siempre.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Micología Médica.



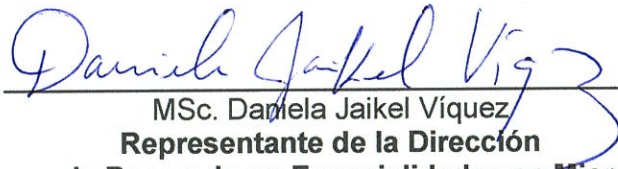
MSc. Ingrid Salas Campos
Tutora



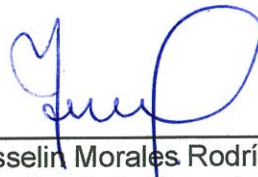
MSc. Stefany Lozada Alvarado
Lectora



Esp. Marian Céspedes Varela
Lectora



MSc. Daniela Jaikel Víquez
Representante de la Dirección
Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología



Esp. Yósselin Morales Rodríguez
Representante de la Coordinación de la Especialidad en Micología Médica



Leana Quirós Rojas
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
RESUMEN	ix
LISTA DE CUADROS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS.....	2
<i>Objetivo general</i>	2
<i>Objetivos específicos</i>	2
METODOLOGÍA	3
CAPÍTULO 1. GENERALIDADES	4
1.1 Definición del género.....	4
1.2 Sinonimia de la enfermedad	4
1.3 Historia.....	4
CAPÍTULO 2. ETIOLOGÍA	7
2.1 Clasificación taxonómica y aspectos genéticos	7
2.2 Descripción de los agentes etiológicos.....	9
2.2.1 Morfología macroscópica.....	10
2.2.2 Morfología microscópica.....	11
CAPÍTULO 3. ECOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA	12
3.1 Características del hábitat	12
3.2 Distribución geográfica	12
3.3 Fuente de infección y vía de entrada.....	12
3.4 Sexo y edad	14

3.5 Periodo de incubación	15
3.6 Factores predisponentes	15
CAPÍTULO 4. PATOGÉNESIS	17
4.1 Historia natural de la enfermedad	17
4.2 Factores de Virulencia	18
4.2.1 Biopelículas	18
4.2.2 Polisacáridos y Peptidopolisacáridos	19
4.2.3 Glucosilceramidas	19
4.2.4 Lectinas	20
4.2.5 Enzimas hidrolíticas	20
4.2.6 Catalasa	21
4.2.7 Sideróforos	22
4.2.8 Melanina	22
4.2.9 Neurotropismo	23
4.2.10 Vesículas extracelulares	23
4.2.11 Esterigmatocistina	23
5.1 Respuesta inmune innata	24
5.1.1 Respuesta innata celular	25
5.1.2. Respuesta innata humoral	28
5.2 Respuesta inmune adaptativa	29
5.2.1. Respuesta adaptativa celular	29
5.2.2. Respuesta humoral por anticuerpos	29
CAPÍTULO 6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	30
6.1 Infecciones cutáneas	30
6.2 Micetoma	31
6.3 Onicomicosis	33
6.4 Infecciones oculares	33

6.5 Sinusitis.....	34
6.6 Infecciones diseminadas e invasivas.....	35
6.7 Síndrome de casi ahogamiento.....	35
6.8 Infecciones del SNC.....	36
6.9 Infecciones del torrente sanguíneo y endocarditis.....	36
6.10 Infecciones del sistema respiratorio (SR).....	36
6.11 Otitis.....	37
6.12 Osteomielitis y artritis séptica.....	38
6.13 Colonización fúngica.....	38
CAPÍTULO 7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	40
CAPÍTULO 8. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.....	41
8.1 Diagnóstico micológico.....	41
8.1.1 Microscopía directa.....	41
8.1.2 Cultivo en muestras diferentes a micetoma.....	42
8.1.3 Cultivo en Micetoma.....	42
8.1.4 Morfología macroscópica.....	43
8.1.5 Morfología microscópica.....	43
8.2 Diagnóstico histopatológico.....	44
8.3 Otros métodos diagnósticos.....	46
8.3.1 Serología.....	46
8.4 Diagnóstico molecular.....	47
8.5 Secuenciación.....	47
8.6 Espectrometría de masas.....	47
CAPÍTULO 9. MANEJO TERAPÉUTICO.....	49
CAPÍTULO 10. ANÁLISIS DE CASOS POR <i>S. APIOSPERMUM</i> A NIVEL MUNDIAL.....	51
10.1 ANÁLISIS DE LOS CASOS CLÍNICOS DE MICOSIS SUPERFICIALES Y SUBCUTÁNEAS CAUSADAS POR <i>S. APIOSPERMUM</i>	52

10.1.1 Manifestación clínica cutánea primaria	53
10.1.2 Manifestación clínica Ocular	58
10.1.3 Manifestación clínica otomicosis	60
10.1.4 Manifestación clínica micetoma	61
10.1.5 Manifestación clínica infección subcutánea distinta de micetoma	62
10.1.6 Manifestación clínica Onicomicosis.....	63
10.2 ANÁLISIS DE LOS CASOS CLÍNICOS DE MICOSIS SISTÉMICAS CAUSADAS POR <i>S. APIOSPERMUM</i>	63
10.2.1 Manifestación clínica pulmonar	65
10.2.2 Manifestación clínica infección del torrente sanguíneo (ITSA)	70
10.2.3 Manifestación clínica infección del sistema nervioso central (SNC)	72
10.2.4 Manifestación clínica de infección de hueso	74
10.2.5 Manifestación clínica infección ocular	75
10.2.6 Manifestación clínica de sinusitis	76
10.2.7 Manifestación clínica cutánea	77
10.2.8 Manifestación clínica de linfadenopatía	78
10.2.9 Manifestación clínica del Tracto gastro intestinal (TGI).....	79
10.2.10 Manifestación clínica infección del tracto urinario	79
10.2.11 Manifestación clínica de la glándula tiroides	80
Discusión	81
Conclusiones.....	91
Referencias bibliográficas	93

RESUMEN

Introducción: *Scedosporium apiospermum* es un patógeno emergente, el cual es considerado un hongo oportunista, cuyas manifestaciones pueden ser localizadas o sistémicas. Requiere un diagnóstico preciso y rápido, porque puede identificarse erróneamente como otros hongos con diferentes perfiles de resistencia, como las especies de *Aspergillus*. **Objetivo general:** Reseñar los aspectos teóricos de las infecciones causadas por *S. apiospermum* a nivel mundial mediante una revisión de la literatura y realizar un análisis descriptivo de casos reportados. **Objetivos específicos:** Realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva de los casos clínicos publicados en la literatura entre 1935 hasta finales del 2024. **Metodología:** Se consulto las bases de datos PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos de América (EE. UU), Bethesda, MD, EE. UU.), Science Direct, Scielo, EBSCO Host, Redalyc y Google académico. Se extrajeron los siguientes datos cuando estuvieron disponibles: año del caso, sexo biológico, edad, presentación clínica, factores predisponentes, hallazgo patológico, método diagnóstico, tratamiento específico y su duración, condición de fallecido o no y país. **Resultados y Discusión:** De los 333 casos analizados, 218 correspondieron a micosis sistémicas, superando a las formas superficiales/subcutáneas (115 casos). Se confirmó un incremento notable de los casos sistémicos a partir de la década de 1970. El hongo exhibe una distribución cosmopolita, con la mayoría de los casos reportados en Europa y América, y un predominio en el sexo masculino en ambas formas. La edad promedio fue menor en las micosis sistémicas (49.8 años) que en las superficiales (55.3 años). A nivel diagnóstico, el cultivo es el método de referencia, pero el examen directo es subutilizado. El diagnóstico por histopatología es limitado. Por ello, se enfatiza la importancia de métodos avanzados (secuenciación ITS, MALDI-TOF, mNGS) para una identificación específica. El voriconazol fue el agente antifúngico más utilizado y es considerado el tratamiento de primera elección. El tratamiento efectivo debe ser combinado con la cirugía/desbridamiento para reducir la carga fúngica en lesiones accesibles. **Conclusiones:** La prevalencia de factores de riesgo subraya una asociación importante entre la inmunosupresión secundaria y el riesgo de enfermedad invasiva. La insuficiente aplicación del examen directo y la confusión diagnóstica con *Aspergillus* spp. justifican la urgente adopción de protocolos diagnósticos rápidos y estandarizados; el establecimiento de enfoques terapéuticos eficaces y precoces es vital para reducir la elevada morbimortalidad asociada a la escedosporiosis sistémica.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Distribución de los 333 casos de micosis superficiales y/o subcutáneas y micosis sistémicas causadas por <i>S. apiospermum</i> por década	51
Cuadro 2. Distribución de los 115 casos de micosis superficiales y subcutáneas causadas por <i>S. apiospermum</i> , según manifestación clínica, sexo, rango de edad y área geográfica.....	54
Cuadro 3. Distribución de los 115 casos de micosis superficiales y subcutáneas causadas por <i>S. apiospermum</i> , según el factor predisponente y la manifestación clínica.....	56
Cuadro 4. Distribución de los 115 casos de micosis superficiales y subcutáneas causadas por <i>S. apiospermum</i> , según metodología usada para el diagnóstico y manifestación clínica.....	57
Cuadro 5. Distribución de los 115 casos de micosis superficiales y subcutáneas causadas por <i>S. apiospermum</i> , según tratamiento y manifestación clínica.....	58
Cuadro 6. Distribución de los 218 casos de micosis sistémicas causadas por <i>S. apiospermum</i> , según manifestación clínica, sexo, rango de edad y área geográfica.....	66
Cuadro 7. Distribución de los 218 casos de micosis sistémicas causadas por <i>S. apiospermum</i> , según manifestación clínica y factores predisponentes.....	68
Cuadro 8. Distribución de los 218 casos de micosis sistémicas causadas por <i>S. apiospermum</i> , según metodología diagnóstica y manifestación clínica.....	69
Cuadro 9. Distribución de los 218 casos de micosis sistémicas causadas por <i>S. apiospermum</i> , según tratamiento aplicado y manifestación clínica.....	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cleistotecios de <i>P. boydii</i>	7
Figura 2 Morfología macroscópica de <i>S. apiospermum</i>	10
Figura 3 Morfología microscópica de <i>S. apiospermum</i>	11
Figura 4. Respuesta inmune innata contra <i>Scedosporium</i> spp.....	26
Figura 5. Nódulos subcutáneos en el antebrazo por infección por <i>S. apiospermum</i>	31
Figura 6. Lesión característica de un micetoma causado por <i>S. apiospermum</i>	32
Figura 7. Úlcera corneal causada por <i>S. apiospermum</i>	34
Figura 8. Preparación con KOH.....	42
Figura 9. Morfología macroscópica de <i>S. apiospermum</i>	43
Figura 10. Morfología microscópica de <i>S. apiospermum</i>	44
Figura 11. Tinción con de H&E de una biopsia cutánea.....	45
Figura 12. Corte histopatológico de tejido de riñón con tinción de PAS.....	45
Figura 13. Tinción histopatológica GMS de tejido pulmonar.....	46
Figura 14. Distribución geográfica de las micosis superficiales y subcutáneas causadas por <i>S. apiospermum</i> , reportadas en la literatura de 1935 al 2024.....	52
Figura 15. Manifestaciones clínicas de las micosis superficiales y subcutáneas causadas por <i>S. apiospermum</i> , reportadas en la literatura de 1935 al 2024.....	53
Figura 16. Distribución geográfica de las micosis sistémicas causadas por <i>S. apiospermum</i> , reportadas en la literatura de 1972 al 2024.....	64
Figura 17. Manifestaciones clínicas de las micosis sistémicas causadas por <i>S. apiospermum</i> , reportadas en la literatura de 1972 al 2024.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

- A. boydii***: *Allescheria boydii*
A. fumigatus: *Aspergillus fumigatus*
ADN: Ácido desoxirribonucleico
ADNr: ADN ribosómico
ARN: Ácido ribonucleico
BAL: Lavado broncoalveolar
CatA1: Catalasa monofuncional de *S. apiospermum*
CD: Células dendríticas
CFA: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
CFTR: Proteína Reguladora de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística
CPA: Células presentadoras de antígenos
Cu,Zn-SOD: Superóxido dismutasa de Cu,Zn citosólica
DHODH: Enzima dihidroorotato deshidrogenasa
ECMM: Confederación Europea de Micología Médica
EMA: Agencia Europea del Medicamento
EE. UU: Estados Unidos de América
ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas
FDA: Food and Drugs Administration
GlcCer: Glucosilceramida
GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GMS: Tinción Plata metenamina de Grocott-Gomori
H&E: Tinción Hematoxilina y eosina
ICBN: Siglas en inglés del Código Internacional de Nomenclatura Botánica
IFN- γ : Interferón gamma
ISHAM: Siglas en inglés de Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal
ITSA: Infección del torrente sanguíneo
ITS: Región del espaciador transcrito interno
ITU: Infección del tracto urinario
KOH: Hidróxido de potasio
LCR: Líquido cefalorraquídeo
M. apiospermum: *Monosporium apiospermum*
MALDI-TOF: Desorción láser asistida por matriz y tiempo de vuelo

MSC: Moléculas de la superficie celular

MS: Espectrometría de masas

MS-MALDI-TOF: Espectrometría de masas con desorción láser asistida por matriz y tiempo de vuelo

NADPH: Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina

NET: Trampas extracelulares de neutrófilos

NO: Óxido nítrico

O₂: Oxígeno

PAMPs: Patrones Moleculares Asociados a Patrones

PAS: Tinción de ácido peryódico de Schiff

PMN: Leucocitos Polimorfonucleares

PRM: Peptidoramnomanos

PRRs: Receptores de reconocimiento de patrones

P. boydii: *Pseudallescheria boydii*

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

ROS: Especies reactivas de oxígeno

RNS: Especies reactivas de nitrógeno

S. apiospermum: *Scedosporium apiospermum*

SDA: Agar Sabouraud glucosado

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNC: Sistema nervioso central

SODs: Superóxido dismutasas

Tc: Células T citotóxicas

TGI: Infección del tracto gastrointestinal

Th: Célula T colaboradoras

TLR: Receptores tipo Toll

Treg: Células T reguladoras

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por hongos resultan ser cada vez más comunes en el ser humano, actualmente están en un aumento alarmante, estas infecciones pueden ir desde superficiales leves hasta infecciones invasivas potencialmente mortales, causadas con mayor frecuencia por especies de *Candida* spp. y del género *Aspergillus*. Sin embargo, existen patógenos emergentes como *Scedosporium apiospermum*, el cual es considerado un hongo oportunista, cuyas manifestaciones pueden ser localizadas o sistémicas y la vía de infección puede ser mediante inhalación o inoculación traumática. Su presencia se asocia al aumento global del uso de glucocorticoides, terapias inmunosupresoras y al uso de quimioterapia. Es por esto, que *S. apiospermum* se considera una de las principales causas de infecciones por hongos, que no son del género *Aspergillus*, en receptores de trasplantes de órganos y pacientes con fibrosis quística.

Cabe destacar que se requiere tener un diagnóstico preciso y rápido, porque *S. apiospermum* puede identificarse erróneamente como otros hongos con diferentes perfiles de resistencia, como las especies de *Aspergillus*.

OBJETIVOS

Objetivo general

Reseñar los aspectos teóricos de las infecciones causadas por *Scedosporium apiospermum* a nivel mundial mediante una revisión de la literatura y realizar un análisis descriptivo de casos reportados.

Objetivos específicos

Sistematizar la información acerca de la etiología, ecología, epidemiología, patogénesis, manifestaciones clínicas, respuesta inmune, diagnóstico de laboratorio y manejo terapéutico de las infecciones causadas por *S. apiospermum*.

Realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva de los casos clínicos de infecciones por *S. apiospermum* publicados en la literatura entre 1935 hasta finales del 2024.

Señalar de los casos reportados en la literatura de infecciones por *S. apiospermum* la distribución geográfica, aspectos demográficos, factores predisponentes, métodos diagnósticos utilizados y las estrategias terapéuticas para las micosis superficial/subcutáneo y sistémica.

METODOLOGÍA

Primero se hace una revisión bibliográfica del tema, para lo cual se consultan las bases de datos de PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos de América (EE. UU), Bethesda, MD, EE. UU.), Science Direct, Scielo, EBSCO Host, Redalyc y Google académico, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva de los casos clínicos publicados en la literatura entre 1935 hasta finales del 2024. Se utilizaron como palabras clave: “*Scedosporium apiospermum*”, “*S. apiospermum*”, *Pseudallescheria boydii*, adicionalmente se incluyeron los términos de “*Allescheria boydii*” y “*Monosporium apiospermum*” como referencia a la nomenclatura previa de este hongo. A partir de los artículos recuperados se obtuvo información adicional al consultar las referencias bibliográficas incluidas.

En la segunda parte de este trabajo se analizan los casos publicados, se debe aclarar que se utilizaron casos de la literatura publicada, por lo que puede existir un sesgo con respecto a los casos totales existentes, ya que los estudios que resultan más peculiares o con hallazgos significativos son a menudo los que se difunden, por lo que es posible que la muestra no refleje la verdadera distribución de los casos sino sólo los seleccionados para publicar. Los casos incluían infecciones por *S. apiospermum* diagnosticados *premortem* o *postmortem*. Se extrajeron los siguientes datos cuando estuvieron disponibles: año del caso, sexo biológico, edad, presentación clínica, factores predisponentes, hallazgo patológico, método diagnóstico, tratamiento específico y su duración, condición de fallecido o no y país. En cuanto a los países se clasificaron en América, Oceanía, Asia y Europa, se debe aclarar que Turquía es un país euroasiático que se encuentra tanto en Europa como en Asia, sin embargo, para efectos de este trabajo se clasificó como europeo, solamente. Toda la información fue digitalizada en un documento de Excel para un mejor análisis y luego copiada al software SPSS (IBM SPSS Statistics software para Windows, versión 20.0, Armonk, NY, EE. UU.) donde se calculó la frecuencia para cada variable.

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES

1.1 Definición del género

El género *Scedosporium* incluye hongos filamentosos, septados, saprobios, que son transportados a través del aire, lo que los convierte en hongos ubicuos con distribución mundial (1). Estos hongos sobreviven y crecen en materia orgánica en descomposición y, por lo tanto, se encuentran con frecuencia en alta densidad en áreas ocupadas por los seres humanos, como aguas residuales, aguas contaminadas y el suelo en general (2,3).

La especie *Scedosporium apiospermum* (*S. apiospermum*) puede ser la causa de endoftalmitis, micetomas, osteomielitis, infecciones diseminadas, infecciones cutáneas y excepcionalmente puede infectar el sistema nervioso central, donde el pronóstico es extremadamente malo (4–6). Las infecciones se presentan sobre todo en pacientes inmunosupresos, como aquellos que son trasplantados; pero también se observa con frecuencia en pacientes que después de un accidente sufren de un proceso donde casi se ahogan en aguas estancadas, y ocasionalmente, en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en su forma de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (7)

1.2 Sinonimia de la enfermedad

Las enfermedades clínicas se han denominado a partir de sinónimos del hongo: alescheriasis, monosporiosis, petriellidiosis, pseudolescheriosis, scedosporiosis, escedosporiosis, hialohifomicosis (8)

1.3 Historia

El primer caso reportado de escedosporiosis humana fue en un niño con otitis externa crónica, que fue publicado en 1899 por Siebenmann (9,10). Luego, en 1909, Tarozzi en Cerdeña, describe un hongo de rápido crecimiento, obtenido a partir de un micetoma de grano blanco, de un paciente italiano (11–13). Sin embargo, este hongo fue reconocido como patógeno humano en 1911, en Italia, cuando Saccardo describió un nuevo hongo, al

que llamó *Monosporium apiospermum*, que fue aislado de un paciente con micetoma (11,14–16)

La taxonomía de este género es bastante compleja y ha cambiado desde que se describió el primer aislamiento. En 1919, Aldo Castellani y Chalmers validaron el nombre *Scedosporium*, con la especie *S. apiospermum*, lo cual no fue ampliamente aceptado por los micólogos durante muchos años (17,18).

La fase sexual, llamada *Allescheria boydii* (*A. boydii*), fue aislada por primera vez de un paciente con micetoma por Boyd y Crutchfield en 1921 (19). El ciclo de vida, de este hongo ascomiceto homotálico, fue descrito con más detalle por Shear en 1922, quien lo aisló de un paciente con micetoma en Texas y llamó al agente *Austria boydii* (14,16,18,20). Posteriormente, en 1943, la fase sexual es llamada *Pseudallescheria sheari* por Pablo Negróni, H. Herrmann e I. Fisher (18).

Ambas especies, *Monosporium apiospermum* (*M. apiospermum*) y *A. boydii* fueron considerados diferentes agentes de micetoma hasta 1944, cuando Chester Wilson Emmons señaló que el primero (*M. apiospermum*) era la forma anamorfa o asexual del segundo (*A. boydii*); sin embargo, cabe destacar que la nomenclatura del anamorfo y teleomorfo de este hongo ha sufrido varios cambios a lo largo del tiempo (14,17,19).

En 1948, Benham y George reportan un caso de meningitis causada por *P. boydii* en un individuo inmunocompetente. Ese mismo año, Creitz y Harris informaron de un caso de infección pulmonar por *P. boydii* y Drouhet informa de un caso de neumonía (17). En 1955, Paulter, Roberts y Beamer informan el primer caso de úlcera corneal por *M. apiospermum* en un granjero; y Gordon y colaboradores, en 1959, comunican otro caso en un empacador de pescado, quien es tratado con nistatina y anfotericina B obteniendo buenos resultados (18).

Mediante un estudio histopatológico, Naumann, Green y Zimmerman en 1967, aíslan el hongo de 11 pacientes con queratitis micótica (18).

En 1970, Malloch reclasifica el teleomorfo como *Petriellidium boydii*, y después se reconoce que el género *Petriellidium* era sinónimo del género *Pseudallescheria*. A pesar de que se

consideraba a *M. apiospermum* “un nomem illegitimum”, se aceptó *S. apiospermum* como el nombre correcto para el anamorfo de *P. boydii* (17,18).

En 1984, Malloch y Salkin, describen una nueva especie, *Scedosporium inflatum*, aislada de una biopsia ósea de un niño inmunocompetente (17).

En 1984, Michael McGinnis y colaboradores reportan una micosis causada por *Petriellidium boydii*, su estado anamorfo, *Scedosporium apiospermum* y el sinanamorfo *Graphium eumorphoum* (18).

El *S. apiospermum*, hasta el año 2005, se catalogaba como la forma asexual (anamorfo) de la *P. boydii*, pero desde ese año se consideran dos especies genéticamente diferentes, aunque morfológicamente son muy parecidas (21–23).

CAPÍTULO 2. ETIOLOGÍA

2.1 Clasificación taxonómica y aspectos genéticos

La nomenclatura de los organismos que causan escedosporiosis ha sido confusa, ya que ha sufrido numerosos cambios durante la última década, principalmente en el género (24). Estos hongos pertenecen al reino Fungi, filum: *Ascomycota*, clase: *Sordariomycetes*, orden: *Microascales*, familia: *Microascaceae* (25,26).

En un inicio se utilizaba la nomenclatura dual, que permitía el uso de múltiples nombres para describir las fases asexuales y sexuales del mismo hongo (27). El teleomorfo (estado sexual) era llamado *Pseudallescheria* y se caracteriza por tener cleistotecios cerrados (Figura 1), cuya formación se inicia con ascogonias enrolladas, que se convierten en cuerpos fructíferos maduros en diez días; cuando madura el cleistotecio se rompe y libera las ascas, que están llenos de ascosporas (17)

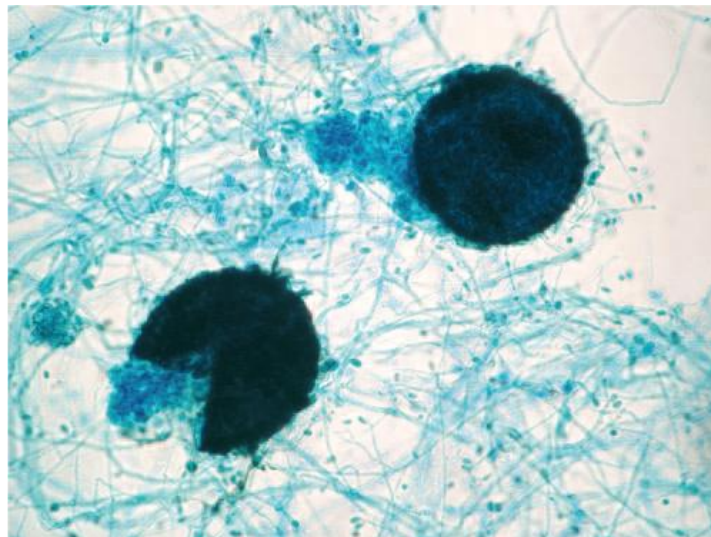


Figura 1. Cleistotecios de *P. boydii*. Tomado de Cortez *et al*, 2008 (17)

Con respecto a los considerados anamorfos (estado asexual) se describieron dos, *Scedosporium* y *Graphium*, la forma predominante es del tipo *Scedosporium*, incluso algunos aislados pueden carecer por completo del tipo *Graphium*. No obstante, *Scedosporium* y *Graphium* pueden estar presentes en el mismo aislado, aunque se ha observado que el estado de *Graphium* es más efímero (24,28). Ambos producen conidias a partir de células conidiogénicas mediante desarrollo anelídico; en el caso de *Scedosporium* se producen conidios unicelulares, ovalados y marrones y los conidióforos son simples; por otro lado, en *Graphium* las células conidiogénicas son más pequeñas, los conidios son más delgados y menos pigmentados, los conidióforos son largos, erectos, estrechos y cementados, formando sinemas (estructura que consiste en conidióforos unidos) (17).

Para abolir oficialmente el sistema de denominación dual de los hongos, en 2011, en Melbourne (32), se revisa el artículo 59 del Código Internacional de Nomenclatura Botánica (ICBN por sus siglas en inglés) y se estableció, por acuerdo general entre los micólogos, el principio de “un hongo: un nombre”. Así, para este hongo se mantuvo el género *Scedosporium* en lugar de *Pseudallescheria*.

S. apiospermum es la especie más común; en la cual los cleistotecios rara vez se desarrollan en los cultivos clínicos de rutina (29). Algunos estudios han proporcionado datos que permitieron distinguir fenotípicamente *P. boydii* y *S. apiospermum*, a pesar de ser morfológicamente muy similares (22,28). Incluso, hay estudios moleculares mediante los cuales se ha demostrado una importante variabilidad genética en varias cepas clínicas y ambientales recolectadas de diferentes países; esto mediante el uso de cuatro secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) (regiones 1 y 2 región del espaciador transcrito interno (ITS); un fragmento del gen de la calmodulina, CAL; y 2 regiones dentro del gen de la β -tubulina, BT2 y TUB) en conjunto con estudios fisiológicos y bioquímicos.

Estos análisis combinados han permitido la identificación de tres especies adicionales: *Scedosporium minutisporum*; *Scedosporium aurantiacum*, y *Scedosporium dehoogii*. Dependiendo de si se observa o no un teleomorfo, se utiliza *Scedosporium* o *Pseudallescheria* respectivamente como nombre del género (30).

Los miembros del grupo de trabajo, de la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM)/Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM por sus siglas en inglés), tras el movimiento un hongo = un nombre, y los estudios de secuenciación, definen que el género *Scedosporium* ahora contiene diez especies: *S. aurantiacum*, *S. minutisporum*, *S. desertorum*, *S. cereisporum* y *S. dehoogii*, además del complejo *S. apiospermum*, que comprende *S. angustum*, *S. apiospermum*, *S. boydii*, *S. ellipsoideum* y *S. fusarium* (31). Y en el caso de la otra especie patógena llamada *Scedosporium prolificans*, fue recategorizada y renombrada como *Lomentospora prolificans* (30) debido a su distancia filogenética del género *Scedosporium*, a juzgar por parámetros moleculares y genéticos (32).

Actualmente, son seis especies las que afectan al ser humano: *S. apiospermum*, *S. boydii*, *S. aurantiacum*, *S. minutisporum*, *S. dehoogii* y *L. prolificans* (11,33,34). De acá la importancia de utilizar técnicas de secuenciación de ADN para una correcta diferenciación entre las especies del complejo (35).

2.2 Descripción de los agentes etiológicos

Todas las especies de *Scedosporium* se caracterizan por ser cosmopolitas y estar de forma ubicua en el medio ambiente. Causan desde infecciones subcutáneas clásicas, como el micetoma hasta infecciones diseminadas con afectación del sistema nervioso central; y tienen la peculiaridad de alta tasa de fracasos terapéuticos y recaídas (31).

S. apiospermum se ha descrito como el agente etiológico del micetoma, de infecciones pulmonares invasoras y no invasoras, además de otras infecciones como artritis séptica, osteomielitis, infecciones oftálmicas, sinusitis, meningitis, abscesos cerebrales, endocarditis e infecciones diseminadas (36).

En el caso de *S. aurantiacum* se han reportado numerosas infecciones en Australia, Países Bajos, y Japón. *L. prolificans* se encuentra raramente en muestras ambientales y aparece con mayor frecuencia en los climas áridos de Australia y España, aunque actualmente se han encontrado casos en Estados Unidos de América (EE. UU) y Corea (31), y esta se caracteriza por ser una especie pan-resistente, con tasas de mortalidad de hasta el 95 % en pacientes inmunosupresos (37).

Scedosporium dehoogii se ha aislado rara vez en infecciones humanas y, no hay evidencia hasta el momento que cause colonización en las vías respiratorias de pacientes con fibrosis quística (31).

2.2.1 Morfología macroscópica

En agar Sabouraud glucosado (SDA) las colonias de *S. apiospermum* crecen rápido, a la temperatura óptima que es de 30 a 37 grados Celsius y maduran en un transcurso cinco a siete días (8,13). En un inicio la colonia joven es algodonosa o húmeda de color blanco grisáceo, después de unos días de incubación el color pasa a gris claro; la colonia madura se vuelve gris oscuro o negro, el reverso cambia de blanco a gris o negro y alcanza un diámetro de 70 - 80 mm después de diez días (Figura 2) (2,38).

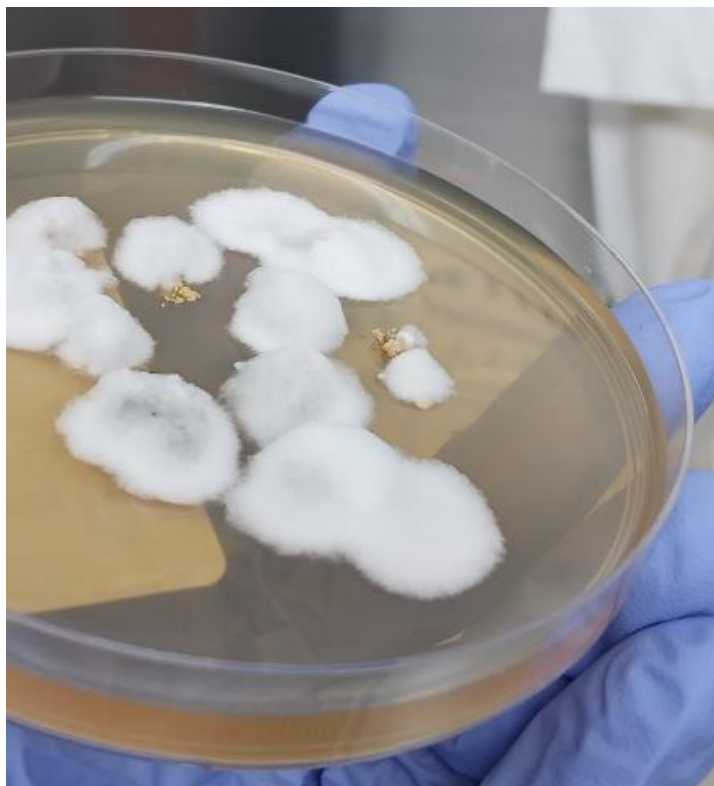


Figura 2 Morfología macroscópica de *S. apiospermum* en agar Sabouraud dextrosa a los cinco días de crecimiento, en el reverso de la placa. Fotografía de elaboración propia.

2.2.2 Morfología microscópica

Este hongo es filamentoso, hialino, septado, produce conidióforos no ramificados con una base hinchada, los cuales originan conidias únicas o forman pequeños racimos en el ápice (Figura 3). Las conidias son de color oliva a marrón, lisas y ovoides en la parte superior, con una base ligeramente estrecha y truncada (2,13,39).

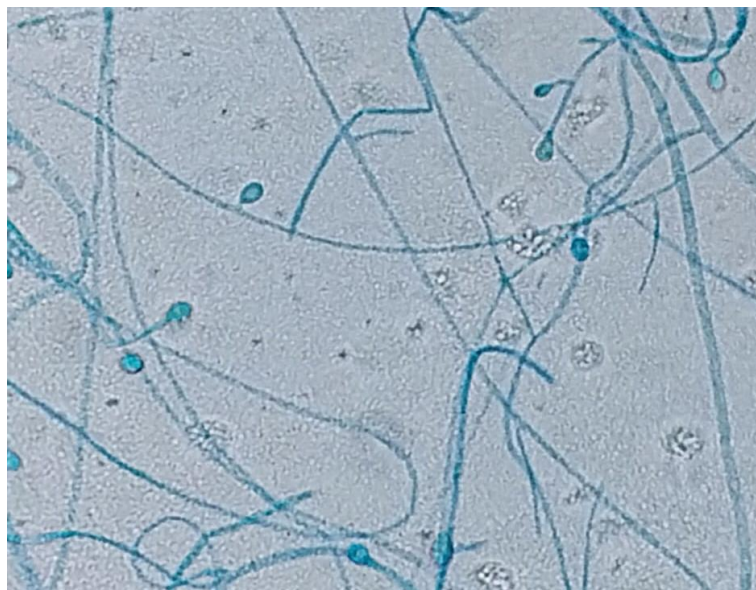


Figura 3 Morfología microscópica de *S. apiospermum* con azul de lactofenol, Campo óptico observado en lente de 40x. Fotografía de elaboración propia.

CAPÍTULO 3. ECOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

3.1 Características del hábitat

Las especies de *Scedosporium* están ampliamente distribuidos en el medio ambiente, especialmente en el suelo, agua dulce, aguas residuales, aguas estancadas o contaminadas, estiércol y vegetación en descomposición (23,40–42); incluso se ha observado que puede crecer en las espinas de los árboles en zonas endémicas donde hay árboles espinosos, como la acacia (17).

3.2 Distribución geográfica

En general, todas las especies de *Scedosporium* son tolerantes, por lo que tienen la capacidad de sobrevivir a una presión de oxígeno muy baja, a altas concentraciones de sal y altas presiones osmóticas (43), lo que les permite ser cosmopolitas y estar presentes de forma ubicua en el medio ambiente (37) . Se encuentran más comúnmente en climas templados que en climas tropicales (40,44). Tienen una distribución global que incluye todo América, Australia y Europa Central, entre otros (45)

Hay estudios ecológicos realizados en Austria y los Países Bajos donde se ha demostrado que la frecuencia de las especies de *Scedosporium* en el medio ambiente es más alta en áreas habitadas por humanos, como áreas industriales, parques y áreas de juegos; siendo *S. apiospermum* la especie aislada con mayor frecuencia (46).

3.3 Fuente de infección y vía de entrada

Las especies de *Scedosporium* son abundantes en entornos de alta actividad humana, como las zonas urbanas, áreas industriales, parques infantiles y su prevalencia varía con la geografía, el pH ambiental y el contenido químico (31).

Según Kaltseis *et al.* (2009) (47) las especies de *Scedosporium* se encuentran en mayor medida en aquellos entornos con los niveles más altos de amonio; lo que parece mostrar una correlación positiva entre su concentración y la abundancia de cepas de *Scedosporium* (48). En el caso de las aguas residuales y las aguas contaminadas se han descrito como fuentes de infección, pues el hongo se ha aislado en ellas después de eventos de casi ahogamiento (31,49).

Este hongo parece ser capaz de asimilar gas natural y compuestos aromáticos, ya que se encuentra en suelos contaminados con hidrocarburos; por lo que se ha sugerido su uso en biorremediación. Se ha observado que estos son ambientes con poco aire; por lo que el hongo es capaz de crecer a bajas tensiones de oxígeno e incluso muestra actividad en condiciones estrictamente anaeróbicas (15). También se han encontrado en el lodo de zanjas y estanques contaminados, en el estiércol del ganado y de las aves de corral y en las aguas costeras, entre otros (9,13,30,43).

Considerando que el pulmón, en pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos, es uno de los sitios más comúnmente afectados por especies de *Scedosporium*, se cree que el tracto respiratorio es la principal puerta de entrada de la enfermedad invasiva, ya que la infección se puede adquirir por inhalación de esporas del medio ambiente hacia los pulmones o a los senos paranasales (40,50–52). También se han presentado casos que involucran la aspiración de agua contaminada, con posterior propagación hematógena a otros órganos, donde la principal manifestación puede ser un absceso cerebral, como en los casos relacionados con casi ahogamiento en aguas contaminadas (40,49,51,52).

Otra puerta de entrada propuesta incluye la inoculación directa y traumática de elementos fúngicos a través de la piel o la penetración de tejidos blandos (49). Por ejemplo, mediante espinas, astillas, herramientas de jardinería contaminadas con tierra, heridas penetrantes o cirugías (52). Incluso los ojos, también pueden verse afectados después de la introducción de un cuerpo extraño en la córnea (30), o cirugías oculares como la queratomileusis *in situ* asistida por láser y la escisión de pterigión con y sin radioterapia adyuvante (17). Otras posibles vías de entrada de estos hongos son los catéteres Hickman y la punción lumbar (17).

La fibrosis quística es una enfermedad genética hereditaria, autosómica recesiva, producida por una mutación en el gen que codifica para la Proteína Reguladora de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR), ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (53). Esta enfermedad es multisistémica y afecta también al sistema respiratorio, pues estos pacientes producen secreciones que son demasiado espesas y viscosas y tienden a obstruir la vía aérea pequeña en los pulmones, causando a su vez inflamación y la eventual destrucción del tejido que lleva finalmente a la producción de bronquitis y bronquiectasias. Por lo que, hongos y bacterias pueden quedar atrapados fácilmente en las secreciones que causan obstrucción en estos pacientes, dando lugar a una colonización pulmonar transitoria o crónica (49).

En presencia de disfunción de la mucosa o si las vías respiratorias presentan cavidades preformadas (bronquiectasias, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, tuberculosis, fibrosis quística, síndrome de Job) la inhalación de conidias de *Scedosporium* transportadas por el aire puede llevar a la colonización de las vías aéreas (17,30). Algunos pacientes pueden no presentar síntomas o presentar síntomas mínimos, algunos pueden desarrollar infiltrados pulmonares e incluso bolas fúngicas con o sin síntomas y otros desarrollan una reacción alérgica a la presencia del hongo (17).

Finalmente se debe indicar que esta micosis no se puede transmitir de persona a persona, (54) ni de animales a humanos, además, no hay evidencia de un predominio racial o étnico particular (17).

3.4 Sexo y edad

La escedosporiosis puede afectar a personas de todas las edades, habiéndose descrito casos entre los dos y los 92 años (11).

En el caso específico de los micetomas por *Scedosporium* este es más común en hombres, debido posiblemente a que en algunas áreas geográficas ellos llevan a cabo mayor actividad al aire libre, con una proporción de casos entre hombres y mujeres que va de 3 :1 y de 5: 1 (17)según lo que diversos autores han observado y esta manifestación clínica es más común en el grupo de edad de 20 a 45 años (55).

3.5 Periodo de incubación

Este hongo se caracteriza por tener largos periodos de incubación antes de causar enfermedad (56). Por ejemplo, en los casos secundarios a la aspiración después de un ahogamiento casi total, el periodo de incubación se estima en unas cuatro semanas hasta 130 días y la infección en el sistema nervioso central suele volverse sintomática cuando se han curado los trastornos restantes resultantes del accidente (15,57,58). Este tipo de infección puede causar granulomas, abscesos y/o meningitis neutrofílica (59,60). También se ha informado de la aparición de un absceso cerebral secundario, luego de un año de la cirugía en un receptor de riñón, que había sido trasplantado con un riñón cadavérico de una víctima de casi ahogamiento (58).

La monoartritis febril es la presentación más común de la infección en los huesos y articulaciones, que se presenta después de una inoculación traumática y su periodo de incubación es de varias semanas, con riesgo de extensión al hueso (20).

3.6 Factores predisponentes

Las infecciones por *S. apiospermum* pueden ocurrir tanto en pacientes inmunocompetentes como en pacientes inmunosupresos. En el caso de pacientes inmunocompetentes los factores predisponentes para sufrir infección corresponden a alguna cirugía, traumatismos, aspiración de líquido tras una situación de casi ahogamiento, entre otros (61).

En los inmunosupresos el cuadro clínico es más grave y suele tener mal pronóstico (5). Los factores predisponentes más frecuentes encontrados incluye linfopenia, neutropenia prolongada, niveles de albúmina sérica < 3 mg/dL (61), inmunodeficiencias primarias (principalmente enfermedad granulomatosa crónica y síndrome de Job) (17), inmunosupresión secundaria al tratamiento con esteroides (31), linfoma, enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos y trasplantes de médula ósea, uso de agentes quimioterapéuticos (6), diabetes mellitus, pacientes con VIH en fase SIDA (62), pacientes que reciben tratamiento para la enfermedad de injerto contra huésped durante años, pacientes con trasplante de órgano sólido o trasplante de células madre hematopoyéticas.

Además, los pacientes con neoplasias hematológicas tienen más probabilidades de ser neutropénicos en el momento del diagnóstico de infecciones por *Scedosporium* y de tener enfermedad diseminada (31,39,63,64).

En los pacientes con fibrosis quística, *S. apiospermum* es el segundo hongo filamentosos más abundante que coloniza las vías respiratorias; su frecuencia de colonización oscila entre el 3.4 al 17.4 %, y es capaz de colonizar crónicamente el tracto respiratorio (65,66).

En el caso de pacientes receptores de trasplante de pulmón la incidencia general fue de 1 por cada 1000; en estos pacientes la mediana de tiempo del diagnóstico de la infección tras el trasplante fue de cuatro meses (17).

CAPÍTULO 4. PATOGÉNESIS

4.1 Historia natural de la enfermedad

S. apiospermum era reconocido como causa de micetomas en personas inmunocompetentes, patología que se genera después de un traumatismo usualmente en los miembros inferiores (67). Sin embargo, en los últimos años, este hongo ha sido reconocido como un importante patógeno oportunista, que causa infección diseminada o micosis invasiva en pacientes inmunosupresos (50,68), con una tasa de mortalidad general observada para algunas de las infecciones de alrededor del 50 %, y aumenta a aproximadamente al 90 % en enfermedades diseminadas (42).

La enfermedad invasiva por el complejo de especies de *S. apiospermum* puede afectar cualquier órgano, afectando con mayor frecuencia la piel, los pulmones y el sistema nervioso central, en este último puede manifestarse como abscesos cerebrales o meningoencefalitis. Otras manifestaciones incluyen sinusitis y endoftalmitis endógena. A nivel cutáneo las lesiones pueden manifestarse como nódulos, pápulas eritematosas o violáceas o ampollas, que pueden desarrollar necrosis, suelen ser secundarias a la diseminación hematológica en lugar de lesiones cutáneas primarias por inoculación directa de la piel (24).

La infección inicia cuando se inhalan las conidias, ingresando al tracto respiratorio donde germinan y se da la invasión de hifas al tracto respiratorio inferior. En personas inmunocompetentes las conidias deberían eliminarse mediante la mecánica mucociliar o mediante macrófagos alveolares pulmonares; pero cuando estos macrófagos no pueden destruirlas es cuando se produce la germinación y donde los polimorfonucleares (PMN) van a ser necesarios para poder controlar la infección. Sin embargo, en hospederos inmunosupresos, esta respuesta no se va a generar y se da una proliferación desenfrenada de hifas, especialmente en hospederos neutropénicos, lo que lleva a la degradación del epitelio alveolar y de la matriz extracelular. Estos mecanismos podrían ser a través de los cuales este hongo puede provocar la invasión de vasos sanguíneos y posible diseminación hematológica (17).

La adherencia de las conidias a los tejidos en las infecciones por *Scedosporium* está mediada por moléculas de la superficie celular (MSC), incluidos los carbohidratos, donde algunos de los más importantes incluyen peptidoramnanos (PRM), α -glucanos, melanina. Luego de la adhesión se da la germinación y el alargamiento de las hifas (69). En los pacientes con fibrosis quística se puede presentar una colonización, que puede llevar a una infección crónica (29).

En el caso de los pacientes inmunocompetentes, las infecciones que se desarrollan son localizadas, en tejidos blandos, músculos, tendones, huesos o articulaciones, después de un traumatismo; también se puede presentar una queratitis o una endoftalmitis tras una cirugía o inyección de corticosteroides, entre otros. En algunos países es la causa más común de eumicetoma (29,50). Aunque las infecciones invasivas del sistema nervioso central (SNC) no son comunes en estos hospederos, si se han descrito abscesos cerebrales en personas sanas luego de sufrir eventos traumáticos como accidentes, inhalación y eventos de casi ahogamiento en aguas contaminadas (50,70), asociándose la enfermedad diseminada con una mortalidad cercana al 70 % (71).

4.2 Factores de Virulencia

A pesar de que existe gran cantidad de información sobre la biología de *S. apiospermum* y la pseudolescheriasis, todavía hay muchos vacíos sobre los factores de virulencia expresados por este hongo, los que se han descrito son los siguientes:

4.2.1 Biopelículas

Mello *et al.*, en el 2016 (32) describieron la capacidad de algunas especies como *S. apiospermum* para adherirse, diferenciarse y formar una biopelícula en poliestireno y en superficies de cultivo de tejidos, como las células epiteliales pulmonares, lo cual hace a los hongos menos susceptibles a los fármacos antifúngicos (72). Los análisis realizados confirman que este hongo logra formar una estructura de biopelícula que contiene una densa red de micelio entrelazado con una matriz extracelular y canales internos, logrando adherirse a sustratos inertes o vivos (32).

4.2.2 Polisacáridos y Peptidopolisacáridos

Los polisacáridos presentes en *Scedosporium* spp. son importantes para la arquitectura de la pared celular de conidias e hifas, los cuales actúan como reguladores de la patogénesis y de la respuesta inmune del hospedero.

Dentro de los peptidopolisacáridos están los PRM, que son glicoconjugados con una cadena peptídica sustituida con glicanos unidos tanto a oxígeno como a nitrógeno, estos PRM están involucrados en la adherencia del hongo a las células epiteliales del hospedero, lo que resulta ser un paso crucial para la invasión fúngica (73). Incluso parece ser que se han encontrado algunas diferencias estructurales entre los PRM de *S. boydii*, *S. apiospermum* y *S. prolificans*, lo que sugiere su potencial como herramientas de diagnóstico para la escedosporiosis (73). Este mecanismo aún no está validado, sin embargo, existen estudios que han demostrado, *in vitro* y en murinos, que las conidias se pueden unir a las células epiteliales (HEp2) y son ingeridos utilizando un PRM de la pared celular fúngica. Otros PRM están involucrados en la germinación y viabilidad de las conidias de *Scedosporium* al interactuar con las células inmunes produciendo una disminución de la fagocitosis de los macrófagos y una prolongación de la supervivencia del hongo. También cuenta con peptidopolisacáridos de la pared celular, como el α -glucano, que participa en la inducción de la respuesta inmune innata (73).

4.2.3 Glucosilceramidas

Son las principales glicoesfingolípidos neutros expresados por casi todas las especies, incluyendo especies del complejo de especies de *S. apiospermum*; estas moléculas están asociadas con el crecimiento y diferenciación de los hongos (31,73).

En *S. apiospermum*, las glucosilceramidas son detectables en la superficie del micelio, pero no en las formas conidiales, lo que sugiere una expresión diferencial de estos glicoconjugados según la fase morfológica del hongo. Los anticuerpos contra las glucosilceramidas pueden modificar la transición conidia-micelio en *S. apiospermum* (27,74)

4.2.4 Lectinas

Las lectinas son proteínas de unión a carbohidratos, estudios sugieren que juegan un papel importante durante el proceso de reconocimiento y adhesión al hospedero (69).

Según el estudio de Martínez-Alarcón, del 2021, la primera lectina estudiada para *S. apiospermum*, es la SapL1 que resulta ser un homólogo a la lectina de superficie conidial FleA de *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), la cual participa en la adhesión a los glicoconjugados del hospedero presentes en el moco bronquial y el epitelio pulmonar humano. Los resultados corroboran el papel de SapL1 en la mediación del reconocimiento y la adhesión de *S. apiospermum* a las células hospedero (69).

4.2.5 Enzimas hidrolíticas

Las especies de *Scedosporium* contienen herramientas enzimáticas que les permiten utilizar una amplia gama de nutrientes, es a través de éstas que pueden asimilar compuestos como urea, asparagina, nitrato de potasio y nitrato de amonio. Dichas enzimas no solo son importantes para la adquisición de nutrientes, sino también por su capacidad de invadir el tejido humano (75).

Por ejemplo, las enzimas proteolíticas, están implicadas en la escisión de proteínas clave del hospedero y al degradar las principales barreras proteicas y eliminar algunos mecanismos de defensa inmunitaria median la invasión del hongo (76).

S. apiospermum secreta metalopeptidasas que se activan a pH ácido, participan en la escisión de proteínas clave del hospedero, como la inmunoglobulina G, laminina, fibronectina y mucina, y también están asociadas con la diferenciación de conidias en formas hifales (32). Se ha logrado determinar que, en el caso de este hongo, el micelio es capaz de secretar seis metalopeptidasas distintas que oscilaban entre 90 y 28 kDa, mientras que las conidias secretaron una única peptidasa de 28 kDa. Es por lo que se ha sugerido que los inhibidores de metalopeptidasas podrían tener un papel potencial en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra la escedosporiosis (75).

Una serina proteasa de 33 kDa de *S. apiospermum*, tiene un papel importante como mediador de la respuesta inflamatoria del hospedero (75). Esta enzima proteolítica con actividad hidrolítica óptima a pH 9.0 y temperaturas entre 37 a 50 °C, es capaz de degradar el fibrinógeno humano (17), desempeñando un papel en la invasión del tejido del hospedero (20). La actividad de esta enzima se ha asociado con la inflamación de los pulmones de pacientes que sufren de fibrosis quística (31,32,76).

Cuando un hongo patógeno como *S. apiospermum* intenta invadir un hospedero, una de las primeras líneas de defensa es la respuesta oxidativa de los fagocitos a la invasión, ya que los leucocitos liberan oxidantes aniones superóxido (O_2^-) en respuesta a la presencia de hifas opsonizadas en suero, lo cual puede ser letal para los hongos. Para contrarrestar dicho ataque los hongos han desarrollado sistemas antioxidantes como las superóxido dismutasas (SODs), que son metaloenzimas ubicuas que catalizan la dismutación de oxígeno (O_2^-) a peróxido de hidrógeno y la molécula de oxígeno usando Cu/Zn, Fe o Mn, como cofactores metálicos (77).

Se ha caracterizado una superóxido dismutasa de Cu,Zn citosólica (Cu,Zn-SOD) llamada SodC (16,4 kDa) a partir de las hifas de *S. apiospermum* (75), esta puede ayudar al hongo a invadir los tejidos del hospedero y a evadir la respuesta inmune del hospedero, respectivamente (77). Su producción se incrementa cuando el hongo crece en condiciones de baja concentración de hierro, ya que este tiene la capacidad de excretar sideróforos para movilizar el hierro extracelular y estimular los niveles de SODs para que desempeñen un papel antioxidante protector (75,78).

Son necesarias más investigaciones para determinar la importancia biológica de esta enzima (Cu,Zn-SOD) durante la colonización de las vías respiratorias por *S. apiospermum* y en los mecanismos de hipersensibilidad observados en pacientes con fibrosis quística (78).

4.2.6 Catalasa

Durante el proceso de colonización, las conidias inhaladas y las hifas quedan expuestas a especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) liberadas por las células fagocíticas, que provocan en las células fúngicas un estrés oxidativo y un

estrés nitrosativo. Para hacer frente a estas limitaciones, los hongos han desarrollado varios mecanismos que los protegen; entre los que está la catalasa monofuncional (CatA1) de *S. apiospermum*, que lo protege de la respuesta inmune innata del hospedero, al ser una enzima desintoxicante de ROS (51).

4.2.7 Sideróforos

El exceso de hierro puede ser perjudicial para la célula, debido a su capacidad para catalizar la formación ROS e iniciar la peroxidación lipídica. Por lo tanto, los microbios han desarrollado sistemas sofisticados para superar la disponibilidad subóptima de hierro y, al mismo tiempo, prevenir la toxicidad por sobrecarga de hierro (79). Aunque está ampliamente distribuido en la Tierra, el hierro no es fácilmente accesible para los microorganismos porque se encuentra principalmente en estado férrico (Fe^{3+}), que es poco soluble en agua. Para sobrevivir, la mayoría de los microorganismos han desarrollado numerosos mecanismos para eliminar el hierro. Uno de ellos es la secreción de sideróforos, que se produce cuando los microorganismos crecen en un ambiente restringido en hierro y/o ambientes con competencia por este micronutriente (32,77). *S. apiospermum* secreta dos sideróforos, que son pequeñas moléculas orgánicas que presentan una gran afinidad por el hierro, el ácido dimérico y el N(α)-metil coprógeno (26), ambos del tipo hidroxamato y de la familia de los coprógenos (32).

El N(α)-metil coprógeno B parece ser producido exclusivamente por el complejo de especies *S. apiospermum* y podría ser utilizado como un marcador biológico prometedor para la detección de la colonización de las vías respiratorias, especialmente en el contexto de la fibrosis quística (30) por lo que actualmente se realizan estudios para determinar si el N(α)-metil coprógeno B podría detectarse directamente a partir de muestras de esputo y si podría usarse como marcador biológico de infección pulmonar o colonización por este hongo (77).

4.2.8 Melanina

Las melaninas son pigmentos de color marrón oscuro o negro formados por polimerización oxidativa de compuestos fenólicos, como el 1,8-dihidroxinaftaleno, a través de la vía biosintética de los policétidos y están presentes en la pared celular de las especies de

Scedosporium. Los cultivos de *S. apiospermum* tienen un micelio incoloro a pesar de ser grises, marrones o casi negros debido al pigmento de las conidias (80).

La evidencia respalda que la melanina funciona como mecanismo de defensa, al comportarse como antioxidantes que eliminan los radicales libres de oxígeno y nitrógeno producidos por las células fagocíticas. También se encargan del secuestro de proteínas defensivas del hospedero, la reticulación o protección de los componentes de la pared celular contra las enzimas hidrolíticas o la concesión de resistencia al calor (80).

4.2.9 Neurotropismo

S. apiospermum muestra un neurotropismo característico hacia el SNC, provocando meningitis (81,82). El comportamiento neurotrópico de este hongo puede explicarse porque posee actividad siderófora, lo que lo hace dependiente del hierro, dado que el tejido del SNC contiene hierro libre en contraste con el suero (17,20).

4.2.10 Vesículas extracelulares

Se ha observado la secreción de vesículas por parte de *S. apiospermum*, esto durante la interacción de sus partículas fúngicas con células epiteliales pulmonares A549. Dichas vesículas se detectaron saliendo de las células fúngicas y accediendo al espacio extracelular en diferentes puntos de la pared celular, incluidas las zonas más cercanas a la membrana plasmática y en contacto directo con el medio extracelular, tanto en la forma conidial como micelial de *S. apiospermum* (32).

4.2.11 Esterigmatocistina

Finalmente, tras estudios de la esterigmatocistina, se ha observado que induce la apoptosis en células pulmonares humanas *in vitro* y muestra propiedades proinflamatorias en macrófagos alveolares de ratón, por lo que se podría plantear la hipótesis de que, durante el proceso de colonización pulmonar, *S. apiospermum* reduce la producción de metabolitos secundarios tóxicos relacionado con la esterigmatocistina, para prevenir la exacerbación de la respuesta inmune del hospedero a través del estallido oxidativo mediado por macrófagos (83).

CAPÍTULO 5. RESPUESTA INMUNE

S. apiospermum es un hongo oportunista que se ha extendido en el medio ambiente y que recientemente ha emergido como agente de infecciones localizadas y diseminadas tanto en hospederos inmunosupresos como inmunocompetentes. La respuesta del hospedero al microorganismo depende en parte de la activación de receptores (31,84). Los polisacáridos y peptidopolisacáridos son relevantes en la arquitectura de la pared celular de las conidias y varios son inmunológicamente activos, con gran potencial como reguladores de la patogénesis y la respuesta inmune del hospedero (41).

El estado inmunológico del paciente es vital para controlar las infecciones por *S. apiospermum*, ya que la respuesta inmune depende en gran medida del funcionamiento de los neutrófilos y monocitos, lo que explica el mayor riesgo de infección que existe en pacientes neutropénicos (52). Sin embargo, la infección por *S. apiospermum* también puede ocurrir en pacientes con una función inmune normal, que han sufrido un traumatismo o un casi ahogamiento o que tienen hemólisis, enzimas hepáticas elevadas o síndrome de plaquetas bajas (Síndrome de Hellp) (85).

Los macrófagos son capaces de fagocitar conidias y dañar las hifas de y liberar O_2 en respuesta a hifas opsonizadas (17), mientras que los leucocitos mononucleares y los PMN dañan las hifas. Estos efectos se pueden potenciar tratando los PMN con interferón gamma y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (15).

La respuesta innata comprende componentes celulares y humorales, con el fin de una mejor comprensión se utiliza la división clásica, sin embargo, se debe recordar que ambas se llevan a cabo a la vez.

5.1 Respuesta inmune innata

En la respuesta inmune innata, los epitelios son la primera barrera de defensa (36); donde se incluye al sistema mucociliar, las células inmunes residentes en los tejidos y macrófagos alveolares pulmonares que desempeñan un papel fundamental en la eliminación de las conidias de los pulmones y los tejidos de los pacientes(75). Incluso hay evidencia de que

los macrófagos son capaces de dañar las hifas de una manera dependiente de la relación célula efectora/objetivo y liberar O₂ en respuesta a las hifas opsonizadas (80).

En la primera etapa de la invasión fúngica, el reconocimiento de componentes de superficie presentes en la pared celular fúngica, conocidos como Patrones Moleculares Asociados a Patrones (PAMPs), está mediado por receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). En el caso de *S. apiospermum* se han estudiado la dectina-1 y los receptores tipo Toll (TLR) (31). La adhesión e interacción con las células hospedero y la inmunidad se da a través de los polisacáridos y las glicoproteínas del hongo que funcionan como mediadores (75). Tras el reconocimiento ocurre la síntesis de citocinas proinflamatorias, la activación de monocitos, macrófagos, la inducción de fagocitosis y de la inmunidad adaptativa (75).

5.1.1 Respuesta innata celular

5.1.1.1 Receptores PRRs

Los PAMPs en la superficie de conidias e hifas son reconocidos por PRR en la membrana de los fagocitos y la señal se transmite intracelularmente (80). Los PRRs más implicados en el reconocimiento de este patógeno fúngico suele ser TLR2, TLR4 y Dectina-1 (75). Estos generan señales que van a activar genes que conducen a una defensa eficaz del hospedero, especialmente aquellos que codifican citocinas proinflamatorias (80).

La familia de los TLR son glicoproteínas que actúan como sensores moleculares, mediando el reconocimiento temprano de moléculas para iniciar la respuesta innata (75). El TLR2, junto con CD14, ha sido descrito como el PRR responsable de reconocer los β -glucanos de *S. apiospermum* e inducir una vía de señalización a través de la proteína adaptadora del gen de respuesta primaria a la diferenciación mielóide 88 (MyD88), que estimula la secreción de citocinas proinflamatorias en macrófagos (IL-12 y TNF) y células dendríticas (84,86), según se observa en la Figura 4. Por otra parte, el TLR4 se une a los ramnomananos que se expresan en la superficie celular de los hongos, lo que resulta en la liberación de citocinas (TNF, IL-6, IL-10) por los macrófagos (86).

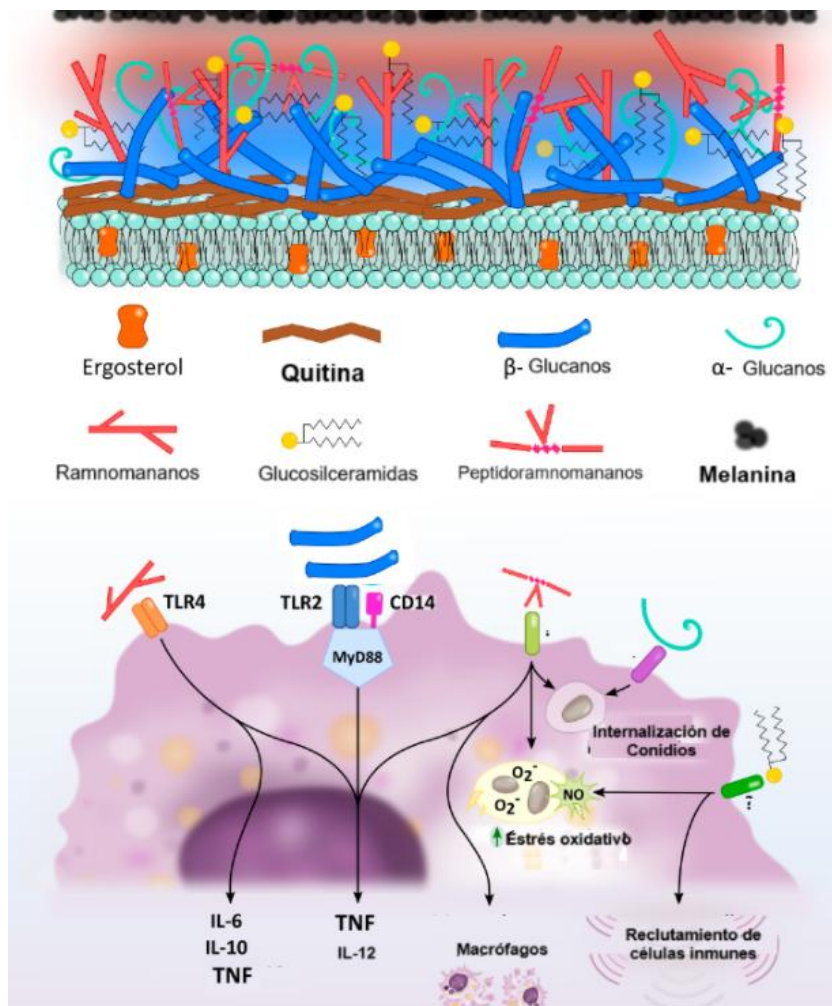


Figura 4. Respuesta inmune innata contra *Scedosporium* spp. Tomado y adaptado de Buldain *et al.*, 2021 (86)

5.1.1.2 PMN, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas (CD), células presentadoras de antígenos (CPA) y ROS.

Tras el reconocimiento por los PRR, los macrófagos, los neutrófilos y las CD, responden al ataque de *S. apiospermum* favoreciendo la muerte fúngica y la inhibición del crecimiento, al tiempo que reclutan PMN mediante la síntesis de citocinas proinflamatorias (31).

La mayoría de los macrófagos se obtienen a partir de la diferenciación de monocitos circulantes, cuando estos se infiltran en los tejidos desde los vasos sanguíneos. Sin embargo, existen muchas poblaciones de macrófagos “residentes” en órganos específicos,

como células de la microglía cerebral, células de Kupffer del hígado, células alveolares pulmonares y macrófagos esplénicos y renales (86). Estas son las primeras células fagocíticas que se encargan de fagocitar conidias de *S. apiospermum* para evitar su germinación (87), también son importantes porque pueden actuar como CPA y, por lo tanto, conectar las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas (86).

Además, los neutrófilos van a llegar a los sitios de infección donde se da la fagocitosis de conidias y de manera posterior, van a inducir un estallido respiratorio (75) con liberación de ROS, desgranulación y formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET); estas últimas están formadas por fibras de cromatina recubiertas de histonas nucleares y proteínas granulares como la mieloperoxidasa y la elastasa (88).

Si los macrófagos no pueden destruir estas conidias, se necesitan PMN y linfocitos mononucleares para controlarlas, sin embargo, es posible que los hospederos inmunosuprimidos no puedan generar dicha respuesta debido a la presencia de diversos defectos inmunológicos (72).

Por lo tanto, si hay germinación, se vuelve difícil fagocitar las hifas, por lo que los neutrófilos se vuelven esenciales, y aunque los macrófagos primarios pueden dañar las hifas, la mayor parte de la defensa innata contra estas recae sobre la capacidad de exocitosis de los neutrófilos. Estos PMN dañan las hifas principalmente por desgranulación, liberación de grandes cantidades de ROS y la formación de NET, que atrapan las células fúngicas en una matriz compuesta principalmente de ADN y proteínas con actividad antifúngica (86).

El PRM participa en la fagocitosis fúngica, estimula la producción de TNF, óxido nítrico (NO) y superóxido (O₂). La glucosilceramida (GlcCer) por su parte induce la producción de NO y superóxido O₂, aumenta la destrucción de las conidias fúngicas y promueve el reclutamiento de células inmunes, incluidos los macrófagos (86). Con respecto a *S. apiospermum*, se ha demostrado un aumento en el daño hifal inducido por los PMN después del reconocimiento de sus β-glucanos (86).

5.1.2. Respuesta innata humoral

5.1.2.1 Citoquinas

Las citoquinas son el puente entre la inmunidad innata y adaptativa, estas pequeñas proteínas (15 - 20 kDa), tiene una corta vida, se encargan de coordinar el desarrollo y la actividad del sistema inmune mediante señalización autocrina, paracrina y endocrina. Estas tienen un papel importante en la protección contra infecciones, estimulando la migración de PMN, induciendo el estallido respiratorio por PMN y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por PMN (86).

En el caso de *S. apiospermum* después del reconocimiento mediante PRR, se secretan algunas citocinas en respuesta a este proceso (86). Al inicio de la infección a nivel pulmonar, por ejemplo, las células neumocíticas producen las citocinas proinflamatorias IL-2, IL-8, IL-12 e IL-17^a y los ramnomananos que forman parte de la pared del hongo se unen al TLR4 estimulando la liberación de TNF, IL-6, IL-10 (51).

5.1.2.2 Interferón gamma (IFN- γ) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

Aunque las citocinas expresadas localmente durante la infección por *Scedosporium* han sido poco estudiadas, se ha descrito que el interferón gamma (IFN- γ) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) mejoran la actividad de los fagocitos contra las especies de *Scedosporium* (31), esta son moléculas que inducen principalmente la respuesta inmunitaria innata al mejorar la actividad antifúngica de PMN contra *Scedosporium* spp. (80)

El IFN- γ induce la respuesta Th1 que favorece la resistencia a las enfermedades fúngicas, regula la expresión génica de las subunidades de la fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), oxidasa a nivel transcripcional y potencia la síntesis de péptidos antimicrobianos en los macrófagos (80,89).

El GM-CSF aumenta el número de macrófagos y monocitos, potencia la fagocitosis y el estallido oxidativo, aumenta la expresión de varias clases de receptores de superficie en

los PMN e inhibe la apoptosis de los PMN (80,89). Ambas citocinas potencian la actividad antifúngica de los PMN frente a las especies de *Scedosporium* spp. (80).

5.2 Respuesta inmune adaptativa

5.2.1. Respuesta adaptativa celular

Las CD actúan como células presentadoras de antígenos, luego de digerir los antígenos y presentarlos a las células T, promueven la diferenciación de células T colaboradoras (Th), células T citotóxicas (Tc) y células T reguladoras (Treg), dependiendo del estímulo y los PRR involucrados. De esta manera, la inmunidad innata se conecta con la inmunidad adaptativa o de largo plazo en la que principalmente las células TH1, TH2 y TH17 conforman la respuesta antifúngica más conocida, pero se sabe poco sobre su papel específico contra las especies de *Scedosporium* (31,86).

5.2.2. Respuesta humoral por anticuerpos

Un papel esencial de las células Th es la activación de las células B productoras de anticuerpos, cuyo papel en la inmunidad ha permanecido sin estar claro durante mucho tiempo (31). Hasta 1990, la inmunidad mediada por anticuerpos se consideraba irrelevante en la respuesta del hospedero a los hongos (86).

CAPÍTULO 6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, *S. apiospermum* da lugar a una amplia variedad de enfermedades denominadas actualmente como hialohifomicosis. El espectro clínico ha cambiado con el tiempo, desde una forma subcutánea crónica desde 1911, hasta una forma oportunista sistémica después de 1980 (15).

Los pacientes inmunocompetentes pueden adquirir infecciones subcutáneas (como los micetomas), nasales, meníngeas y osteoarticulares; otras localizaciones más infrecuentes son las oftálmicas, óticas y endocárdicas (90). Pero la infección diseminada es posible en pacientes con estados inmunosupresión graves, como los receptores de trasplantes de órganos sólidos o hematopoyéticos (54), también se puede presentar la colonización del tracto respiratorio superior en algunos pacientes como los que sufren de fibrosis quística (54).

6.1 Infecciones cutáneas

En pacientes inmunocompetentes, de forma esporádica *S. apiospermum* puede causar infecciones localizadas de la piel (91), los tejidos blandos, los huesos, los ojos o las articulaciones, lo que sucede después de un traumatismo penetrante o una cirugía (20,56). Los pies y las extremidades inferiores son las partes del cuerpo afectadas con mayor frecuencia (30).

Aunque la escedosporiosis tiene un mal pronóstico, parece ser mejor en pacientes inmunocompetentes, ya que según Mir (2021), en un metaanálisis determino que la mortalidad ronda el 12.5 % (92)

De igual manera *S. apiospermum* puede causar infecciones de tejidos blandos en hospederos inmunosupresos, incluidos los pacientes que reciben terapia crónica con esteroides (31), en los cuales se ha descrito también un síndrome linfocutáneo (17).

Las lesiones se caracterizan por crecer lentamente con márgenes bien definidos, permanecer localizadas durante largos períodos, y se observa como una infección

granulomatosa crónica progresiva, que da lugar a nódulos esporotricoides con posible ulceración (93). En pacientes inmunocompetentes, después de un traumatismo, las lesiones suelen aparecer como nódulos, pápulas, úlceras cutáneas, abscesos subcutáneos o ampollas eritematosas, violáceas con induración (Figura 5), además, de esta forma cutánea primaria, se puede presentar una infección cutánea secundaria por diseminación hematógena (91)



Figura 5. Nódulos subcutáneos en el antebrazo por infección por *S. apiospermum*.

Tomado de Ahmed *et al*, 2004 (94).

6.2 Micetoma

El micetoma es un síndrome clínico que afecta los tejidos cutáneos, subcutáneos, la fascia, las articulaciones y los huesos, y puede ser causado por bacterias (actinomicetoma) o por hongos (eumicetoma). Es conocido como pie de Madura, maduromicosis, pie elefante o pie hormiguero. La infección se presente en pacientes que han sufrido una inoculación traumática y la inoculación de los elementos fúngicos (15) y se caracteriza por ser de una infección granulomatosa crónica, de crecimiento lento y progresiva del tejido subcutáneo. La lesión inicial suele ser un nódulo duro y que eventualmente se reblandece (95), se propaga lentamente a través de los tejidos blandos y, si no se trata, eventualmente invadirá el hueso contiguo (95). Suele afectar las extremidades inferiores con mayor frecuencia,

llegando a afectar músculos, huesos, cartílagos y articulaciones. Su diagnóstico se basa en la presencia de una tríada de síntomas anatómico-clínica que incluye tumefacción, fistulas que drenan líquido y granos (Figura 6). Se puede observar múltiples nódulos que drenan espontáneamente material purulento, mezclado con granos blandos de < 2 mm y de color blanco a amarillento (31), los cuales corresponden a la mejor muestra para realizar el diagnóstico. Si se encuentran dichos granos se debe realizar el análisis al fresco y cultivarse, incluso se puede realizar cortes histológicos que pueden teñirse con hematoxilina y eosina (H&E), tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) o plata metenamina de Grocott-Gomori (GMS) (17).



Figura 6. Lesión característica de un micetoma causado por *S. apiospermum*. Tomado de Béraud *et al*, 2015 (96)

Esta infección es más común en países en vías de desarrollo, y la incidencia es mayor en las zonas rurales con respecto a las zonas las urbanas, ya que es donde los elementos fúngicos del suelo y la vegetación pueden encontrarse y particularmente donde los agricultores trabajan descalzos. Sin embargo, hay casos reportados en trabajadores agrícolas en países con clima templado (95).

6.3 Onicomycosis

Se ha observado que cuando hay una infección subyacente por *S. apiospermum* puede de forma muy esporádica causar infecciones de los dedos de los pies, las cuales imitan la tiña del pie (97). En la literatura se han descrito algunos casos, por ejemplo, un estudio realizado en España por García-Matos *et al.* (2000) encontró que el 3 % de los casos de onicomycosis en las uñas de los pies el agente etiológico fue *Scedosporium* spp. (17).

Este microorganismo corresponde a un hongo filamentoso no dermatofito, que tal como se observa representa un bajo porcentaje de casos, por lo que no suele considerarse un agente común de onicomycosis, por lo que es importante recordar que en estos casos es recomendable aplicar los criterios de Walshe y English (98), los que indican que para considerar este microorganismo el agente etiológico debe haber crecimiento en la menos 5 de los 20 inóculos depositados en la placa, tener un examen directo concordante con el hongo aislado y recuperar al microorganismo por segunda vez de una segunda muestra.

6.4 Infecciones oculares

Estas infecciones oculares pueden ocurrir en hospederos inmunocompetentes, sin embargo, en la literatura se han informado muy pocos casos (99). Se presentan después de la inoculación traumática del hongo, una cirugía (extracción de cataratas, colocación de lentes intraoculares, trasplante de córnea) o por la propagación contigua desde un sitio adyacente (17), en estos pacientes se puede presentar una endoftalmitis exógena. Este cuadro clínico puede cursar con ulceración corneal dolorosa (Figura 7) e hipopión o sin lesión evidente; incluso la lesión puede aparecer años después de una cirugía ocular. Puede darse casos donde no media un trauma, lo que puede ser sugestivo de una septicemia grave (15,99,100). La queratitis se presenta con dolor local, fotofobia, disminución de la agudeza visual y lagrimeo (17).

La endoftalmitis endógena es el resultado de la propagación metastásica de la infección desde un sitio distante, siendo más común entre hospederos inmunosupresos, La presentación clínica de la endoftalmitis suele ser dolor ocular y fotofobia y, a veces, visión borrosa o manchas en los campos visuales del paciente. Los pacientes con endoftalmitis endógena pueden tener hemocultivos positivos (17).

Otras infecciones oculares reportadas son ulceraciones corneales, micetoma conjuntival, queratouveítis, retinitis, coriorretinitis, endoftalmitis e infecciones orbitarias (17).

Con respecto al tratamiento se puede requerir una queratoplastia penetrante o la enucleación del globo ocular en casos agresivos que no responden al tratamiento (17).

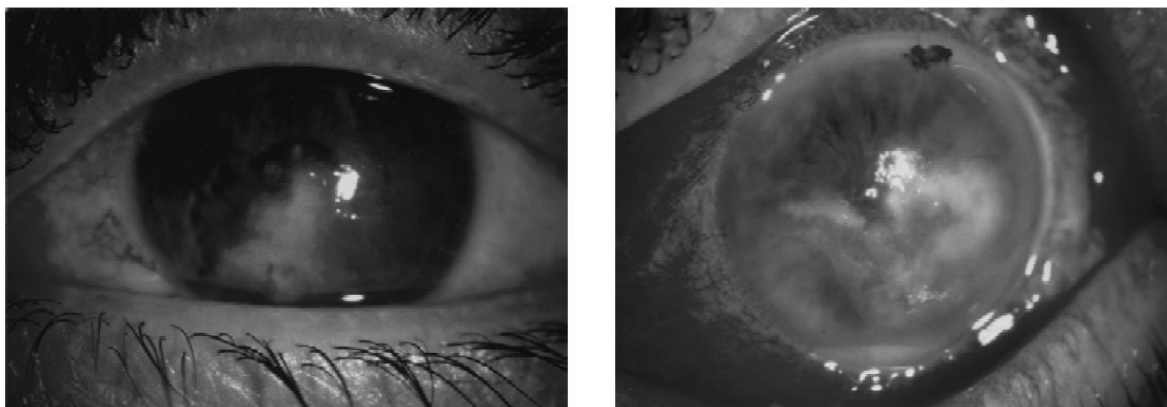


Figura 7. Úlcera corneal causada por *S. apiospermum*. Tomado de Wu *et al*, 2002 (101).

6.5 Sinusitis

S. apiospermum puede generar una sinusitis tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunosupresos. La presentación puede variar ampliamente, desde la afectación localizada de la mucosa, la cual es fácil de tratar, hasta una forma invasiva donde el hongo es capaz de invadir las estructuras óseas contiguas, con el riesgo de extenderse al cerebro, donde puede generar un absceso purulento en el lóbulo frontal que requiere tratamientos prolongados y combinaciones de terapias (17,75).

Cuando se presentan sinusitis recurrentes o de manera crónica, *S. apiospermum* puede crecer en los senos paranasales con drenaje escaso, en forma de bola fúngica o puede colonizar dichas estructuras, sin embargo, no suele presentarse invasión de la mucosa respiratoria ni erosiones y se utiliza el desbridamiento quirúrgico como tratamiento (17).

6.6 Infecciones diseminadas e invasivas

Esta condición se presenta sobre todo en pacientes cuyo sistema inmunológico se encuentra gravemente comprometido, como en aquellos con cáncer, neoplasias hematológicas, receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas o de órgano sólido, pacientes con inmunodeficiencias y aquellos que reciben terapia inmunosupresora.

La infección se va a producir por diseminación hematógena, desde los pulmones, lesiones cutáneas o cualquier fuente de infección localizada (31). Estas infecciones tienen tasas de mortalidad que pueden superar el 80 % (102), siendo más probable en pacientes con neutropenia profunda persistente, lo que suele estar asociado a un mal pronóstico, ya que puede producirse una rápida diseminación a los ganglios linfáticos (95). *Scedosporium* spp. puede aislarse en hemocultivos y puede producirse migración a órganos distales como cerebro, tiroides, corazón, riñones u ojos incluso en ausencia de endocarditis clínica (17).

Sin embargo, se han descrito casos de escedosporiosis diseminada en individuos inmunocompetentes, pero con defectos inmunológicos en el contexto de trasplantes, traumatismos, enfermedades pulmonares y síndrome de casi ahogamiento (49).

6.7 Síndrome de casi ahogamiento

Este es descrito como “la supervivencia, al menos temporal, tras la asfixia por inmersión en agua” (9). Se presenta en pacientes inmunocompetentes con antecedentes de aspiración de agua contaminada en asociación con casi ahogamiento; sobrevivientes de tsunami o aquellos involucrados en accidentes automovilísticos. El estado hipóxico tras la inmersión o el uso de corticosteroides para el tratamiento de la neumonía por aspiración puede comprometer la respuesta inmunitaria del hospedero, facilitando la penetración y propagación del microorganismo (17).

La mortalidad en estos casos es de aproximadamente el 74 %, pues suele darse una alta resistencia a los agentes antimicóticos y por la dificultad en el diagnóstico temprano, por lo que los pacientes desarrollan abscesos cerebrales semanas o meses después del incidente; cabe destacar que se ha reportado un período de latencia de hasta cuatro meses y medio (17).

6.8 Infecciones del SNC

En pacientes inmunosupresos, la infección del SNC se presenta como abscesos cerebrales únicos o, más comúnmente múltiples, meningitis, encefalitis, ventriculitis, vasculitis de vasos cerebrales y, ocasionalmente, aneurismas micóticos verdaderos y hemorragia intracerebral (17). Puede aparecer como una manifestación de enfermedad sistémica con una alta tasa de mortalidad (70). Mientras que en hospederos inmunocompetentes es resultado principalmente de un episodio de casi ahogamiento, con aspiración de conidias de agua contaminada y posterior diseminación hematógena desde los pulmones (30). Las manifestaciones clínicas pueden incluir fiebre, cefalea, alteración del estado mental, convulsiones y signos piramidales, incluso la hidrocefalia y el edema cerebral pueden agravar el cuadro clínico y provocar herniación y muerte cerebral (17).

6.9 Infecciones del torrente sanguíneo y endocarditis

La infección del torrente sanguíneo se encuentra en dos tercios de los pacientes con infección diseminada por *S. apiospermum*. La implicación clínica de este hallazgo radica en que un porcentaje significativo de pacientes podrían ser diagnosticados mediante hemocultivo (17). La alta frecuencia de infecciones del torrente sanguíneo puede estar relacionada con la capacidad de estos microorganismos para propagarse *in vivo* y, posiblemente, con la conidiación adventicia.

Se han reportado casos de endocarditis, aneurisma micótico y grandes vegetaciones murales causadas por *S. apiospermum* en válvulas nativas y protésicas, en receptores de trasplantes, usuarios de drogas intravenosas e incluso en inmunocompetentes (17). Los aneurismas micóticos, pueden afectar la aorta y el sistema circulatorio vertebro basilar, en hospederos inmunosupresos como inmunocompetentes, siendo manifestaciones poco comunes de infecciones diseminadas y se asocian con altas tasas de mortalidad (31).

6.10 Infecciones del sistema respiratorio (SR)

La infección inicia cuando el paciente inhala las conidias e ingresan al tracto respiratorio; normalmente las conidias pueden ser eliminados mecánicamente por la escalera mucociliar o por los macrófagos alveolares pulmonares, sin embargo, si los macrófagos no pueden

destruirlas, se produce la germinación. Una vez que germinan se da la invasión hifal del tracto respiratorio inferior; en pacientes inmunocompetentes se controlan las hifas y las conidias mediante los PMN, pero en inmunosupresos con defectos cuantitativos o cualitativos dicha respuesta no se genera, lo que puede provocar la invasión de los vasos sanguíneos y una posible diseminación hematológica (17).

Se ha observado que los pulmones son el lugar más común para infección por *S. apiospermum*, los síntomas clínicos incluyen tos, expectoración, hemoptisis, fiebre, disnea y dolor torácico pleurítico (61).

Los pacientes inmunocompetentes que sufren de esta infección suelen presentar pulmones con cavidades tuberculosas preexistentes o bronquiectasias (11,92), por lo que la infección broncopulmonar suele implicar la colonización de estas cavidades, aunque se ha informado neumonía con formación de abscesos (95). En individuos inmunosupresos, la enfermedad sinopulmonar con diseminación linfática y/o hematológica a varios órganos se produce con mayor frecuencia (20).

6.11 Otitis

La otomicosis del canal auditivo externo pueden ser de tipo agudo, subagudo o crónico, puede ser causadas por hongos filamentosos y levaduras. En la mayoría de las publicaciones la especie fúngica más prevalente es *Aspergillus sección nigri* seguido de *Aspergillus sección fumigati*, *Aspergillus sección flavi*, *Aspergillus sección terrei*, *Candida albicans* y el complejo de *Candida parapsilosis*, además se menciona otras especies menos comunes como *Scopulariopsis spp*, *Penicillium spp* y *Rhizomucor spp* (103) .

La otitis se puede presentar cuando el conducto auditivo externo se mantiene húmedo; como en la otitis media crónica con membranas timpánicas perforadas o cuando el conducto se llena de restos descamativos de dermatitis seborreica o psoriásica (17).

A pesar de que desde 1899 se reportó su presencia en una infección de oído, *S. apiospermum* es un infrecuente agente productor de otitis externa (103,104).

Los signos clínicos de las otomicosis por *S. apiospermum* suelen ser similares a los producidos por *Aspergillus spp* o *Fusarium spp*, lo que hace más complicado el diagnóstico (99) que junto a su baja incidencia y su presentación inespecífica provocan un retraso frecuente en el diagnóstico, ya que además se suele pensar primero en una causa de etiología bacteriana (104).

Por lo tanto, es fundamental realizar un examen micológico y un diagnóstico de laboratorio correcto, ya que esta otomicosis puede complicarse por extensión a huesos o tejidos blandos adyacentes, con mastoiditis y osteólisis del conducto auditivo externo (104).

6.12 Osteomielitis y artritis séptica

Ocurre en pacientes inmunosupresos e inmunocompetentes, se puede desarrollar como una complicación tardía del micetoma, aunque se ha observado que la mayoría de los pacientes con infección articular tienen antecedentes de traumatismo local, cirugía local o uso de esteroides intraarticulares(105). Una artritis séptica aguda se caracteriza por edema, eritema, dolor, pérdida de función y aumento localizado de la temperatura (17).

En hospederos inmunosupresos, es más probable que la afectación ósea y articular sea secundaria a la diseminación hematógena del hongo. En estos pacientes se ha reportado osteomielitis vertebral, que es una forma grave, restringida principalmente a pacientes con disfunción inmunitaria innata y adictos a drogas inyectables (75), también la osteomielitis de la base central del cráneo, que es una afección rara potencialmente mortal que se origina en el conducto auditivo externo y con menor frecuencia en infecciones nasosinusales, lo que se define como una osteítis del hueso temporal y la base del cráneo (63).

6.13 Colonización fúngica

Las especies de *Scedosporium* pueden provocar bronquitis y micosis broncopulmonares alérgicas. *S. apiospermum* es capaz de colonizar los senos nasales y las vías respiratorias de forma transitoria al exponerse, por ejemplo, a un inóculo por laborar en un entorno agrícola. En pacientes inmunocompetentes la situación se suele revertir al quitar la fuente de infección, sin embargo, cuando hay enfermedades pulmonares subyacentes, como

bronquiectasias, sarcoidosis, tuberculosis y fibrosis quística, la colonización puede persistir y en pacientes inmunodeprimidos puede provocar una diseminación (106)

Scedosporium es el segundo hongo filamentoso más frecuente aislado del esputo en pacientes con fibrosis quística, después de *Aspergillus fumigatus*, y se describe como un agente de colonización bronquial con una prevalencia del 8 %. Dicha colonización suele iniciar en la adolescencia alrededor de los 14 años y se puede volver crónica en algunos pacientes. Tiende a estar asociada a cavidades preexistentes, dando lugar a bolas fúngicas pulmonares (31), aunque la mayoría de los pacientes son asintomáticos (106).

Al ser un colonizante, es capaz de causar una enfermedad fúngica invasiva potencialmente mortal en pacientes con inmunosupresión grave, como los receptores de trasplantes de órganos sólidos, por esto no se debe ignorar la colonización en los candidatos y los receptores de trasplantes y se debe considerar la profilaxis (107)

También se ha descrito en la literatura la enfermedad broncopulmonar alérgica, relacionada con la colonización de *S. apiospermum* en pacientes con fibrosis quística (11). Otras infecciones debidas a *Scedosporium* spp. incluyen prostatitis crónica, peritonitis, esofagitis, infección renal y abscesos hepatoesplénicos (17).

CAPÍTULO 7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos histopatológicos y la presentación clínica de *Scedosporium* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Petriella* spp. y otros organismos hialohifomicóticos son muy similares, por lo que el cultivo es imprescindible para diferenciarlas de acuerdo con las características macroscópicas y microscópicas del hongo (17,64), pues tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas (11).

Desafortunadamente, es común que *Scedosporium* se identifique erróneamente y eso podría ser una razón de su incidencia relativamente baja. Dos características que diferencian microscópicamente a *S. apiospermum* de otros hongos son, la producción de conidias ovoides y el patrón de ramificación irregular de las hifas (11).

Según la forma clínica el diagnóstico diferencial puede incluir esporotricosis, nocardiosis, aspergilosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas (94).

Por ejemplo, los eumicetomas de *S. apiospermum* son similares a otros eumicetomas causados por otros hongos, además dependiendo de la fase evolutiva otras enfermedades pueden simular micetomas como lo son la cromoblastomycosis, la esporotricosis verrugosa, la tuberculosis, las micobacterias, la filariasis, el linfoma y algunas las enfermedades neoplásicas (17).

CAPÍTULO 8. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La infección por *S. apiospermum* puede ser diagnosticada por diversas metodologías, que incluyen: microscopía directa, aislamiento del hongo a partir de cultivo, histopatología, serología, biología molecular, entre otras (17).

8.1 Diagnóstico micológico

El diagnóstico de laboratorio se basa en métodos convencionales como la microscopía directa y el cultivo. El tipo de muestra va a cambiar según la forma clínica, por ejemplo, para las formas superficial y/o subcutánea, que incluye las infecciones cutáneas diferentes al micetoma, la muestra analizada puede ser: biopsia de piel, biopsia de nódulos supurativos, biopsia cutánea por punción, material líquido de los nódulos, entre otros. Para el micetoma la muestra analizada puede ser los granos, biopsia de los nódulos y drenaje de la lesión. En aquellas infecciones de tipo ocular se puede analizar raspado corneal, biopsia de córnea, humor acuoso y vítreo. En la infección de oído se puede utilizar hisopado del oído y material de descamativo de oído. Para los casos de infección de tipo sistémico, como para la infección del torrente sanguíneo (ITSA), se toma una muestra de sangre, o bien de abscesos, tejido pulmonar, mediastino, masa auricular, entre otros. Para la linfadenopatía se examina biopsia de los ganglios o pus extraída de estos; para las infecciones a nivel del sistema nervioso central se utiliza líquido cefalorraquídeo (LCR), biopsia de abscesos cerebrales o pus drenada de dichos abscesos.

8.1.1 Microscopía directa

Las técnicas incluyen la observación directa de las muestras con hidróxido de potasio (KOH) al 20 % y microscopía de fluorescencia utilizando blanco de calcoflúor; no obstante, son técnicas que no discriminan entre los diversos hongos filamentosos (17), pues se va a observar hifas ramificadas, hialinas y septadas, similares a las de otros microorganismos hialohifomicóticos (Figura 8). Sin embargo, las especies del complejo *S. apiospermum* parecen mostrar un patrón de ramificación más irregular y clamidosporas terminales o intercalares globosas, pero se debe realizar el cultivo para lograr una adecuada identificación (30,108)

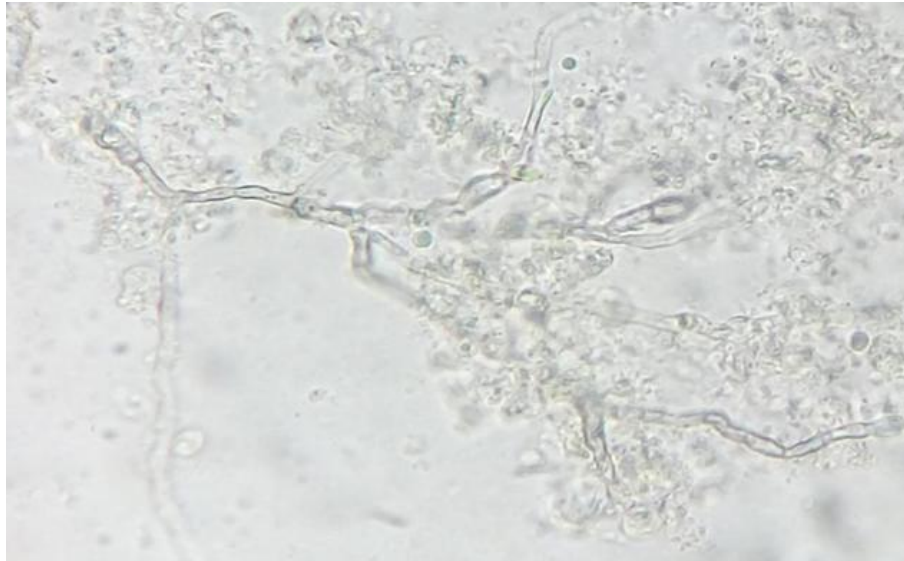


Figura 8. Preparación con KOH al 20%, Campo óptico observado en lente 40x, donde se observa la presencia de micelio hialino septado-ramificado. Tomado de Neeli *et al*, 2016

(109)

8.1.2 Cultivo en muestras diferentes a micetoma

Este hongo crece bien en medios usados de rutina en el laboratorio de micología, como agar Sabouraud y medios con cicloheximida, además, puede crecer en medios de cultivo bacteriológicos como agar sangre y agar chocolate (17). Para muestras respiratorias se sugiere la homogeneización del esputo con un mucolítico y el uso de diluciones seriadas (30). Sea cual sea el tipo de muestra, estas deben manipularse con cuidado para evitar la contaminación, y cuando se aíslan, siempre es importante tener en cuenta la fuente de la muestra, la cantidad de veces que se aisló el hongo (especialmente si se aisló del esputo) y la afección subyacente del paciente del que se tomó la muestra (17).

8.1.3 Cultivo en Micetoma

Se debe examinarse macroscópicamente para detectar la presencia de granos el exudado, pus, gasa de vendaje y el tejido de biopsia. Si se utilizan granos extraídos, la mayoría de los expertos recomiendan, antes de la inoculación en medios de cultivo, su lavado con etanol al 70 % y varias veces con solución salina estéril, con el fin de reducir la contaminación bacteriana (17).

8.1.4 Morfología macroscópica

El cultivo sigue siendo el pilar de la detección, ya que para un diagnóstico más específico se requiere el aislamiento del organismo. El *S. apiospermum* crece rápidamente, la temperatura óptima de crecimiento es entre 30 - 37 °C, madura en 5 - 7 días, forma colonias que inicialmente son de color blanco grisáceo, algodonosas, pero luego se vuelven de color gris ratón con una pigmentación de blanco a gris en el reverso y de aspecto veloso (Figura 9) (13,46,49,110). A pesar de que los cultivos suelen ser grises, marrones o casi negros debido a los pigmentos o a la producción de conidias marrones, el hongo tiene micelio hialino (75).



Figura 9. Morfología macroscópica de *S. apiospermum* en agar Sabouraud dextrosa después de una semana de incubación, anverso de la colonia. Tomado de Liu *et al*, 2020 (72)

8.1.5 Morfología microscópica

Las hifas son hialinas, septadas, con conidióforos simples largos o cortos que llevan conidias de forma individual o en un grupo pequeño. Las conidias son unicelulares y ovalados, con un extremo más grande hacia el ápice y una base truncada (Figura 10).

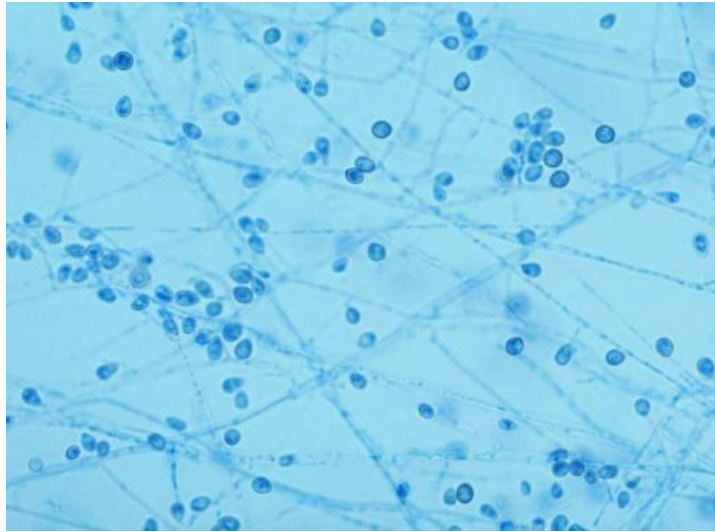


Figura 10. Morfología microscópica de *S. apiospermum*, tinción de azul de lactofenol, Campo óptico observado en lente 40x. Tomado de Bhally *et al*, 2004 (50)

8.2 Diagnóstico histopatológico

El diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas se basa a menudo en el examen histológico, los hallazgos en la citopatología y/o histopatología de *Scedosporium* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Petriella* spp. y otros organismos hialohifomicóticos son muy similares (17), por lo que estos no se pueden distinguir de manera confiable por su apariencia morfológica. A pesar de que todos producen hifas ramificadas, hialinas y septadas, las especies del complejo *S. apiospermum* muestran un patrón de ramificación más irregular y clamidosporas terminales o intercalares, globosas (30,108).

Los cortes histológicos pueden teñirse con H&E (Figura 11), o tinciones más específicas dirigidas contra los polisacáridos de la pared celular fúngica, como tinción de PAS (Figura 12) o GMS (Figura 13), estas son tinciones efectivas para identificar elementos hifales en los tejidos (20). La ramificación en *Scedosporium* spp. puede ser en ángulos agudos y dicotómica (17). Estas tinciones también son útiles para detectar elementos hifales y los granos de los micetomas, sin embargo, un diagnóstico más específico se basa en el aislamiento del organismo (17).

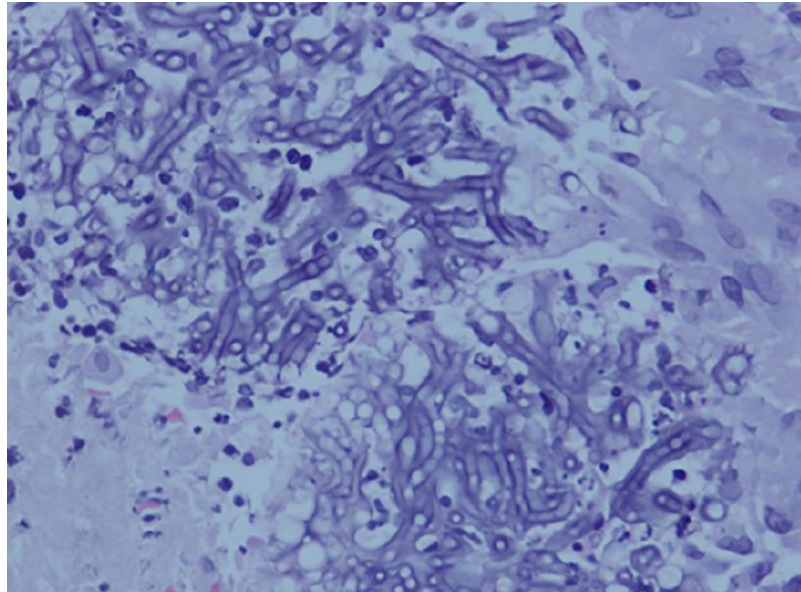


Figura 11. Tinción con de H&E de una biopsia cutánea que muestra hifas tabicadas de una hialohifomicosis causada por *S. apiospermum*. Tomado de Centellas *et al*, 2019.

(111)

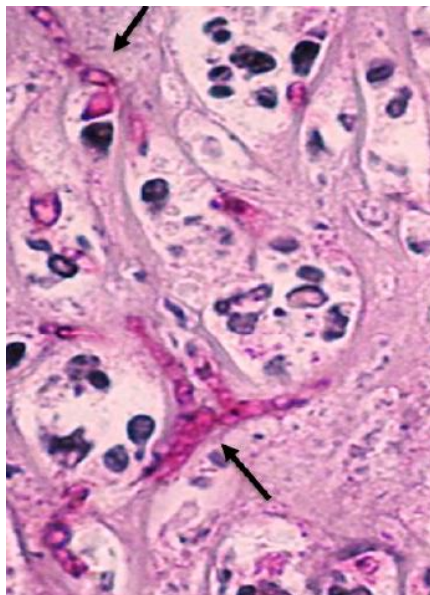


Figura 12. Corte histopatológico de tejido de riñón con tinción de PAS, la flecha negra señala una hifa de *S. apiospermum*. El aumento original de las imágenes es de $\times 400$.

Tomado de Mello *et al*, 2022 (112)

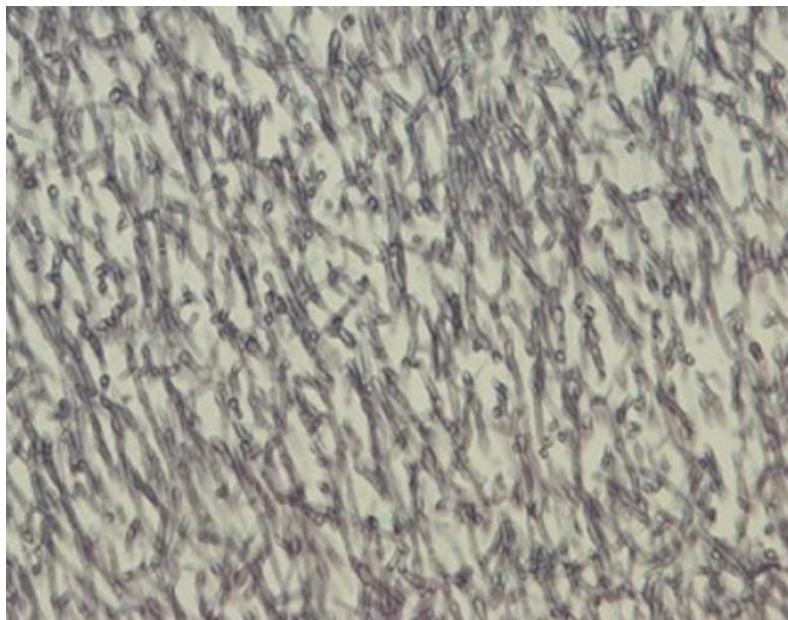


Figura 13. Tinción histopatológica GMS de tejido pulmonar, se observa hifas delgadas, delicadas y septadas que se ramifican en ángulos. Tomado de Liu *et al*, 2020 (72).

8.3 Otros métodos diagnósticos

8.3.1 Serología

Hasta la fecha, no existen reactivos o kits comerciales disponibles para detectar una sensibilización o para el serodiagnóstico de una infección debida al complejo *S. apiospermum*, los extractos antigénicos que suelen utilizarse son de fabricación casera en el laboratorio (15,20). La inmunodifusión o pruebas de Ouchterlony, puede ser útil para el diagnóstico de infecciones por *S. apiospermum*. El antígeno utilizado es un peptidoramnomano del micelio (15), pero se ha observado que puede ocurrir reacciones cruzadas con antígenos de otros hongos, como *A. fumigatus* (15,20,30,61).

Una prueba comercial que se usa es la detección de (1 → 3)-β-D-glucano sérico, que es un marcador inespecífico, pero puede utilizarse como complemento diagnóstico, ya que ha demostrado una buena sensibilidad en casos notificados de absceso cerebral invasivo por *Scedosporium* spp. Sin embargo, actualmente, no se dispone de ningún ensayo comercial específico para *Scedosporium* (113).

8.4 Diagnóstico molecular

Otra herramienta es la identificación basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la escedosporiosis invasiva. Wedde *et al.*, en 1998, informaron sobre una PCR específica de la especie que podía diferenciar *S. apiospermum* de *S. prolificans* (116). Se ha sugerido que los métodos moleculares de detección pueden ser paralelos a las técnicas clásicas, sin embargo, hay una limitación del diagnóstico molecular en micología, debido a la falta de técnicas estandarizadas, por lo que parece complementar en lugar de sustituir la micología diagnóstica convencional (17).

La secuenciación metagenómica de próxima generación (mNGS) consiste en una tecnología sensible, capaz de detectar patógenos poco comunes o no cultivables, en muestras de biopsia y fluidos corporales humanos, al garantizar la secuenciación detallada del contenido total de ADN o ácido ribonucleico (ARN) del microbioma. Por lo que su aplicación en la clínica se considera muy prometedora para el diagnóstico temprano, no solo por su independencia de las técnicas de cultivo, sino también por su corto tiempo de respuesta y su alta sensibilidad (114), por ejemplo, en pacientes con presentaciones poco comunes de infección por *Scedosporium* spp. (70,115).

8.5 Secuenciación

Las técnicas de secuenciación incluyen el secuenciar la región TUB del gen de la β -tubulina (30) y el ITS del ADN ribosómico (ADNr) fúngico, que es altamente variable y esencial para la identificación de especies mediante análisis de PCR. Las secuencias específicas de la región ITS, ubicadas entre los genes ARNr 18S, 5.8S y 28S, la hacen valiosa para la identificación de hongos a nivel de especie (116).

8.6 Espectrometría de masas

Recientemente, ha surgido la espectrometría de masas (MS) con desorción láser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDI-TOF) para la identificación de microorganismos. Esta técnica proporciona espectros de proteínas a partir de extractos crudos o células intactas y, como cada especie tiene un espectro característico, se puede identificar en cuestión de minutos mediante la comparación de su espectro con el de una biblioteca de espectros de

referencia. La simplicidad y el rápido tiempo de respuesta son las principales ventajas de la MS MALDI-TOF sobre los métodos actuales de identificación de microorganismos (117). Esta resulta ser una herramienta útil para la discriminación de especies dentro del complejo *S. apiospermum*, que actualmente no pueden identificarse mediante examen morfológico del cultivo (70,118).

CAPÍTULO 9. MANEJO TERAPÉUTICO

S. apiospermum se caracteriza por ser resistente a la mayoría de los fármacos antimicóticos clásicos, como la anfotericina B, caspofungina, anidulafungina, isavuconazol e itraconazol; por esto la infección por *S. apiospermum* se asocia con una alta tasa de mortalidad. Entre los azoles, el voriconazol y el posaconazol demuestran la mayor actividad *in vitro* y la micafungina es el fármaco antimicótico de la familia de las equinocandidas más activo (119).

El estándar de atención para el tratamiento de estas infecciones no está bien establecido, sin embargo, se considera que el voriconazol es el tratamiento de primera línea para la infección localizada o diseminada por *S. apiospermum* (72). Este triazol inhibe el citocromo P450 fúngico, lo que altera la síntesis de ergosterol al inhibir la 14-esterol desmetilasa del hongo (120), es metabolizado por las enzimas hepáticas del citocromo P450 CYP2C19, CYP3A4 y CYP2C9, y el 2 % se excreta sin cambios en la orina. Se estima que su biodisponibilidad es del 0.90 % en adultos sanos (121). Además, el voriconazol tiene una buena penetración de la barrera hematoencefálica, por esto se recomienda en infecciones del SNC (52).

Según datos encontrados en la literatura, se sugieren dosis entre 200 mg y 800 mg al día, durante un mínimo de seis meses, dicha dosis debe adaptarse a la concentración residual plasmática, debido a la variabilidad interindividual de la farmacocinética de esta molécula (105). Como es hepatotóxico, el voriconazol debe usarse con cuidado, guiado por la concentración sanguínea y pruebas de función hepática (122). Además, se recomienda la monitorización de los niveles del fármaco debido a un bajo índice terapéutico, una variación interindividual significativa en la expresión y función de CYP2C19 y CYP3A4, y la cinética no lineal altamente variable del voriconazol (121).

Otro tipo de tratamiento corresponde al desbridamiento quirúrgico, como opción para los pacientes, siempre que la fuente de infección sea accesible quirúrgicamente(92) y se trate de casos localizados (120,123). Esto puede ayudar a disminuir la carga de microorganismos presentes, permitir el acceso a medicamentos tópicos y eliminar el tejido desvitalizado en casos de angioinvasión (124).

Hoy en día, el tratamiento de primera línea es la terapia combinada, pero ante recurrencias frecuentes, incluso sin interrupción del tratamiento, las tasas de recuperación son bajas y la mortalidad se mantiene por encima del 65 %, mientras que cuando se produce diseminación es casi del 100 %, por lo que ha despertado especial interés (69).

Entre las terapias para tratar casos de infecciones por *S. apiospermum*, se ha demostrado la eficacia de las combinaciones de azoles y terbinafina; voriconazol y caspofungina (37).

La administración de GM-CSF aumenta el número de PMN circulantes, al estimular la proliferación y diferenciación de las células progenitoras mieloides, además de mejorar la actividad fagocítica. En consecuencia, la administración de GM-CSF podría ser potencialmente beneficiosa para resolver la escedosporiosis (80). La combinación, INF- γ y GM-CSF, estimula principalmente la respuesta inmunitaria inducida, ya que por su parte el INF- γ mejora la respuesta Th1, que es importante para controlar la enfermedad fúngica. Así se ha observado *in vitro* que la combinación de INF- γ y GM-CSF mejora significativamente la actividad de PMN contra especies de *Scedosporium* (75). También se ha observado que la combinación de INF- γ y terapia antimicótica ha sido eficaz en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (75) .

Con respecto a los nuevos antifúngicos, el olorofim en la escedosporiasis parece ser prometedor. Este fármaco, en desarrollo clínico, actúa ejerciendo la muerte celular fúngica mediante la inhibición de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), en la vía de la síntesis de la pirimidina, sin embargo, su comercialización sigue pendiente de la aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drugs Administration (FDA) (125). Parece tener la ventaja que su farmacocinética permite su uso con inmunosupresores concomitantes (126).

Es evidente que se necesitan nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de estas micosis (127), aunque actualmente se recomienda una combinación de dos o incluso tres fármacos antifúngicos, se debe tener perspectivas futuras, como la inmunoterapia que incluya las citocinas mencionadas (IFN- γ y GM-CSF) (17,31).

CAPÍTULO 10. ANÁLISIS DE CASOS POR *S. APIOSPERMUM* A NIVEL MUNDIAL

En los 94 años contemplados en este estudio y en las bases de datos consultadas, se encontraron 333 casos clínicos publicados de infecciones por *Scedosporium*; de los cuales 115 casos correspondían a micosis superficiales y subcutáneas y 218 casos a micosis sistémicas. Al dividir los casos de micosis superficiales y/o subcutáneas y micosis sistémicas causadas por *S. apiospermum* por décadas, se puede observar que a partir de la década de los años setenta aparecen los casos de micosis de tipo sistémica que fueron revisados, y se observa como los casos van aumentando conforme pasan los años (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de los 333 casos de micosis superficiales y/o subcutáneas y micosis sistémicas causadas por *S. apiospermum*, según la década en que se presenta.

Década	Superficiales y subcutánea (n = 115)	Sistémicas (n = 218)
1930-1939	1	0
1940-1949	0	0
1950-1959	3	0
1960-1969	2	0
1970-1979	2	7
1980-1989	0	2
1990-1999	10	16
2000-2009	35	69
2010-2019	50	84
2020-2024	12	40

Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

A continuación, se desglosa los casos encontrados en la literatura según tipo de micosis, para cada tipo de manifestación, se detalla el sexo biológico, distribución geográfica, factores predisponentes, métodos diagnósticos (examen directo, tinciones, cultivo y método de identificación de la especie) y el tratamiento aplicado a los pacientes. Cabe resaltar que en muchos casos se reportan diversos factores predisponentes, métodos diagnósticos y tratamientos, por lo que la sumatoria de los mismos es mayor al número de casos encontrados.

10.1 ANÁLISIS DE LOS CASOS CLÍNICOS DE MICOSIS SUPERFICIALES Y SUBCUTÁNEAS CAUSADAS POR *S. APIOSPERMUM*

De los 115 casos de micosis superficiales y subcutáneas revisadas, el 70.4 % ($n = 81$) eran en hombres y un 29.6 % ($n = 34$) en mujeres. La edad promedio encontrada corresponde a 55 años (mínimo 6 años, máximo 91 años).

La distribución geográfica de los 115 casos de micosis superficiales y subcutáneas por continente se distribuye de la siguiente manera: Europa con la mayor cantidad de casos que corresponde al 43.5 % ($n = 50$), seguido de Asia con 28.7 % ($n = 33$), América con 24.3 % ($n = 28$) y Oceanía con 3.5 % ($n = 4$), tal y como se puede observar en la Figura 14.

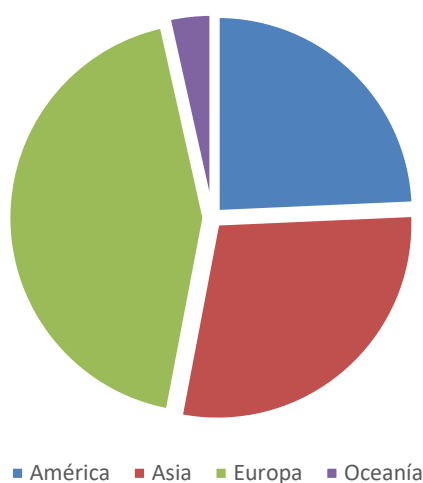


Figura 14. Distribución geográfica de las micosis superficiales y subcutáneas causadas por *S. apiospermum*, reportadas en la literatura de 1935 al 2024 ($n = 115$). Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

Las manifestaciones clínicas superficiales y subcutáneas fueron clasificadas como: infección cutánea primaria que se encontró en 40.9 % ($n = 47$) de los casos, infección ocular en el 33 % ($n = 38$), otomicosis en el 10.4 % ($n = 12$), micetoma en el 9.6 % ($n = 11$), infección subcutánea distinta de micetoma en el 5.2 % ($n = 6$) y onicomycosis en el 0.9 % ($n = 1$) de los casos reportados. La distribución de estas enfermedades es presentada en la Figura 15.

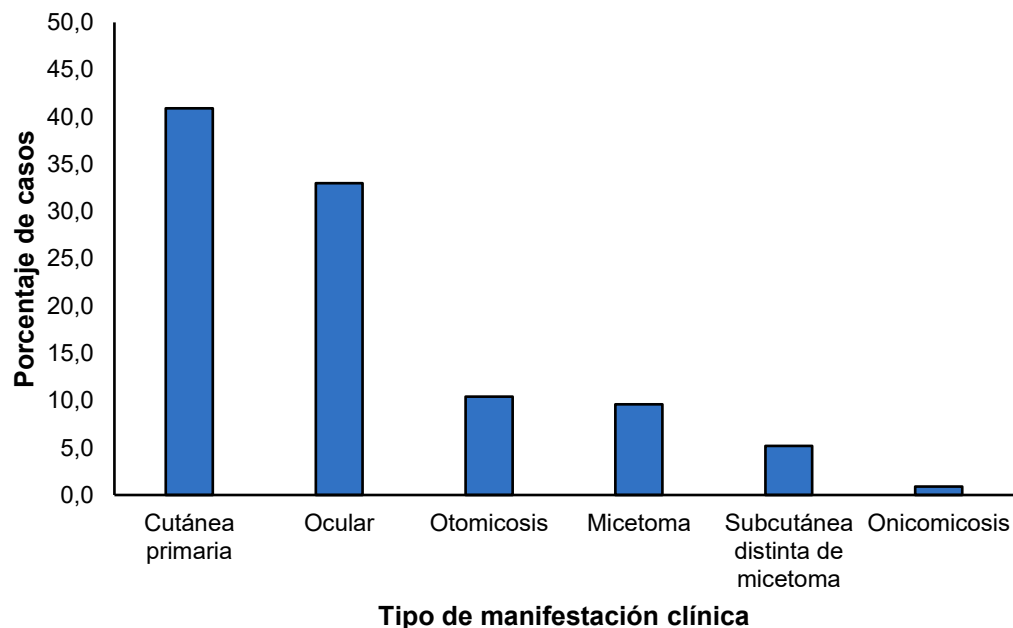


Figura 15. Manifestaciones clínicas de las micosis superficiales y subcutáneas causadas por *S. apiospermum*, reportadas en la literatura de 1935 al 2024 ($n = 115$). Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

10.1.1 Manifestación clínica cutánea primaria

La manifestación clínica cutánea primaria se comenzó a reportar a partir del año 1997, y hasta el 2024 se informaron de 47 casos, los cuales han sido más en hombres, con un 74.5 %, que, en mujeres, en las cuales se informa de un 25.5 % de los casos. La edad promedio de los 47 casos es de 65 años (mínimo 23 años, máximo 91 años) (Cuadro 2).

Según la distribución geográfica de los casos con manifestación clínica cutánea primaria, Europa reportó la mayor cantidad (1,11,91,93,128–142), seguido de Asia (85,122,143–156), América (94,157–162) y de Oceanía (163,164) (Cuadro 2), específicamente los países con mayor número de casos fueron Japón 14.90 % ($n = 7$), España 12.80 % ($n = 6$), EE. UU. 12.80 % ($n = 6$) y Francia 8.50 % ($n = 4$)

Cuadro 2. Distribución de los 115 casos de micosis superficiales y subcutáneas causadas por *S. apiospermum*, según manifestación clínica, sexo, rango de edad y área geográfica donde se reportan.

Manifestación clínica	Hombres /mujeres % (n)	Rango de edad (años)	Distribución geográfica % (n)				Total
			Europa	Asia	América	Oceanía	
Cutánea primaria	74.5 % (35) / 25.5 (12)	23 - 91	46.8 % (22)	34 % (16)	14.9 % (7)	4.3 % (2)	47
Ocular	63.2 % (24) / 36.8 (14)	9 - 75	42.1 % (16)	21.1 % (8)	31.6 % (12)	5.3 % (2)	38
Otomicosis	91.7 % (11) / 8.3 % (1)	6 - 84	50.0 % (6)	16.7 % (2)	33.3 % (4)	0	12
Micetoma	63.6 % (7) / 36.4 % (4)	26 - 70	36.4 % (4)	27.3 % (3)	36.4 % (4)	0	11
Subcutánea no micetoma	50 % (3) / 50 % (3)	27 - 81	16.7 % (1)	66.7 % (4)	16.7 % (1)	0	6
Onicomycosis	100 (1) / 0 (0)	68	100 % (1)	0	0	0	1

Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

Según los factores predisponentes que presentaron los pacientes, los mismos se reportaron en 45 casos, ya que dos casos se presentaron en pacientes inmunocompetentes. Los factores predisponentes se detallan en el Cuadro 3. Con respecto a la inmunosupresión secundaria, 38 pacientes lo presentaban; de los cuales 26 eran debida al uso de esteroides, 11 a medicamentos inmunosupresores o medicamentos para evitar el rechazo de órgano *post* trasplante y uno a quimioterapia. Otro factor predisponente encontrado en 13 pacientes fue el trasplante, de los cuales siete eran de tipo renal, dos pulmonares y de hígado, cardiaco, células madre y médula ósea un paciente de cada uno. Entre las inmunosupresiones primarias que se encontró en 12 pacientes, seis se debieron a artritis reumatoide, dos por la enfermedad de Still del adulto, uno de por enfermedad de Addison, uno por asma, uno por lupus y uno por polimiositis. En cuanto al oficio llevado a cabo por el paciente, seis eran jardineros (93,94,132,147,163,164), cuatro agricultores (151,152,154,157), uno ingeniero agrónomo (150) y uno granjero (148) (Cuadro 3).

En cuanto a las muestras analizadas para el diagnóstico de las infecciones cutáneas primarias estas fueron: biopsia de lesión, biopsia de piel, pus de nódulos supurativos o lesiones, piel de absceso, líquido de úlcera y/o nódulos pustulosos. Los métodos usados para el diagnóstico de esta infección se detallan en el Cuadro 4. El cultivo se realizó a la totalidad de las muestras ($n = 47$), de los cuales 31 provenían de tejido obtenido mediante biopsia de piel o nódulos, 15 de pus aspirado de las lesiones y uno de raspado interdigital. Mediante la observación microscópica de las colonias con lactofenol azul se identifican 44 aislamientos como *S. apiospermum* y tres como *Scedosporium* spp. Estos últimos aislamientos se confirman como *S. apiospermum* utilizando técnicas como Maldi-Tof y secuenciación de ITS (Cuadro 4).

En cuanto a los tratamientos utilizados para la manifestación cutánea primaria, el voriconazol fue el más utilizado (Cuadro 5), seguido del itraconazol. La cirugía y el desbridamiento quirúrgico han formado parte del tratamiento estándar en los pacientes con infección por *S. apiospermum* y debe considerarse siempre que sea posible, incluso en pacientes inmunocompetentes (119), se reportó el uso de terbinafina y fluconazol. El tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 13 semanas y de los 47 pacientes hay información de que seis fallecieron.

Cuadro 3. Distribución de los 115 casos de micosis superficiales y subcutáneas causadas por *S. apiospermum*, según factor predisponente reportado y la manifestación clínica.

Factor predisponente	Manifestación clínica					
	Cutánea primaria	Ocular	Otomicosis	Micetoma	Subcutánea no micetoma	Onicomycosis
Alcoholismo	0	0	1	0	1	0
Aspergilosis previa	1	0	1	0	0	0
Cáncer	5	0	0	0	0	0
Cirugías previas	2	2	1	1	0	0
Diabetes mellitus	16	6	3	0	2	0
Enfermedad cardíaca	6	1	1	0	0	0
Enfermedad coagulación	2	0	1	0	1	0
Enfermedad fórmula roja	1	0	0	1	0	0
Enfermedad hepática	5	0	1	0	0	0
Enfermedad pulmonar	9	0	1	0	0	0
Enfermedad renal	10	0	0	1	2	0
Fumador	1	0	0	0	0	0
Hipertensión	7	3	1	0	3	0
Inmunocompetente	2	13	5	9	1	1
Inmunosupresión primaria	12	2	3	0	1	0
Inmunosupresión secundaria	38	5	1	1	4	0
Inoculación traumática	23	26	1	7	4	0
Neoplasia hematológica	4	0	0	0	1	0
Neutropenia	1	0	0	0	0	0
Oficio	12	15	1	6	1	1
Trasplante	13	0	0	0	2	0
Uso de lentes de contacto	0	4	0	0	0	0
VIH	0	0	1	0	0	0

Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

Cuadro 4. Distribución de los 115 casos de micosis superficiales y subcutáneas causadas por *S. apiospermum*, según metodología usada para el diagnóstico y manifestación clínica.

METODOLOGÍA Positivos / número total procesados	Manifestación clínica					
	Cutánea primaria	Ocular	Otomicosis	Micetoma	Subcutánea no micetoma	Onicomycosis
Examen directo con KOH	11/14	16/17	3/5	5/5	5/5	0
Examen directo con Blanco de calcoflúor	2/2	0	0	0	0	0
Tinción de Gram	0	2/4	0	0	0	0
Examen directo con Negro de clorazol	1/1	0	0	0	0	0
Tinción de PAS	23/25	3/4	0	3/3	1/2	0
Tinción H&E	10/21	0/1	0	3/5	1/3	0
Tinción de Gridley y Grocott	7/8	2/2	0	1/1	0	0
Tinción GMS	4/5	3/3	0	2/2	0	0
Identificación por microscopía del cultivo	47/47	38/38	12/12	11/11	6/6	1/1
Identificación por secuenciación ITS	9	6	2	9	2	0
Identificación por Maldi-tof	4	0	0	4	1	0
Identificación por Secuenciación β -tubulina	1	1	1	1	1	0

Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

Cuadro 5. Distribución de los 115 casos de micosis superficiales y subcutáneas causadas por *S. apiospermum*, según tratamiento suministrado a los pacientes y manifestación clínica.

Tratamiento	Manifestación clínica					
	Cutánea primaria	Ocular	Otomicosis	Micetoma	Subcutánea no micetoma	Onicomycosis
Anfotericina B	2	19	1	1	0	0
Anidulafungina	0	0	1	0	0	0
Caspofungina	1	0	1	1	0	0
Cirugía	8	23	2	2	0	0
Clotrimazol	1	1	4	1	0	0
Desbridamiento quirúrgico	7	6	3	3	2	0
Fluconazol	3	10	0	3	0	0
Itraconazol	19	13	2	5	4	0
Ketoconazol	1	3	1	1	0	0
Miconazol	0	1	2	0	0	0
Natamicina	0	16	0	0	0	0
Nistatina	0	3	0	0	0	0
Posaconazol	0	0	0	1	0	0
Terbinafina	3	0	0	2	0	1
Voriconazol	30	18	6	6	3	0

Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

10.1.2 Manifestación clínica Ocular

De los 38 casos clasificados como manifestación clínica ocular, reportados de 1953 hasta el año 2024, se encontró que el 63.2 % se presentó en hombres y un 36.8 % de mujeres, con una edad promedio de 47 años (mínimo 9 años, máximo 75 años) (Cuadro 2). En cuanto a la distribución geográfica la mayoría de los casos fueron reportados en Europa, seguido de América, Asia y de Oceanía (Cuadro 2). Específicamente los países con mayor número de casos fueron EE. UU. con 26.3 % ($n = 10$), Turquía 10.50 % ($n = 4$), España 10.50 % ($n = 4$), India 10.50 % ($n = 4$), Francia 7.90% ($n = 3$), Italia y Japón con 5.30% ($n = 2$) cada uno.

La manifestación ocular se divide a su vez en queratitis ($n = 17$) (101,165–179), úlcera corneal ($n = 11$) (179–187), absceso corneal ($n = 3$) (188–190), endoftalmitis ($n = 2$)

(191,192), escleritis ($n = 2$) (179,193), panoftalmítis ($n = 1$) (194), coriorretinitis ($n = 1$) (23), y uveítis ($n = 1$) (195).

Con respecto a los factores predisponentes encontrados para la manifestación clínica ocular los que predominaron fueron la inoculación traumática la cual resulta ser el factor más importante para considerar (42,174) ya que se presenta con mayor frecuencia en personas sanas (95). El segundo factor predisponente reportado es el oficio llevado a cabo por el paciente ($n = 15$), donde 7 eran jardineros, 4 agricultores, 1 trabajador de planta de vidrio, 1 criador de lombrices, 1 trabajador de una pescadería y 1 ingeniero mecánico (196,197). El resto de los factores predisponentes se detalla en el Cuadro 3.

Las muestras analizadas para la manifestación clínica ocular corresponden a: raspado corneal, humor acuoso, material de vitrectomía, córnea explantada, entre otros. De los 38 casos se realiza examen directo solo a 17 muestras utilizando KOH (Cuadro 4), dando positivo en 16 casos, donde se observa micelio hialino, septado y un caso resultó negativo, el resultado de las tinciones realizadas en patología se detalla en el Cuadro 4.

El cultivo se realiza a la totalidad de las muestras ($n = 38$) (Cuadro 4), a partir de raspado corneal ($n = 29$), tejido corneal extraído ($n = 6$) y líquido drenado de abscesos ($n = 3$). Mediante la observación microscópica de las colonias se identifica *Monosporium apiospermum* ($n = 5$), *S. apiospermum* ($n = 31$), y *Scedosporium* spp. ($n = 2$), estos últimos casos se confirman como *S. apiospermum* utilizando secuenciación de ITS y de la β -tubulina (Cuadro 4).

El principal tratamiento utilizado fue la cirugía ($n = 23$) (Cuadro 5), que corresponde a queratoplastia penetrante ($n = 13$), enucleación ($n = 7$) y vitrectomía ($n = 3$). Como antifúngicos se usó la Anfotericina B, natamicina, itraconazol, fluconazol, además en algunos casos se recurrió al desbridamiento quirúrgico. El tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 14 semanas y del total de 38 pacientes no hay información de que alguno haya fallecido.

10.1.3 Manifestación clínica otomicosis

Los casos de otomicosis se comienzan a reportar en el año 1955, y hasta el 2019 se habían reportado 12 casos, los cuales fueron mayormente en hombres (91.7 %) (Cuadro 2), con una edad promedio de 47 años (mínimo 6 años, máximo 84 años). En cuanto a la distribución geográfica, la mitad de los casos fueron en Europa, un 33.3 % de América y 16.7 % de Asia (Cuadro 2). Específicamente los países con mayor número de casos fueron EE. UU. con 25 % ($n = 3$), España, Francia, Inglaterra e India con 16.7% ($n = 2$) cada uno, y Canadá con 8.3 % ($n = 1$).

La manifestación ótica se divide a su vez en otitis externas fúngicas que cursan con descamación, picor, exudación ($n = 10$) (50,99,103,104,198–203) y otomastoiditis ($n = 10$) (204,205).

Cinco de las infecciones se presentaron en pacientes inmunocompetentes, los cuales desarrollan normalmente infecciones locales como son las infecciones óticas (195). En otros pacientes si se reportó factores predisponentes como inmunosupresión primaria y diabetes (Cuadro 3).

Las muestras analizadas para otomicosis corresponden a: hisopados de oído, restos descamativos del conducto auditivo, líquido aspirado del oído. De los 12 casos se realiza examen directo solo en cinco casos, utilizando KOH; de los cuales tres dan positivo por micelio hialino, septado y dos dan negativos.

El cultivo se realiza a la totalidad de las muestras ($n = 12$), a partir de material del conducto auditivo ($n = 5$), hisopado de oído ($n = 4$), tejido necrótico ótico ($n = 2$) y líquido aspirado de oído ($n = 1$). Mediante la observación microscópica de las colonias se identifica *Monosporium apiospermum* ($n = 1$) y *S. apiospermum* ($n = 11$). Se confirman dos casos utilizando la secuenciación de ITS y la secuenciación de la β -tubulina en un caso (Cuadro 4).

El principal tratamiento utilizado fue el voriconazol (Cuadro 5), seguido del clotrimazol el desbridamiento quirúrgico también se utilizó y la cirugía en dos que corresponde a mastoidectomía. También se usó el itraconazol y el miconazol. El tiempo promedio del uso

de los antifúngicos fue de 12 semanas, y de los 12 pacientes hay información que dos fallecieron.

10.1.4 Manifestación clínica micetoma

Los 11 casos de micetoma se reportan desde 1935 y hasta el año 2017, de los cuales un 63.6 % son en hombres y un 36.4 % de mujeres (Cuadro 2). El promedio de edad fue de 45 años (mínimo 26 años, máximo 70 años). En cuanto a la distribución geográfica Europa (12,96,206,207) y América (14,208–210) presentaron la misma cantidad de casos, 36.4 % cada uno, y Asia con el 27.3 % (211–213). Específicamente los países con mayor número de casos fueron India, EE. UU. y Francia con 18.2 % ($n = 2$) cada uno, Brasil, Canadá, Hungría, Inglaterra, Taiwán con 9.1 % ($n = 1$) cada uno.

Los casos de micetoma reportados fueron más frecuentes en personas inmunocompetentes, que bajo ciertas circunstancias como un traumatismo desarrollaron el micetoma (214). Se reportó en siete casos al oficio llevado a cabo por el paciente, en esta revisión se reportó que tres eran agricultores, uno trabajador de lechería y dos dedicados al manejo de verduras (Cuadro 3).

Las muestras analizadas para el micetoma corresponden a: biopsia de lesión, biopsia de piel, pus de nódulos supurativos o lesiones, granos. De los 11 casos se realiza examen directo a cinco muestras, utilizando KOH, dando en su totalidad positivas por micelio hialino, septado (Cuadro 4).

De los 11 casos se realiza biopsia seis, los resultados de las tinciones se detallan en el Cuadro 4. En todas las positivas se observó micelio, excepto en una teñida con PAS y una con GMS y dos de H&E donde se observa granos.

El cultivo se realiza a las 11 muestras, de las cuales seis provenían de tejido obtenido mediante biopsia de piel o nódulos, dos de pus aspirado de las lesiones y dos de granos. Mediante la observación microscópica de las colonias se identifica *Monosporium apiospermum* ($n = 2$), *S. apiospermum* ($n = 8$), y *Scedosporium* spp. ($n = 1$), este último caso se confirma como *S. apiospermum* por la secuenciación de ITS. Otros aislamientos se confirman con la secuenciación de la β -tubulina y con el Maldi-tof (Cuadro 4).

El principal tratamiento utilizado para micetomas fue el voriconazol (Cuadro 5), seguido del itraconazol, el desbridamiento quirúrgico, el fluconazol, la terbinafina y la cirugía. El tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 32 semanas y de los 11 pacientes no hay información de que alguno falleciera.

10.1.5 Manifestación clínica infección subcutánea distinta de micetoma

De los casos clasificados como infección subcutánea distinta de micetoma, se tiene reportados, de 1995 hasta el año 2017, seis casos (215–220). En esta patología la distribución fue equitativa para hombres como mujeres, con una edad promedio de 60 años (mínimo 27 años, máximo 81 años) (Cuadro 2). El mayor número de casos fue en Asia con el 66.7 % de los casos; en América y de Europa cada uno con un 16.7 %. Específicamente los países con mayor número de casos fueron Corea con 33.3 % ($n = 2$), EE. UU., Hungría, India y Japón con 16.7 % ($n = 1$) cada uno (Cuadro 2).

Con respecto a los factores predisponentes encontrados, para la infección subcutánea distinta de micetoma, el que se reportó más fue la inoculación traumática de los elementos fúngicos. En cuatro casos se encontró inmunosupresión secundaria, de los cuales en un caso fue debida al uso de esteroides, dos casos por medicamentos inmunosupresores o medicamentos para evitar el rechazo de órgano *post* trasplante y en un caso por quimioterapia. En menor cantidad se presentaron casos asociados a hipertensión, enfermedad renal, diabetes mellitus y trasplante renal (Cuadro 3).

Las muestras analizadas para la infección subcutánea distinta de micetoma corresponden a: biopsia de piel, pus de nódulos supurativos. De los seis casos se realiza examen directo a cinco utilizando KOH, en todos se observó micelio hialino, septado (Cuadro 4).

De los seis casos se realiza biopsia en cuatro muestras, a las cuales se les practicó diversas tinciones, el resultado de estas se desglosa en el Cuadro 4.

El cultivo se realiza a la totalidad de las muestras ($n = 6$), las cuales provenían cuatro a partir de pus aspirado de las lesiones y dos de biopsia de piel. Mediante la observación microscópica de las colonias se identifica *S. apiospermum* ($n = 4$), y *Scedosporium* spp. (n

= 2). Utilizando la secuenciación de ITS se lleva a cabo la confirmación de *S. apiospermum* en dos casos y con la secuenciación de la β -tubulina y el Maldi-tof en un caso solamente cada uno (Cuadro 4).

El principal tratamiento utilizado fue el itraconazol (Cuadro 5), también se usó el voriconazol y el desbridamiento quirúrgico. El tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 15 semanas y no se informa de que alguno haya fallecido.

10.1.6 Manifestación clínica Onicomycosis

Hasta la fecha solo se encuentra en la literatura un caso reportado de onicomycosis en las uñas de las manos, en el año 2007, en un hombre de 68 años en España (221). Este paciente era inmunocompetente y se dedicaba a la jardinería. La muestra analizada corresponde a un raspado de uñas, al que no se le realiza KOH, solamente se cultiva una única vez, y mediante microscopía de las colonias que crecen se identifica un *S. apiospermum*. El tratamiento utilizado fue la terbinafina durante 20 semanas.

10.2 ANÁLISIS DE LOS CASOS CLÍNICOS DE MICOSIS SISTÉMICAS CAUSADAS POR *S. APIOSPERMUM*.

De los 218 casos de micosis sistémicas revisadas, un 61.5 % ($n = 134$) eran hombres y un 38.5 % ($n = 84$) mujeres. La edad promedio de los 218 casos fue de 50 años (mínimo 16 meses, máximo 88 años).

La distribución geográfica, por continente, de estos casos corresponde a Europa con un 36.7 % ($n = 80$), América con 36.2 % ($n = 79$), Asia con 22.5 % ($n = 49$), y Oceanía con 4.6 % ($n=10$) como se puede observar en la Figura 16.

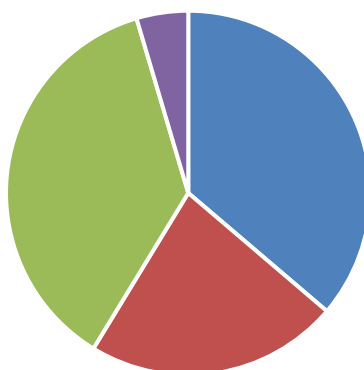


Figura 16. Distribución geográfica de las micosis sistémicas causadas por *S. apiospermum*, reportadas en la literatura de 1972 al 2024 ($n = 218$). Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

Para las micosis sistémicas, las manifestaciones clínicas fueron clasificadas como infección pulmonar 23.4 % ($n = 51$), ITSA 21.6 % ($n = 47$), infección SNC 17.0 % ($n = 37$), infección de hueso 11.9 % ($n = 26$), infección ocular 9.2% ($n = 20$), sinusitis 7.8% ($n = 17$), infección cutánea 5.5% ($n = 12$), linfadenopatía 1.8 % ($n = 4$), infección del tracto gastrointestinal (TGI) 0.9% ($n = 2$), infección del tracto urinario (ITU) 0.5 % ($n = 1$) e infección de la glándula tiroideas en 0.5% ($n = 1$). La distribución de estas enfermedades es presentada en la Figura 17.

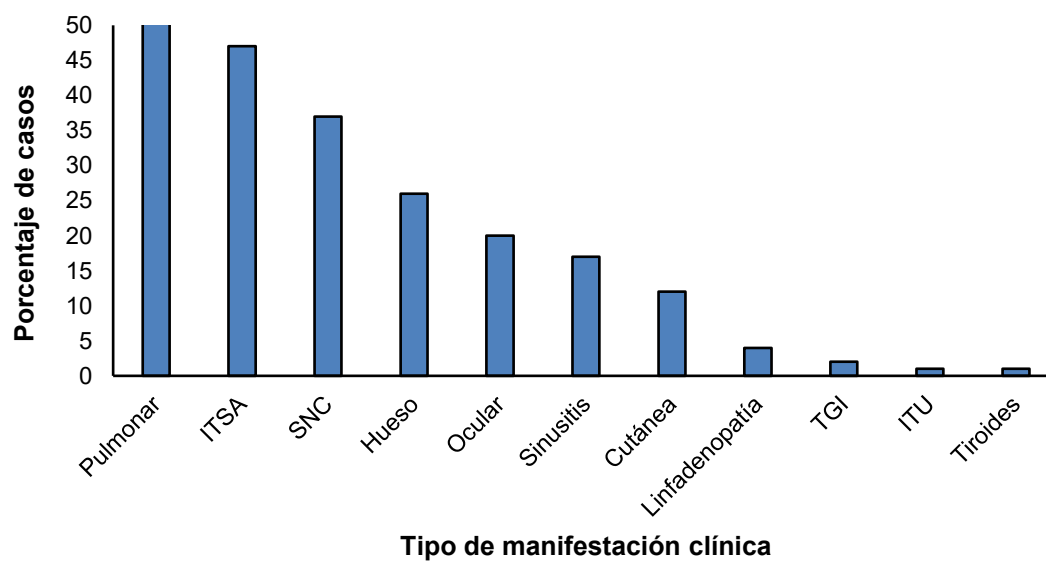


Figura 17. Manifestaciones clínicas de las micosis sistémicas causadas por *S. apiospermum*, reportadas en la literatura de 1972 al 2024 ($n = 218$). Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

10.2.1 Manifestación clínica pulmonar

La infección pulmonar por este hongo se comenzó a reportar en 1975 y hasta el 2024 encontramos 51 casos reportados. Esta manifestación se representó casi en la misma proporción entre hombres y mujeres (51.0 % / 49.0 %). La edad promedio de 47 años (mínimo 7 años, máximo 83 años) (Cuadro 6). Según la distribución geográfica en Europa se presentaron la mayor parte de los casos (6,44,222–237), seguido de América (19,92,238–242) y de Asia (61,72,116,214,243–251). Específicamente los países con mayor número de casos fueron EE. UU. 23.5 % ($n = 12$), China 11.80 % ($n = 6$), Francia y Japón 9.80 % ($n = 5$) y Brasil y España 7.80 % ($n = 4$).

Cuadro 6. Distribución de los 218 casos de micosis sistémicas causadas por *S. apiospermum*, según manifestación clínica, sexo, rango de edad y área geográfica donde se reportan.

Manifestación Clínica	Hombres /mujeres % (n)	Rango de edad	Distribución geográfica % (n)				Total
			Europa	Asia	América	Oceanía	
Pulmonar	51.0 % (26) / 49.0 % (25)	7 - 83	39.2 % (20)	25.5 % (13)	35.3 % (18)	0	51
Torrente sanguíneo	59.6 % (28) / 40.4 % (19)	10 - 80	36.2 % (17)	19.1 % (9)	38.3 % (18)	6.4 % (3)	47

Sistema Nervioso Central	67.6 % (25) / 32.4 % (12)	1.4 -80	35.1 % (13)	27.0 % (10)	35.1 % (13)	2.7 % (1)	37
Hueso	76.9 % (20) / 23.1 % (6)	6 - 88	46.2 % (12)	15.4 % (4)	34.6 % (9)	3.8 % (1)	26
Ocular	55.0 % (11) / 45.0 % (9)	21 -85	25.0 % (5)	15.0 % (3)	40.0 % (12)	20.0 % (4)	20
Sinusitis	58.8 % (10) / 41.2 % (7)	21 - 85	23.5 % (4)	29.4 % (5)	47.1 % (8)	0	17
Cutánea	66.7 % (8) / 33.3 % (4)	35 - 75	50.0 % (6)	25.0% (3)	25.0 % (3)	0	12
Linfadenopatía	50.0 % (2) / 50.0 % (2)	25 - 69	75.0 % (3)	25.0 % (1)	0	0	4
Tracto Gastro Intestinal	100 % (2) / 0	12 -85	0	0	50.0 % (1)	50.0 % (1)	2
Tracto Urinario	100 % (1) / 0	27	0	0	100 % (1)	0	1
Tiroides	100 % (1) / 0	48	0	100 % (1)	0	0	1

Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

Con respecto a los factores predisponentes encontrados para la manifestación clínica pulmonar, predominaron la enfermedad pulmonar previa, ya que 27 pacientes tenían el tejido pulmonar previamente dañado, como con una cavidad, bronquiectasia o un quiste pulmonar (164,240) (Cuadro 7). La inmunosupresión secundaria se reportó en 22 casos, de los cuales en nueve fue debida al uso de quimioterapia, ocho a esteroides y seis a medicamentos inmunosupresores o medicamentos para evitar el rechazo de órgano *post* trasplante. Cabe mencionar que en nueve pacientes no se encontró un factor predisponente, o se clasificaron como inmunocompetentes. Entre los factores reportados, nueve pacientes tenían un trasplante, de los cuales cinco eran de tipo pulmonar, dos de médula ósea, uno cardiaco y uno renal. Otros factores reportados son: cáncer, de los cuales tres eran adenocarcinoma pulmonar, uno de esófago, uno de vejiga, un linfoma y un melanoma. En cuanto al oficio como factor predisponente, dos eran horticultores, un jardinero, un agricultor, un trabajador siderúrgico, un trabajador de una planta de procesamiento de pollo y un carpintero. Se presentaron cuatro casos cuyo factor predisponente reportado fue el síndrome de casi ahogamiento (Cuadro 7).

Para el diagnóstico de las infecciones pulmonares se obtuvieron muestras de esputo, lavado broncoalveolar (BAL), biopsia pulmonar transbronquial, broncoscopia, entre otras. De los 51 casos, solo se realiza examen directo a 14 muestras utilizando KOH, de los cuales en 13 casos dio positivo observándose micelio hialino, septado y un caso fue negativo; el blanco de calcoflúor se realiza en un caso y dio negativo (Cuadro 8).

De los 51 casos se realiza biopsia en 22 y se usaron varias tinciones, el resultado de las estas se observa en el Cuadro 8.

El cultivo se realiza a 50 de los casos (Cuadro 8), con diversos tipos de muestras, como BAL, esputo ($n = 36$), biopsia pulmonar transbronquial, tejido pulmonar ($n = 18$) y líquido pleural ($n = 1$). Mediante la observación microscópica de las colonias se identificó *S. apiospermum* ($n = 45$), *M. apiospermum* ($n = 3$), y *Scedosporium* spp. ($n = 2$), estos últimos casos se confirman como *S. apiospermum* utilizando la secuenciación de ITS. El mNGS se realiza a partir de BAL para dos casos y un tercer caso se logra la identificación de *S. apiospermum* a partir de líquido pleural de forma directa, en este caso no hay cultivo solamente la identificación mediante mNGS (Cuadro 8).

Cuadro 7. Distribución de los 218 casos de micosis sistémicas causadas por *S. apiospermum*, según manifestación clínica y factores predisponentes.

Factor predisponente	Manifestación clínica										
	Pulmo- nar	Torrente sanguí- neo	SNC	Hueso	Ocular	Sinu- sitis	Cutánea	Linfade- nopatía	TGI	ITU	Glándula Tiroides
Alcoholismo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aspergilosis previa	4	4	2	2	0	1	1	0	0	0	0
Cáncer	7	1	0	2	1	0	1	0	0	0	0
Cirugías previas	3	8	1	4	5	4	0	0	0	0	0
Colonización por <i>S. apiospermum</i>	3	4	1	4	0	1	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	5	6	4	7	5	5	0	1	1	0	0
Enfermedad cardíaca	3	8	2	0	1	0	0	1	0	0	0
Enfermedad coagulación	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0
Enfermedad fórmula roja	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
Enfermedad hepática	2	2	4	1	0	1	1	2	1	0	1
Enfermedad pulmonar previa	27	14	7	2	5	2	3	2	0	0	0
Enfermedad renal	2	9	7	3	2	0	4	1	2	0	0
Fibrosis quística	9	6	0	3	1	0	0	0	0	0	0
Fumador	3	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
Hipertensión	3	4	5	2	3	3	1	0	0	0	0
Inmunocompetente	9	6	6	10	3	8	0	1	0	0	0
Inmunosupresión primaria	6	3	1	2	3	0	2	3	0	0	0
Inmunosupresión secundaria	22	32	15	6	8	4	11	2	0	1	1
Inoculación traumática	0	8	3	9	1	1	2	2	0	0	0
Neoplasia hematológica	5	7	5	1	3	1	4	0	0	1	0
Neutropenia	5	3	1	1	5	1	3	1	0	0	0
Oficio	7	5	2	0	2	1	1	1	0	0	0
Trasplante	9	23	9	3	4	0	3	0	0	1	0
Tuberculosis previa	7	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Síndrome de casi ahogamiento	4	4	10	1	0	0	0	0	0	0	0
Uso de lentes de contacto	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
VIH	2	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0

Cuadro 8. Distribución de los 218 casos de micosis sistémicas causadas por *S. apiospermum*, según metodología usada para el diagnóstico y manifestación clínica.

Metodología	Manifestación clínica										
	Pulmo- nar	Torrente sanguíneo	SNC	Hueso	Ocular	Sinusitis	Cutánea	Linfade- nopatía	TGI	ITU	Glándula tiroides
Examen directo con KOH	13/14	6/7	6/7	2/4	5/5	5/5	2/2	0/1	1/1	0	1/1
Examen directo con Blanco de calcoflúor	0/1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tinción de Gram	1/3	2/4	1/3	0/2	0	0	1/1	1/1	0	0	0
Tinción de PAS	5/6	8/8	4/6	2/5	1/1	1/2	2/3	1/2	0	0	0
Tinción H&E	4/5	8/8	2/5	2/2	3/4	4/4	4/7	0	0	0	0
Tinción de Gridley y Grocott	2/3	3/3	1/2	1/1	1/1	2/3	2/3	1/1	0	0	0
Tinción GMS	4/5	9/9	7/8	1/1	4/4	5/6	2/2	1/1	0	0	0
Identificación Microscopía del cultivo	50/50	47/47	37/37	26/26	20/20	16/17	12/12	4/4	2/2	0/1	1
Identificación de especie por Secuenciación ITS	9	4	6	2	1	1	3	0	0	1	0
Identificación de especie por Maldi-tof	0	0	0	2	3	2	2	1	0	0	0
Secuenciación β -tubulina	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0
Identificación de especie por mNGS	3	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

En cuanto al tratamiento de las infecciones pulmonares por *S. apiospermum* hasta la fecha no existe un tratamiento estandarizado, se han utilizado la extirpación quirúrgica, los antifúngicos o una combinación de ambos (252), en esta revisión el principal tratamiento utilizado fue el voriconazol (Cuadro 9), seguido de la cirugía, el itraconazol, la anfotericina B, el posaconazol y la terbinafina. El tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 16 semanas y de los 51 pacientes hay información de que 10 fallecen.

10.2.2 Manifestación clínica infección del torrente sanguíneo (ITSA)

Las infecciones del torrente sanguíneo se comienzan a reportar a partir del año 1987 y hasta el 2024 se identificaron 47 casos, los cuales han sido más casos en hombres que en mujeres (59.6 % / 40.4 %), con una edad promedio de 49 años (mínimo 10 años, máximo 80 años) (Cuadro 6). El 38.3 % de los casos se reportaron América (54,106,113,253–264), 36.2 % en Europa (38,81,82,120,123,237,265–275), 19.1 % en Asia (13,115,214,276–281) y 6.4 % en Oceanía (45,121,282) (Cuadro 6). Específicamente los países con mayor número de casos fueron EE. UU. 38.3 % ($n = 18$), España 12.8 % ($n = 6$), Italia 8.5 % ($n = 4$) y Australia y China 6.40 % ($n = 3$).

Con respecto a los factores predisponentes encontrados para la manifestación clínica en el torrente sanguíneo los que predominaron fueron la inmunosupresión secundaria, esta debida al uso de medicamentos inmunosupresores o medicamentos para evitar el rechazo de órgano *post* trasplante ($n = 22$), esteroides ($n = 7$), quimioterapia ($n = 3$). El siguiente factor predisponente corresponde a 23 pacientes con trasplante, de los cuales había de tipo pulmonar ($n = 12$), cardíaco ($n = 4$), renal ($n = 3$), médula ósea ($n = 2$) y células madre ($n = 2$). También se reportó 14 pacientes con enfermedad pulmonar, algunos con enfermedad renal (Cuadro 7).

Cuadro 9. Distribución de los 218 casos de micosis sistémicas causadas por *S. apiospermum*, según tratamiento aplicado y manifestación clínica.

Tratamiento	Manifestación clínica										
	Pulmonar	Torrente sanguíneo	SNC	Hueso	Ocular	Sinusitis	Cutánea	Linfadenopatía	TGI	ITU	Glándula tiroides
Anfotericina B	16	22	15	6	10	6	3	0	1	0	0
Anidulafungina	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Caspofungina	2	7	6	3	1	0	1	0	0	0	0
Cirugía	17	10	12	8	8	9	0	0	1	0	0
Clotrimazol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Desbridamiento quirúrgico	1	4	8	9	4	6	3	1	0	0	0
Flucitosina	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Fluconazol	1	3	3	1	7	1	2	1	0	0	0
Isavuconazol	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Itraconazol	17	15	5	7	3	3	3	2	0	0	0
Ketoconazol	1	1	2	0	1	1	1	0	0	0	0
Micafungina	2	6	0	1	1	0	0	0	0	1	0
Miconazol	1	3	0	1	1	2	1	0	0	0	0
Natamicina	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Nistatina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posaconazol	6	6	2	6	0	1	0	0	0	1	0
Terbinafina	3	9	7	3	2	1	1	0	0	1	0
Voriconazol	29	33	23	20	15	10	11	1	1	1	1

Elaboración propia a partir de la literatura consultada.

Las muestras analizadas corresponden a: hemocultivos, BAL, tejido blando de diferentes lugares. De los 47 casos se realiza examen directo solo a siete muestras, utilizando KOH, de los cuales en seis observa micelio hialino, septado, en una muestra se usó blanco de calcoflúor dando también positivo (Cuadro 8).

De los 47 casos se realiza biopsia en 33 muestras, a las cuales se les realiza diversas tinciones, para el resultado de estas ver Cuadro 8.

El cultivo se realiza a las 47 muestras, que provienen de biopsia de diversos tejidos cardiaco, pulmonar, cerebral, piel ($n = 27$), BAL, esputo ($n = 13$), hemocultivos ($n = 11$) y aspirado de lesión o pus ($n = 6$). Mediante la observación microscópica de las colonias se identifica *S. apiospermum* ($n = 46$) y *Scedosporium* spp. ($n = 1$), este último caso se confirma como *S. apiospermum* utilizando la secuenciación de ITS. El mNGS se realiza en una muestra de LCR y en una de secreción de lesión intracraneal, logrando la identificación de *S. apiospermum* en ambos casos (Cuadro 8).

Actualmente, no existe un protocolo aceptado internacionalmente para el tratamiento de la escedosporiosis invasiva, en este caso el principal tratamiento utilizado fue el voriconazol (Cuadro 9), también se usó en algunos casos la Anfotericina B, el itraconazol, la terbinafina y la caspofungina. Otros tratamientos corresponden a la cirugía. El tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 29 semanas, de los 47 pacientes hay información de que 29 fallecen.

10.2.3 Manifestación clínica infección del sistema nervioso central (SNC)

Las manifestaciones por infecciones *por S. apiospermum* en SNC se comienza a reportar en 1972, y hasta el año 2022 había 37 casos en la literatura. La mayoría de los casos se reportaron en hombres (67.6 %), con una edad promedio de 43 años (mínimo 16 meses, máximo 80 años) (Cuadro 6). En cuanto a la distribución geográfica de los casos se reportó un número igual en América y Europa, (35.1 % cada uno), seguido de Asia con un 27.0 % y de Oceanía 2.7 % (Cuadro 6). Específicamente los países con mayor número de casos fueron EEUU 29.7 % ($n = 11$), India 13.50 % ($n = 5$), Alemania 10.80 % ($n = 4$) y España, Italia y Tailandia con 5.40 % ($n = 2$) cada uno.

De 37 casos totales, 28 casos corresponden a absceso cerebral (5,9,14,52,58,60,100,119,238,283–300), cinco a meningitis (59,301–304), dos a meningoencefalitis (305,306), un caso a enfermedad neurológica progresiva (307) y un caso de lesión craneal (308).

Con respecto a los factores predisponentes encontrados para la infección del SNC los que predominaron fueron la inmunosupresión secundaria ($n = 15$), esta debida al uso de medicamentos inmunosupresores o medicamentos para evitar el rechazo de órgano *post* trasplante ($n = 9$), esteroides ($n = 4$), quimioterapia ($n = 2$). También se reportó el síndrome de casi ahogamiento. En los nueve reportes de pacientes con trasplante, cinco eran de tipo renal, uno de hígado, uno pulmón, uno de médula ósea y uno de células madre. Se reportaron seis casos en pacientes inmunocompetentes, otros factores reportados se detallan en el Cuadro 7.

Las muestras analizadas para la manifestación clínica del SNC corresponden a: tejido cerebral, material de absceso cerebral, biopsias de cerebro, LCR, entre otros. De los 37 casos se realizan siete exámenes directos utilizando KOH, dando en seis positivos por micelio hialino, septado y uno caso resultó negativo.

De los 37 casos se realiza biopsia en 18 muestras a las cuales se les realiza diversas tinciones, el resultado se detalla en el Cuadro 8. El cultivo se realiza a la totalidad de las muestras, que provenían a partir de tejido de biopsias cerebrales o material retirado de abscesos ($n = 20$), pus o material purulento extraído de los abscesos cerebrales ($n = 12$) y LCR ($n = 9$). Mediante la observación microscópica de las colonias se identifica *Allescheria boydii* ($n = 1$) en 1972, *M. apiospermum* ($n = 3$), *S. apiospermum* ($n = 32$) y *Scedosporium* spp. ($n = 1$), este último caso se confirma como *S. apiospermum* utilizando la secuenciación de ITS (Cuadro 8).

El principal tratamiento utilizado fue el voriconazol (Cuadro 9), seguido de la Anfotericina B, la cirugía, el desbridamiento quirúrgico, la terbinafina, y la caspofungina. El tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 25 semanas y del total de 37 pacientes hay información de que 18 fallecen.

10.2.4 Manifestación clínica de infección de hueso

De los 26 casos clasificados como manifestación clínica de infección de hueso, reportados de 1977 hasta el año 2024, la mayoría son en hombres (76.9 %), con una edad promedio de 43 años (6 años, máximo 88 años) (Cuadro 6). La distribución geográfica fue de 46.2 % de Europa (3,56,63,90,105,309–314), 34.6 % de América (7,42,315–321), 15.4 % de Asia (55,322–324) y 3.8 % de Oceanía (325). Específicamente los países con mayor número de casos fueron EEUU 26.9 % ($n = 7$), España 15.40 % ($n = 4$), Francia, India y Países bajos con 7.70 % ($n = 2$) cada uno.

Diez de los casos se presentaron en pacientes inmunocompetentes, lo que va de la mano del factor predisponente más común que es la inoculación traumática (Cuadro 7). La inmunosupresión secundaria se presentó en seis pacientes, debida al uso de medicamentos inmunosupresores o medicamentos para evitar el rechazo de órgano *post* trasplante ($n = 3$), esteroides ($n = 2$), quimioterapia ($n = 1$). Otros factores reportados se detallan en el Cuadro 7, entre los que se reporten tres con trasplante, dos de tipo pulmonar y uno células madre (Cuadro 7).

Las muestras analizadas para la manifestación clínica en hueso corresponden a: líquido articular, tejido óseo retirado, tejido obtenido mediante biopsia, entre otros. De los 26 casos se realiza examen directo solo a cuatro, utilizando KOH, de las cuales dos dan positivas por micelio hialino, septado y dos resultan negativas (Cuadro 8). De los 26 casos se realiza biopsia en 17 muestras, a las cuales se les realiza diversas tinciones, el resultado de las mismas se detalla en el Cuadro 8.

El cultivo se realiza a la totalidad de las muestras, provenientes de biopsias de tejido óseo ($n = 17$), líquido articular ($n = 5$) y material de desbridamiento o pus ($n = 4$). Mediante la observación microscópica de las colonias se identifica *Monosporium apiospermum* ($n = 1$) en 1972, *S. apiospermum* ($n = 23$) y *Scedosporium* spp. ($n = 2$), estos dos últimos casos se confirman como *S. apiospermum* utilizando la secuenciación de ITS y el otro caso mediante secuenciación de la β -tubulina; también se realiza Maldi-tof a 2 muestras más (Cuadro 8).

El principal tratamiento utilizado fue el voriconazol (Cuadro 9), seguido del desbridamiento quirúrgico, la cirugía, el itraconazol, la anfotericina B y el posaconazol, el tiempo promedio

del uso de los antifúngicos fue de 26 semanas y del total de 26 pacientes hay información de que dos fallecen.

10.2.5 Manifestación clínica infección ocular

La infección ocular se comenzó a reportar en 1973 y hasta el 2024 hay 20, de los cuales un 55.0 % eran de hombres y un 45.0 % de mujeres, con una edad promedio de 53 años (21 años, máximo 85 años) (Cuadro 6). La distribución geográfica fue de 40.0 % de América, 25.0 % de Europa, 20.0 % de Oceanía y 15.0 % de Asia (Cuadro 6). Específicamente los países con mayor número de casos fueron EE. UU. 35.0 % ($n = 7$), España 15.0 % ($n = 3$), Australia, Nueva Zelanda y Turquía con 10.0 % ($n = 2$) cada uno.

Esta manifestación se divide a su vez en: endoftalmitis ($n = 12$) (326–334), absceso corneal ($n = 3$) (196,197,335), escleritis ($n = 3$) (179,336,337), e infección del complejo orbitario ($n = 2$) (4,338),

Con respecto a los factores predisponentes encontrados para la infección ocular el que predominó fue la inmunosupresión secundaria ($n = 8$), la cual fue debida al uso de esteroides ($n = 4$), medicamentos inmunosupresores o medicamentos para evitar el rechazo de órgano *post* trasplante ($n = 3$), quimioterapia ($n = 1$). Se reportan otros factores como el trasplante, de tipo pulmonar ($n = 2$), renal ($n = 1$) y médula ósea ($n = 1$), otros se desglosan en el Cuadro 7.

Las muestras analizadas para la manifestación clínica ocular corresponden a: líquido ocular, raspado corneal, tejido ocular obtenido mediante biopsia, entre otros. De los 20 casos se realiza examen directo solo a cinco muestras, utilizando KOH, en todos los casos se observa micelio hialino, septado.

De los 20 casos en ocho la muestras fue biopsia, a las cuales se les realiza diversas tinciones cuyo resultado se detalla en el Cuadro 8. El cultivo se realiza a la totalidad de las muestras, las cuales provenían de aspirado vítreo ($n = 6$), tejido corneal, escleral o de vitrectomía ($n = 5$), raspados corneales ($n = 5$) y muestra quirúrgica o biopsia ocular ($n = 4$). Mediante la observación microscópica de las colonias se identifica *Monosporium apiospermum* ($n = 1$) en 1973, *S. apiospermum* ($n = 17$) y *Scedosporium* spp. ($n = 2$), estos

dos últimos casos se confirman como *S. apiospermum* utilizando la secuenciación de ITS en un caso y el otro caso mediante Maldi-tof (Cuadro 8).

El principal tratamiento utilizado fue el voriconazol (Cuadro 9), seguido de la anfotericina B, la cirugía, el fluconazol, el desbridamiento quirúrgico y el itraconazol. El tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 24 semanas y de los 20 pacientes hay información de que cuatro fallecen.

10.2.6 Manifestación clínica de sinusitis

Los casos de sinusitis se empezaron a reportar a partir del año de 1992, y hasta el 2023 había 17 casos, de los cuales el 58.8 % fue en hombres y un 41.2 % en mujeres, con una edad promedio de 60 años (21 años, máximo 85 años) (Cuadro 6). Según la distribución geográfica casi la mitad se reportaron en América (47.1 %) (14,64,304,339–343), 29.4 % de Asia (114,344–347), y 23.5 % de Europa (40,348,349). Específicamente los países con mayor número de casos fueron EE. UU. 35.3 % ($n = 6$), Francia 17.6 % ($n = 3$), e India con 11.8 % ($n = 2$).

Con respecto a los factores predisponentes, se encontró que ocho pacientes eran inmunocompetentes, entre los factores encontrados está la diabetes mellitus, cirugías previas, en cuatro casos fue la inmunosupresión secundaria debida al uso de esteroides ($n = 3$), quimioterapia ($n = 1$); solo un paciente era VIH, otros factores se desglosan en el Cuadro 7.

Las muestras analizadas para la sinusitis corresponden a: biopsia nasal, biopsia seno maxilar, material intraoperatorio, entre otros. De los 17 casos se realiza examen directo solo a cinco muestras, utilizando KOH y en todos los casos se observó micelio hialino, septado. De los 17 casos se realiza biopsia en 13 muestras a las cuales se les realiza diversas tinciones, el resultado se detalla en el cuadro 8. El cultivo se realiza a la totalidad de los casos ($n = 17$) en diversos tipos de muestras, a partir de tejido obtenido mediante biopsia ($n = 7$), masa intraoperatoria ($n = 5$), y colección purulenta ($n = 5$). Mediante la observación microscópica de las colonias se identifica *S. apiospermum* ($n = 14$) y *Scedosporium* spp. ($n = 2$), un cultivo fue negativo, sin embargo, se realiza mNGS a partir de tejido de biopsia

nasal y se confirma el *S. apiospermum*. Se realiza Maldi-tof en dos casos y con la secuenciación de ITS en un caso (Cuadro 8).

El principal tratamiento utilizado fue el voriconazol (Cuadro 9), seguido de la cirugía, la anfotericina B, el desbridamiento quirúrgico y el itraconazol. El tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 13 semanas y del total de 17 pacientes hay información de que tres fallecen.

10.2.7 Manifestación clínica cutánea

Esta manifestación suele estar relacionada con una diseminación hematógena del hongo, se conoce como infección cutánea secundaria, la cual se diferencia de la infección cutánea primaria que ocurre tras una inoculación traumática. Esta es una cutánea secundaria producto de una infección sistémica que suele afectar a pacientes graves en quienes, además de la piel, pueden verse afectados otros órganos (pulmones, corazón, cerebro, ojos, etc.), por lo que se puede aislar *S. apiospermum* a partir de hemocultivos (91).

La manifestación clínica cutánea por diseminación se comenzó a reportar en 1996, y hasta el año 2023 había 12 casos, la mayoría de los hombres (66.7 %) y un 33.3 % en mujeres, con una edad promedio de 59 años (35 años, máximo 75 años) (Cuadro 6). La distribución geográfica fue de 50.0 % de Europa (95,111,350–353), 25.0 % de América (354–356), y 25.0% de Asia (68,102,357). Específicamente los países con mayor número de casos fueron EE. UU. 25.0 % ($n = 3$) y España 16.7 % ($n = 2$).

Con respecto a los factores predisponentes encontrados para la manifestación clínica cutánea los que predominaron fueron inmunosupresión secundaria ($n = 11$), lo cual fue debida al uso de esteroides ($n = 4$), quimioterapia ($n = 4$) y uso de tratamiento inmunosupresor ($n = 3$). Se reportaron pacientes con trasplante ($n = 3$) que corresponde a dos de tipo renal y uno de tipo pulmonar. El resto de los factores predisponentes reportados se detallan en el Cuadro 7.

Las muestras analizadas para la manifestación clínica cutánea corresponden a: biopsia cutánea, material purulento o pus de los nódulos, hisopado de úlceras entre otros. De los 12 casos se realiza examen directo solo en dos, utilizando KOH, dando ambos positivos

por micelio hialino, septado. Nueve muestras fueron biopsias, a las cuales se les realiza diversas tinciones, el resultado se detalla en el Cuadro 8.

El cultivo se realiza a todas las muestras ($n = 12$), la que provenían de tejido obtenido mediante biopsia cutánea o de piel ($n = 6$), pus o exudado de los nódulos ($n = 5$), e hisopado de la úlcera ($n = 1$). Mediante la observación microscópica de las colonias se identifica solamente *S. apiospermum* ($n = 12$). Además, se realiza Maldi-tof en 2 casos, secuenciación de ITS en 3 y secuenciación β -tubulina en 2 casos (Ver cuadro 4).

El tratamiento más utilizado fue el voriconazol, seguido de la anfotericina B y el desbridamiento quirúrgico (Cuadro 9); el tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 13 semanas y del total de 12 pacientes hay información de que dos fallecen.

10.2.8 Manifestación clínica de linfadenopatía

La manifestación clínica de linfadenopatía se comienza a reportar en 1997, y hasta el año 2024, había cuatro 4 (252,358–360), los cuales se distribuyen de manera equitativa entre hombres y de mujeres, con una edad promedio de 56 años (25 años, máximo 69 años). Tres de los casos se reportaron en Europa y uno en Asia (Cuadro 6) Específicamente los países con casos fueron España 25.0 % ($n = 1$), Japón 25.0 % ($n = 1$), Reino Unido 25.0 % ($n = 1$) y Turquía 25.0 % ($n = 1$).

Con respecto a los factores predisponentes encontrados para la manifestación clínica linfadenopatía los que predominaron fue inmunosupresión primaria ($n = 3$), debida en dos casos con asma y otro caso con artritis reumatoide y síndrome Sjögren. El resto de los factores predisponentes reportados se desglosan en el Cuadro 7.

Las muestras analizadas para la manifestación clínica linfadenopatía corresponden a: biopsia de ganglios linfáticos ($n = 3$), material purulento o pus de drenaje quirúrgico ($n = 1$). De los cuatro casos solo se realiza examen directo a una muestra, utilizando KOH que resulta negativo. A los cuatro casos se les realiza biopsia, el resultado se desglosa en el cuadro 8. Así mismo, todas se cultivaron y por microscópica de las colonias se identifica solamente *S. apiospermum* ($n = 4$). Además, se realiza Maldi-tof en 1 para confirmar la identificación (cuadro 8).

Se utilizó como tratamiento itraconazol, voriconazol y fluconazol y en un caso se realizó desbridamiento quirúrgico, el tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de 12 semanas y no hay información de que alguno fallezca.

10.2.9 Manifestación clínica del Tracto gastro intestinal (TGI)

Solo se han reportado dos casos de infección sistémica por *S. apiospermum* con manifestación en el tracto gastrointestinal, específicamente de peritonitis, uno en 1999 y uno en el 2012 (361,362), ambos en hombres, con una edad promedio de 48 años (12 y 85 años), uno de ellos de América y otro de Oceanía (Cuadro 6). Específicamente los países con casos fueron Australia 50.0 % ($n = 1$), y Brasil 50.0 % ($n = 1$). Los factores predisponentes reportados son enfermedad renal en ambos pacientes, uno además con diabetes mellitus y el otro con enfermedad hepática (Cuadro 7).

Las muestras fueron líquido de diálisis peritoneal, una dio positiva por micelio hialino, septado al realizar el examen directo con KOH. También, ambas dieron positivas para el cultivo, los cuales se identificaron mediante la observación microscópica de las colonias como *S. apiospermum* (Cuadro 8).

El tratamiento utilizado fue el voriconazol, Anfotericina B, y la cirugía mediante el retiro del catéter Tenckhoff con el fin de eliminar el foco de la infección, el tiempo promedio del uso de los antifúngicos fue de seis semanas y ningún paciente fallece.

10.2.10 Manifestación clínica infección del tracto urinario

De la infección en tracto urinario se reporta un caso (363) en el año 2018, en un masculino de 27 años en EE.UU. (Cuadro 6), quien padece de una neoplasia hematológica (leucemia linfocítica aguda células B precursoras) al que se le realiza un trasplante de células madre hematopoyéticas con una inmunosupresión secundaria debido al uso de tratamiento inmunosupresor (Cuadro 7).

Se obtiene sedimento blanco del uréter distal, no se realiza examen directo y el cultivo resulta negativo, sin embargo, utilizando el tejido incluido en parafina del uréter distal se

realiza una secuenciación ITS ADNr y se confirma la presencia de *S. apiospermum* a partir del tejido y no de la colonia.

El tratamiento utilizado fue el voriconazol, posaconazol, micafungina y terbinafina (Cuadro 9), durante 64 semanas y el paciente no fallece.

10.2.11 Manifestación clínica de la glándula tiroides

Con manifestación en glándula tiroides, solo se reporta un caso, en el año 2010, en un masculino de 48 años, en la India (110) (Cuadro 6), quien tenía una enfermedad hepática, anemia hemolítica autoinmune, y con una inmunosupresión secundaria debido al uso de esteroides (Cuadro 7).

Se obtiene pus del absceso tiroideo, se realiza examen directo y cultivo, en el KOH se observa micelio hialino, septado; mediante la observación microscópica de las colonias del cultivo se identifica solamente *S. apiospermum*. El tratamiento utilizado fue el voriconazol durante cuatro semanas y el paciente no fallece.

Discusión

S. apiospermum fue reconocido como patógeno humano en 1911, en Italia, a partir de un aislamiento en un paciente con micetoma (11,14–16); y por mucho tiempo solo se encontraba en infecciones superficiales y subcutáneas, principalmente micetoma en personas inmunocompetentes, luego de sufrir un traumatismo sobre todo en los miembros inferiores (67).

Es a partir de los años setenta que se comienza a reconocer a este hongo como un importante patógeno oportunista que causa infecciones sistémicas, las cuales van en aumento hasta la actualidad, como se aprecia en el cuadro 1. Este aumento en las manifestaciones sistémicas por este hongo, pueden deberse entre otros factores, a que hoy en día la esperanza de vida, en pacientes con enfermedades previamente de alta mortalidad, ha aumentado, debido en parte a un mayor acceso a tratamientos a largo plazo para enfermedades inmunes, la existencia de procedimientos como trasplantes que van de la mano de medicamentos inmunosupresores, como la ciclosporina y el tacrolimus, que tienen como fin evitar la enfermedad injerto versus huésped, lo que genera una inmunosupresión secundaria lo cual aumenta en los pacientes la susceptibilidad a diversas enfermedades fúngicas invasivas, como las causadas por *S. apiospermum*, entre otros (218).

En este trabajo dividimos las manifestaciones en superficiales y/o subcutáneas y en sistémicas, con el fin de facilitar el análisis de las mismas.

De las escedosporiosis de tipo superficial y/o subcutáneo el mayor número de casos corresponde a cutánea primaria, seguida de la infección ocular, luego la otomicosis, el micetoma en cuarto lugar, la subcutánea distinta de micetoma y el último y un único caso de onicomycosis.

La manifestación cutánea primaria, ocular, micetoma o subcutánea distinta a micetoma se presentan en pacientes que pueden ser inmunocompetentes o en pacientes con cierta inmunosupresión causada por el uso de medicamentos de forma crónica; aunque se reportan factores predisponentes, debemos recordar que debe haber una inoculación traumática para que se inicie la infección, lo que en muchos casos fue reportado como el

factor predisponente. Los casos de otomicosis predominan en pacientes inmunocompetentes donde se desarrollan normalmente infecciones locales.

De las manifestaciones superficiales y/o subcutáneas, llama la atención dos aspectos, el primero es que el micetoma que es común en zonas templadas (55) y es endémico en países tropicales y subtropicales como la India (211), se encontraron escasos casos en este país, lo que puede deberse a que como es una micosis algo común no suele reportarse en su totalidad (212). Y el segundo aspecto corresponde a los escasos casos reportados a nivel mundial en uñas, donde sólo se presenta un caso en uñas de las manos, llamando la atención de que en ese caso no se observó la forma parasitaria del hongo directamente de la muestra, el diagnóstico solo se realizó con el cultivo, por lo que no estaría cumpliendo con los criterios para el diagnóstico de una onicomycosis por hongos filamentosos no dermatofitos (Criterios de Walshe y English), por lo que queda la duda de su correcta asociación con este caso de onicomycosis.

En la escedosporiosis de tipo superficial y/o subcutáneo se observa mayor número de casos reportados en hombres que en mujeres, lo cual puede deberse a que son los hombres los que suelen dedicarse a la agricultura u otros trabajos o actividades al aire libre en muchos países (197), donde la probabilidad de sufrir un traumatismo con materia vegetal contaminada es mayor (195). Sin embargo, parece ser que las infecciones se relacionan más con la exposición a ambientes donde se encuentra el hongo y los factores predisponentes del paciente, como la inoculación traumática o el oficio que poseen, que con el sexo biológico. Con respecto al rango de edad se observa que no hay un rango de edad definido, ya que los reportes de casos son de todas las edades, se tiene que la manifestación cutánea primaria, el micetoma, y la subcutánea diferente a micetoma tienen un rango que inicia en los veinte años de los pacientes, sin embargo, la manifestación ocular y la otomicosis se observa en menores de edad. En esta revisión se tiene la edad promedio encontrada corresponde a 55.3 años (mínimo 6 años, máximo 91 años), por lo que la escedosporiosis puede afectar a personas de todas las edades; en la literatura se habla de edades de 2 a 92 años (11).

Las infecciones superficiales y/o subcutáneas predominaron en Europa y América, específicamente la manifestación cutánea primaria, ocular, la otomicosis y la onicomycosis, mientras que la manifestación subcutánea diferente a micetoma predomina en el continente

asiático. Esto demuestra que es un hongo cosmopolita, lo que se puede deber a que tiene la capacidad de sobrevivir a una presión de oxígeno muy baja, tolerar altas concentraciones de sal y altas presiones osmóticas (43). A pesar de que la literatura indica que se encuentra más comúnmente en climas templados que en climas tropicales (44), con los datos encontrados se puede afirmar que tiene una distribución global, que incluye todo América, Australia y Europa central, entre otros (45).

Con respecto a los factores predisponentes totales para la forma superficial y/o subcutánea, los que más se repiten en los casos clínicos analizados corresponde a inoculación traumática, pues es lógico que para algunas de estas infecciones el hongo debe ser inoculado en el tejido subcutáneo, por lo que hay un número importante de paciente inmunocompetentes cuyo único factor reportado es el trauma a nivel subcutáneo. También se reportan factores como inmunosupresión secundaria, oficio que lleva a cabo el paciente, presencia de diabetes mellitus.

La inoculación traumática predomina en las manifestaciones ocular y cutánea primaria, sin embargo, no forma parte de la totalidad de los casos, también se presenta en los micetomas y en infección subcutánea diferente de micetoma, en el único caso de onicomiosis no se presenta dicho factor. La inoculación traumática puede ocurrir por traumas mecánicos con fómites (restos vegetales, material punzo cortante) o por cirugías previas como las oculares que incluye la extracción de cataratas, colocación de lentes intraoculares, trasplante de córnea, entre otros (17), todo esto conlleva la irrupción del epitelio (197) y la alteración de las barreras anatómicas lo que puede favorecer la infección por *S. apiospermum* al permitirle al hongo llegar al tejido subcutáneo (42,113). Muy ligado a este factor está el oficio al que se dedica el paciente, ya que al ejercer actividades como la jardinería, o la agricultura, los elementos fúngicos presentes en el suelo o la vegetación pueden implantarse a través de la piel o en tejidos blandos tras una inoculación directa y traumática (207), mediante espinas, astillas, herramientas de jardinería contaminadas con tierra (52) y desarrollarse la infección (199), en esta revisión este factor resulta ser importante en la manifestación ocular y cutánea primaria, en el resto se presenta también, pero en menor medida.

La inmunosupresión secundaria también es importante, presentándose mayormente en los casos de enfermedad cutánea primaria y en el resto de las manifestaciones también se

encuentra, pero no en la totalidad de los casos. Este estado de inmunosupresión inducido por medicamentos de uso prolongado como la quimioterapia, los esteroides, los medicamentos inmunosupresores o los medicamentos para evitar el rechazo de órgano post trasplante, reduce las reacciones inmunitarias mediadas por células, afectando la distribución y función de neutrófilos, monocitos y linfocitos, lo que puede predisponer a la infección por hongos como *S. apiospermum* (358)

Por otro lado, la diabetes mellitus se presenta en la manifestación cutánea primaria, ocular, en la subcutánea diferente a micetoma; no hay reportes en la onicomycosis y el micetoma. La importancia de este factor radica en que causa una disminución de la actividad fagocítica generando cierta inmunosupresión que unida a los niveles altos de glucosa promueven la infección fúngica (189) al permitir una mayor supervivencia de los hongos en el hospedero (252).

Finalmente, en los pacientes inmunocompetentes se presenta sobre todo la manifestación ocular y el micetoma, estos pacientes con una función inmunitaria normal, pueden sufrir de esta patología (214) tras alguna cirugía, traumatismo, entre otros (61). En ellos las infecciones se caracterizan por ser localizadas, ya sea en tejidos blandos, ojos, músculos, tendones, huesos o articulaciones tras el traumatismo (29,50).

En la forma superficial y/o subcutánea lo más importante siempre va a ser el trauma, ya que, aunque el paciente presente un alto grado de inmunosupresión, si no existe un trauma posiblemente no va a desarrollar la patología, por lo que es importante recordar entonces que según cual sea el factor predisponente este puede complicar el cuadro, pero no necesariamente va a ser la causa de la infección.

Se incluyen también otros factores que los pacientes analizados poseen como la enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, enfermedad renal, hipertensión, entre otros, los cuales no tiene nada que ver con la infección, pero se resumen pues se mencionan en los artículos revisados.

Para el diagnóstico lo ideal sería que se les realice examen directo a todas las muestras clínicas, para ofrecer de forma conjunta con el cultivo un diagnóstico completo y preciso. En los casos revisados de escedosporiosis superficial y/o subcutánea, esto no se dio, pues

se realizaron pocos exámenes directos, aunque el cultivo si se realizó a la totalidad de las muestras. El realizar el examen directo algunas personas lo obvian y recurren solo al cultivo, con la excusa de que, con solo ver micelio hialino, septado no se puede identificar el hongo, y que se puede confundir con infecciones por hongos del Complejo *Fusarium* o *Aspergillus* spp. (197) lo cual es cierto, pero con un examen directo positivo y un cultivo positivo no quedarían dudas si lo que aislamos es un contaminante o no. En los últimos años, la biología molecular, la secuenciación y el MALDI-TOF-MS han venido a complementar el diagnóstico tradicional y acelerar la identificación de los hongos.

Las tinciones a biopsias se usan para el diagnóstico de micosis en el área de patología; sin embargo, no se usan con frecuencia en los laboratorios clínicos ya que son complejas de realizar. Estas son de gran utilidad, pero se debe recordar que las hifas que se observan no se pueden diferenciar de otros hongos hialohifomicóticos o incluso con las tinciones de PAS, GMS y Grocott no se diferencian de hongos fuliginosos (8), por lo que el cultivo es esencial para el diagnóstico adecuado.

A nivel general en las manifestaciones superficiales y/o subcutáneas el tratamiento más utilizado es el voriconazol, seguido del itraconazol, la cirugía, la anfotericina B y el desbridamiento quirúrgico. Sin embargo, en la manifestación ocular se utiliza más la cirugía, en la manifestación subcutánea diferente a micetoma se utiliza mayoritariamente el itraconazol y en el caso de onicomycosis se utiliza la terbinafina. Tal como se menciona en la literatura el principal tratamiento utilizado es el voriconazol ((252), que según las guías europeas para el manejo de las hialohifomicosis es la primera línea de tratamiento (8). En cuanto al itraconazol, hay algunos informes de casos que han demostrado resultados satisfactorios (354) y se considera la segunda línea a seguir de tratamiento para estas micosis (8).

La (8) cirugía y el desbridamiento de las lesiones son métodos quirúrgicos que han formado parte del tratamiento estándar de los pacientes con infección por *S. apiospermum* y debe considerarse siempre que sea posible, incluso en pacientes inmunocompetentes (119). Antes de que los antimicóticos existieran, el método para controlar el micetoma por *S. apiospermum* era quirúrgico, principalmente la amputación (213), hoy en día se sigue utilizando, pero no de forma única, sino más bien se utiliza el desbridamiento quirúrgico acompañado del tratamiento antifúngico (56). Lo mismo sucede con las lesiones oculares

donde el principal tratamiento utilizado fue la cirugía que corresponde a queratoplastia penetrante, enucleación y vitrectomía, con el fin de disminuir la carga del hongo o eliminar el foco infeccioso, el momento y las indicaciones para la cirugía deben ser considerados por los oftalmólogos (197) e idealmente se debe combinar con terapia antimicótica (307). En algunos casos la Anfotericina B ha logrado la curación a pesar de la toxicidad de la preparación oftálmica (167) La natamicina es un agente antifúngico poliénico tópico aprobado FDA (173), que se ha recomendado como tratamiento de primera línea para la queratitis fúngica (167,171), aunque no se puede descartar el papel de esta en la reducción de la carga fúngica, su uso parece facilitar la respuesta positiva al tratamiento tópico posterior con voriconazol (173). En el caso de onicomycosis se utilizó la terbinafina que parece ser tratamiento que menos interacciones medicamentosas tiene, gracias a su mecanismo de acción y degradación hepática (8).

La duración del tratamiento de las infecciones superficiales y subcutáneas no está establecida, usualmente se relaciona con la localización de la infección y el estado inmunológico del paciente (115).

En cuanto a la escedosporiosis sistémica, esta se subdivide en diversas manifestaciones, donde la que presenta mayor número de casos es la de tipo pulmonar, seguida de la ITSA, infección del SNC, hueso, ocular, sinusitis, cutánea, linfadenopatía, TGI, ITU y un caso de micosis a nivel de la tiroides.

En la escedosporiosis de tipo sistémico, al igual que en la de tipo superficial y/o subcutáneo, se observa que el número de casos reportados es mayor en hombres que en mujeres; como ya mencioné, en la micosis superficial y/o subcutánea se podría deber a que son los hombres los que suelen dedicarse a la agricultura u otros trabajos o actividades al aire libre (197), donde la probabilidad de sufrir un traumatismo con materia vegetal contaminada es mayor (195). Sin embargo, estos no son factores predisponentes que posean los pacientes con micosis sistémicas, por lo que parece ser que las estas infecciones se relacionan más con las condiciones a las que se expone el paciente como trasplante, presencia de diabetes mellitus, inmunosupresión secundaria, entre otras, más que con el sexo biológico.

En estas infecciones el rango de edad es más amplio, hay casos de menores de edad con manifestación de hueso, pulmonar, ITS, y del TGI. Tal como se describió anteriormente la

escudosporiosis puede afectar a personas de todas las edades, habiéndose descrito casos entre los 2 y los 92 años (11), y actualmente encontramos el caso del niño de 1.4 años con un absceso cerebral en Reino Unido.

Las formas sistémicas de *S. apiospermum* predominaron en Europa y América, específicamente la manifestación pulmonar, ITSA, SNC, hueso, ocular, sinusitis, cutánea y la linfadenopatía; y un caso con manifestación del tracto gastrointestinal también incluyó a Oceanía; el único caso a nivel de la tiroides se presentó en el continente asiático. Como ya mencioné, las especies de *Scedosporium* spp. están ampliamente distribuidas en el medio ambiente, especialmente en el suelo, agua dulce, aguas residuales, aguas estancadas o contaminadas, estiércol y vegetación en descomposición (23,40–42); son tolerantes, por lo que tienen la capacidad de sobrevivir a una presión de oxígeno muy baja, toleran altas concentraciones de sal y altas presiones osmóticas (43), lo que les permite estar presentes de forma ubicua (37) en todo América, Australia y Europa central, entre otros (45)

La mayor parte de los pacientes con manifestación sistémica tiene algún factor predisponente; el que más se presenta es la inmunosupresión secundaria, seguido de la enfermedad pulmonar previa, pacientes con trasplantes, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad renal, neoplasia hematológica, inoculación traumática, cirugías previas, además de pacientes inmunocompetentes.

La inmunosupresión secundaria, se genera por el uso de medicamentos como quimioterapia, esteroides, terapia post trasplante. Tal y como la literatura lo menciona, en estos pacientes existe una mayor incidencia de infecciones, ya que se provoca una desregulación inmunológica (42), lo que permite la invasión y diseminación del hongo ((281), este factor predomina en la manifestación pulmonar, ITSA y SNC de esta revisión. Otro factor predisponentes reportado es la enfermedad pulmonar previa, por una disfunción de la mucosa respiratoria o por la presencia de cavidades preformadas (bronquiectasias, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, tuberculosis, fibrosis quística, síndrome de Job) (17,30); en estos pacientes se puede dar la colonización de bronquios o de las cavidades preexistentes, y en pacientes neutropénicos puede ocurrir una rápida propagación por vía hematogena (95) del hongo, lo que resulta ser más frecuente en la manifestación pulmonar y las ITSA.

Gracias al avance en el trasplante de órgano sólido o trasplante de células madre hematopoyéticas, y a la mejora de los resultados, los pacientes viven más tiempo, sin embargo, estos pacientes requieren una terapia inmunosupresora a largo plazo, sufren de agranulocitosis y de la enfermedad de injerto contra huésped. Lo que los hace más susceptibles a una amplia gama de organismos infecciosos oportunistas, como *S. apiospermum* (64,137,150); este factor predomina sobre todo en las infecciones del torrente sanguíneo.

También se reportó la infección sistémica en pacientes con diabetes mellitus, quienes tienen una respuesta inmunitaria deficiente (59), siendo más común en pacientes con infección a nivel del hueso o del torrente sanguíneo. Las infecciones por *S. apiospermum* suelen presentarse en pacientes con neoplasias hematológicas, los que tienen más probabilidades de ser neutropénicos en el momento del diagnóstico de la infección y de tener enfermedad diseminada durante períodos de neutropenia persistente debida a quimioterapia (31,39,63,64), siendo este factor predisponente más común en ITS, pulmonar, SNC.

En pacientes inmunocompetentes con infección sistémica, puede haber una predisposición a la infección al presentarse un síndrome de casi ahogamiento, donde el inóculo del hongo entra a través del árbol respiratorio y puede propagarse en el torrente sanguíneo y llegar al SNC (59). También se observa casos a nivel del hueso y del torrente sanguíneo donde se presenta una inoculación traumática, pero la cantidad de casos es menor a lo que se observa en las micosis de tipo superficial y/o subcutáneo.

Al igual que con las micosis superficiales y/o subcutáneas es importante recordar que según cual sea el factor predisponente, este puede complicar el cuadro, pero no necesariamente va a ser la causa de la infección. Se incluyen también otros factores que los pacientes analizados poseen como la hipertensión y la enfermedad renal, entre otros, los cuales no tiene nada que ver con la infección, pero se resumen pues también se mencionan en los artículos revisados.

Resulta interesante que a pesar de que la inmunosupresión es un factor predisponente, las infecciones se presentan ocasionalmente en pacientes con VIH en su forma de SIDA (7). Esto se puede deber a que gracias a la inmunidad innata los neutrófilos van a llegar a los

sitios de infección donde se da la fagocitosis de conidias y de manera posterior, van a inducir un estallido respiratorio con liberación de ROS (75), desgranulación y formación de NETs (88). Si los macrófagos no pueden destruir estas conidias, se necesitan PMN y linfocitos mononucleares para controlarlas, sin embargo, es posible que los hospederos inmunosuprimidos no puedan generar dicha respuesta debido a la presencia de diversos defectos inmunológicos (72). Sin embargo, en pacientes con VIH en etapa avanzada del SIDA (recuento de CD4+ por debajo de 200 células por uL) la inmunidad adaptativa es la que esta destruida, pero el papel y la función de neutrófilos y macrófagos que corresponde a la inmunidad innata esta preservada, y esta es la que se necesita para enfrentar a *S. apiospermum*. Si esta inmunidad no está comprometida, el riesgo de infecciones sistémicas por este hongo es bajo, por eso a pesar de que los pacientes con VIH tienen inmunosupresión no se observan tantos casos con *S. apiospermum*.

Para el diagnóstico de las infecciones micóticas, lo ideal siempre es realizar el examen directo, lamentablemente en los casos revisados se realiza muy pocos exámenes directos con respecto a la totalidad de los casos, pues se esperaría que el examen directo sea realizado a la totalidad de las muestras para ofrecer de forma conjunta con el cultivo un diagnóstico completo y preciso.

En esta serie de casos de escedosporiosis sistémica el cultivo de las muestras clínicas se realiza a la totalidad, lo cual es lo idóneo, ya que cultivo es considerado el método de referencia para el diagnóstico de infecciones fúngicas, y si se obtiene un cultivo se puede identificar el género y la especie por métodos de microscopía de la colonia (115). Cuando no se logra un cultivo exitoso, actualmente existen otros métodos como la secuenciación del ITS ADNr, donde se puede confirmar la presencia de *S. apiospermum* a partir del tejido. El uso del Maldi-tof tiene la ventaja de que es simple de realizar y el tiempo de respuesta es rápido (117), lo que permite discriminar especies dentro del complejo *S. apiospermum*, que actualmente no pueden identificarse mediante el examen morfológico del cultivo (70,118), por lo que si no se logra identificar la especie de hongo mediante observación microscópica de la colonia se puede utilizar este método.

La mNGS si se utilizaron en algunos casos de escedosporiosis sistémica, a diferencia de los casos de superficiales y/o subcutáneas analizados. Esta metodología tiene la ventaja de ser independiente del cultivo, tener un tiempo de respuesta corto y una alta eficiencia en

el reconocimiento del patógeno (115), estas se pueden utilizar cuando no se logra aislar la colonia del hongo y se debe utilizar otro tipo de muestras como el tejido.

En el caso de las manifestaciones de tipo sistémica el voriconazol fue el tratamiento más utilizado (116,252), considerado el fármaco de elección debido a su mejor penetración de la barrera hematoencefálica y a una respuesta *in vitro* más potente (297), seguido de la Anfotericina B, a pesar de que este fármaco no se recomienda debido a su resistencia *in vitro* (116), muchas veces se utiliza inicialmente pues es el fármaco de elección para las especies de *Aspergillus*, y cuando aún no se tiene el resultado del cultivo, se puede confundir la patología causada por *S. apiospermum* con una aspergilosis invasiva (13). Tanto la cirugía como el desbridamiento quirúrgico utilizados, funcionan como una opción en este caso, en conjunto con antifúngicos orales, siempre que la fuente de infección sea accesible quirúrgicamente (92) y se trate de casos localizados (120,123), la ventaja es que ayuda a disminuir la carga del hongo presente, permite el acceso a medicamentos tópicos y elimina el tejido desvitalizado en casos de angioinvasión (124).

Conclusiones

-*S. apiospermum* es un patógeno oportunista emergente que afecta tanto a pacientes inmunocompetentes como inmunosupresos.

-*S. apiospermum* es un hongo filamentoso que presenta diversas manifestaciones clínicas y se comporta como una micosis superficial y/o subcutánea o como una micosis sistémica.

-La mayoría de los casos analizados publicados en la literatura corresponden a la forma de micosis sistémica.

-La escedosporiosis de tipo superficial y/o subcutánea y sistémica de *S. apiospermum* predomina en el sexo biológico masculino.

-La edad promedio de 49.8 años en las micosis de tipo sistémico es menor que en las micosis de tipo superficial y/o subcutánea que corresponde a 55.3 años.

-Tanto las micosis sistémicas como las de tipo superficial y/o subcutáneo predominan en el continente europeo, continente americano y el continente asiático.

-La Infección cutánea primaria es la manifestación clínica con mayor número de casos en las micosis superficiales y/o subcutáneas.

-La Infección pulmonar es la manifestación clínica con mayor número de casos en las micosis sistémicas.

-Los factores predisponentes más reportados en la literatura para las micosis superficiales y/o subcutáneas causadas por *S. apiospermum* son: pacientes inmunocompetentes, inoculación traumática, diabetes mellitus, oficio del paciente e inmunosupresión secundaria.

-Los factores predisponentes más reportados en la literatura para las micosis sistémicas causadas por *S. apiospermum* son: inmunosupresión secundaria, enfermedad pulmonar, trasplante y enfermedad renal.

-El uso del examen directo es escaso tanto en micosis superficiales y/o subcutáneas como en las sistémicas.

-A la mayoría de las manifestaciones clínicas sistémicas se les realiza biopsia, donde las tinciones más utilizadas corresponden a tinción de PAS, tinción GMS y tinción H&E.

-*Aspergillus spp* no se diferencia de *Scedosporium spp.* por histopatología y comparten manifestaciones clínicas muy similares.

-El cultivo es el método de referencia para el diagnóstico de infecciones fúngicas y se realiza en casi la totalidad de los casos superficiales y sistémicos

.

-En las escedosporiosis de tipo superficial y sistémico se utilizan otros métodos diagnósticos como la secuenciación de ITS, la secuenciación de la β -tubulina, el Maldi-tof y el mNGS

.

-El tratamiento más utilizado para las micosis superficiales y/o subcutáneas por *S. apiospermum* corresponde a: voriconazol, itraconazol, desbridamiento quirúrgico y cirugía.

-El tratamiento más utilizado para las micosis sistémicas por *S. apiospermum* corresponde a: voriconazol, anfotericina B, itraconazol, desbridamiento quirúrgico y cirugía.

-El voriconazol debe considerarse el agente antifúngico de primera elección, dada su resistencia intrínseca a varios agentes antimicóticos.

-Para reducir la tasa de mortalidad por *S. apiospermum*, es necesario establecer métodos de diagnóstico rápidos y enfoques terapéuticos eficaces.

Referencias bibliográficas

1. Bower CPR, Oxley JD, Campbell CK, Archer CB. Short reports Cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection in an immunocompromised patient [Internet]. Vol. 52, JClin Pathol. 1999. Available from: <http://www.bmjpg.com>
2. Wongsuk T, Pumeesat P, Luplertlop N. Genetic variation analysis and relationships among environmental strains of *Scedosporium apiospermum* sensu stricto in Bangkok, Thailand. PLoS One. 2017;12(7).
3. Luijk B, Ekkelenkamp MB, De Jong PA, Kwakkel-van Erp JM, Grutters JC, van Kessel DA, et al. Effective Prolonged Therapy with Voriconazole in a Lung Transplant Recipient with Spondylodiscitis Induced by *Scedosporium apiospermum* . Case Rep Infect Dis. 2011;2011.
4. Loh UL, Tai PY, Hussein A, A Qamarruddin F. *Scedosporium apiospermum*: A Rare Cause of Aggressive Orbital Apex Syndrome. Cureus. 2018;10:8.
5. Gelabert-González M, Llovo-Taboada J, Reyes-Santías R, Arcos-Algaba A, Serramito-García R, Peñalver-Barral MD, et al. Absceso cerebral por *Scedosporium apiospermum*. Presentación de un caso con revisión de la literatura. Vol. 21, Neurocirugia. 2010.
6. Sav H, Altinbas R, Dursun ZB. A fatal invasive *Scedosporium apiospermum* pulmonary infection in an adult patient with malignant lung adenocarcinoma. Curr Med Mycol. 2021;6(3).
7. Thomson S, Alibhai K, Winkelaar G, Lien D, Halloran K, Kapasi A, et al. Case report of vertebral osteomyelitis and mycotic abdominal aortic aneurysm caused by *Scedosporium apiospermum* in a lung transplant patient with cystic fibrosis. In: Transplantation Proceedings. 2015.
8. Bonifaz Trujillo JA. Micología médica básica. 5th ed. Pérez MB, editor. México D.F: McGraw Hill; 2015. 1–738 p.
9. Buzina W, Feierl G, Haas D, Reinthaler FF, Holl A, Kleinert R, et al. Lethal brain abscess due to the fungus *Scedosporium apiospermum* (teleomorph *Pseudallescheria boydii*) after a near-drowning incident: Case report and review of the literature. Med Mycol. 2006;44(5).
10. Meletiadis J, Meis JFGM, Mouton JW, Rodriguez-Tudela JL, Donnelly JP, Verweij PE, et al. In vitro activities of new and conventional antifungal agents against clinical *Scedosporium* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(1).

11. Pieta A, Venetsanopoulou AI, Kittas C, Christaki E, Voulgari P V. Recurrent *Scedosporium apiospermum* Cutaneous Infection in a Patient with Rheumatoid Arthritis: The Potent Role of IL-6 Signaling Pathway Blockade: A Case-Based Review. Vol. 9, Journal of Fungi. 2023.
12. Tóth EJ, Nagy GR, Homa M, Ábrók M, Kiss I, Nagy G, et al. Recurrent *Scedosporium apiospermum* mycetoma successfully treated by surgical excision and terbinafine treatment: A case report and review of the literature. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2017;16(1).
13. Verghese S, Padmaja P, Chellamma MT, Leelavathy S, Nayar P. Prosthetic valve endocarditis caused by *Scedosporium apiospermum*. Indian J Med Microbiol. 2005;23(4).
14. Tadros TS, Workowski KA, Siegel RJ, Hunter S, Schwartz DA. Pathology of hyalohyphomycosis caused by *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*): An emerging mycosis. Hum Pathol. 1998;29(11).
15. Guarro J, Kantarcioglu AS, Horré R, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca Estrella M, Berenguer J, et al. *Scedosporium apiospermum*: Changing clinical spectrum of a therapy-refractory opportunist. Vol. 44, Medical Mycology. 2006.
16. Steinbach WJ, Perfect JR. *Scedosporium* Species Infections and Treatments. Vol. 15, Journal of Chemotherapy. 2003.
17. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. Vol. 21, Clinical Microbiology Reviews. 2008.
18. Arenas R. Micología Médica Ilustrada. Quinta. De Leon Fraga J, editor. México DF: Mcgraw-Hill; 2018. 1–458 p.
19. Arnett JC. Pulmonary Allescheriasis. Arch Intern Med. 1975;135(9).
20. Panackal AA, Marr KA. *Scedosporium/Pseudallescheria* Infections. Semin Respir Crit Care Med. 2004;2:171–1.
21. Steinbach WJ, Perfect JR. *Scedosporium* Species Infections and Treatments. Vol. 15, Journal of Chemotherapy. 2003.
22. Galvis V, Berrospi R, Tello A, Ramírez D, Villarreal D. Queratitis micótica causada por *Scedosporium apiospermum* en paciente inmunocompetente. Arch Soc Esp Oftalmol. 2018;93(12).
23. Kiratli H, Uzun Ö, Kiraz N, Eldem B. *Scedosporium apiospermum* chorioretinitis. Acta Ophthalmol Scand. 2001;79(5).

24. Wattier RL, Steinbach WJ. Mucormycosis, fusariosis, scedosporiasis, and other invasive mold diseases. In: Pediatric Transplant and Oncology Infectious Diseases. 2020.
25. Bouchara JP, Papon N. *Scedosporium apiospermum*. Vol. 27, Trends in Microbiology. 2019.
26. Staerck C, Yaakoub H, Vandeputte P, Tabiasco J, Godon C, Gastebois A, et al. The glycosylphosphatidylinositol-anchored superoxide dismutase of *Scedosporium apiospermum* protects the conidia from oxidative stress. Journal of Fungi. 2021;7(7).
27. Lackner M, de Hoog GS, Yang L, Ferreira Moreno L, Ahmed SA, Andreas F, et al. Proposed nomenclature for *Pseudallescheria*, *Scedosporium* and related genera. Fungal Divers. 2014;67(1).
28. Gilgado F, Gené J, Cano J, Guarro J. Heterothallism in *Scedosporium apiospermum* and description of its teleomorph *Pseudallescheria apiosperma* sp. nov. Med Mycol. 2010;48(1).
29. Walsh TH, Hayden RT, Larone DH. Larone's Medically Important Fungi. A guide to identification. Sexta. Canadá: ASM Press; 2018. 1–553 p.
30. Giraud S, Bouchara JP. *Scedosporium apiospermum* Complex: Diagnosis and Species Identification. Vol. 8, Current Fungal Infection Reports. 2014.
31. Ramirez-Garcia A, Pellon A, Rementeria A, Buldain I, Barreto-Bergter E, Rollin-Pinheiro R, et al. *Scedosporium* and *Lomentospora*: An updated overview of underrated opportunists. Med Mycol. 2018;56.
32. Mello TP, Aor AC, Gonçalves DS, Seabra SH, Branquinha MH, Santos ALS. Assessment of biofilm formation by *Scedosporium apiospermum*, *S. aurantiacum*, *S. minutisporum* and *Lomentospora prolificans*. Biofouling. 2016;32(7).
33. Luplertlop N, Pumeesat P, Muangkaew W, Wongsuk T, Alastruey-Izquierdo A. Environmental screening for the *Scedosporium apiospermum* species complex in public parks in Bangkok, Thailand. PLoS One. 2016;11(7).
34. Harun A, Perdomo H, Gilgado F, Chen SCA, Cano J, Guarro J, et al. Genotyping of *Scedosporium* species: A review of molecular approaches. In: Medical Mycology. 2009.
35. Pemán J, Salavert M. Enfermedad fúngica invasora por *Scedosporium*, *Fusarium* y *Mucor*. Rev Iberoam Micol. 2014;31(4).

36. Cruz R, Barros M, Reyes M. Infección pulmonar no invasora por *Scedosporium apiospermum* Pulmonary non invasive infection by *Scedosporium apiospermum*. Rev chil infectol. 2015;32(4).
37. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* and others. Clinical Microbiology and Infection. 2014;20(S3).
38. Montejo M, Muñoz ML, Zárraga S, Aguirrebengoa K, Amenabar JJ, López-Soria L, et al. Case reports. Infection due to *Scedosporium apiospermum* in renal transplant recipients: A report of two cases and literature review of central nervous system and cutaneous infections by *Pseudallescheria boydii/Sc. apiospermum*. Mycoses. 2002;45(9–10).
39. Rathi HS, Venugopal A, Rengappa R, Ravindran M. *Scedosporium* keratitis: An experience from a tertiary eye hospital in South India. Cornea. 2016;35(12).
40. Naik PP, Bhatt K, Richards EC, Bates T, Jahshan F, Chavda S V., et al. A Rare Case of Fungal Rhinosinusitis Caused by *Scedosporium apiospermum*. Head Neck Pathol. 2021;15(3).
41. Guegan H, Poirier W, Ravenel K, Dion S, Delabarre A, Desvillechabrol D, et al. Deciphering the Role of PIG1 and DHN-Melanin in *Scedosporium apiospermum* Conidia. Journal of Fungi. 2023 Feb 1;9(2).
42. Rajani AJ, Raval D, Chitale R, Durvasula R, Oring J, Powers R. A rare case of *Scedosporium apiospermum* osteomyelitis in an immunocompetent patient. IDCases. 2024;35.
43. Rougeron A, Giraud S, Alastruey-Izquierdo A, Cano-Lira J, Rainer J, Mouhajir A, et al. Ecology of *Scedosporium* Species: Present Knowledge and Future Research. Mycopathologia. 2018;183(1).
44. Ceccarelli L, Calisti G, Delle Rose D, Ricciardi A, Maffongelli G, Sordillo P, et al. Dapsone hypersensitivity syndrome complicated by *Scedosporium apiospermum* pneumonia in an immunocompetent patient. Infection. 2012;40(4).
45. Klinken EM, Stevenson BR, Kwok CHR, Hockley JA, Lucas M. Diffuse inflammatory aneurysmal aortitis secondary to *Scedosporium apiospermum* complex in an immunocompetent individual. Vol. 51, Pathology. 2019.
46. Subedi S, Chen SCA. Epidemiology of Scedosporiosis. Vol. 9, Current Fungal Infection Reports. 2015.

47. Kaltseis J, Rainer J, De Hoog GS. Ecology of *Pseudallescheria* and *Scedosporium* species in human-dominated and natural environments and their distribution in clinical samples. In: Medical Mycology. 2009.
48. Pham T, Giraud S, Schuliar G, Rougeron A, Bouchara JP. Scedo-Select III: A new semi-selective culture medium for detection of the *Scedosporium apiospermum* species complex. Med Mycol. 2015;53(5).
49. Luplertlop N. *Pseudallescheria/Scedosporium* complex species: From saprobic to pathogenic fungus. Vol. 28, Journal de Mycologie Medicale. 2018.
50. Bhally HS, Shields C, Lin SY, Merz WG. Otitis caused by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent child. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004;68(7).
51. Kanjanapruthipong T, Sukphopetch P, Reamtong O, Isarangkul D, Muangkaew W, Thiangtrongjit T, et al. Cytoskeletal Alteration Is an Early Cellular Response in Pulmonary Epithelium Infected with *Aspergillus fumigatus* Rather than *Scedosporium apiospermum*. Microb Ecol. 2022;83(1).
52. Wilson HL, Kennedy KJ. *Scedosporium apiospermum* brain abscesses in an immunocompetent man with silicosis. Med Mycol Case Rep. 2013;2(1).
53. Joel Melo DT, Patricia Fernández D V. Fibrosis Quística En El Adulto Cystic Fibrosis in Adults. Revista Clínica Las Condes. 2015;26(3).
54. Campa-Thompson MM, West JA, Guileyardo JM, Spak CW, Sloan LM, Beal SG. Clinical and Morphologic Findings in Disseminated *Scedosporium apiospermum* Infections in Immunocompromised Patients . Baylor University Medical Center Proceedings. 2014;27(3).
55. Mohan R, Gopakumar TS. Clinico-radiological improvement in an immunocompetent patient presented with *Scedosporium apiospermum* osteomyelitis. J Clin Orthop Trauma. 2016;7.
56. Ramos Martínez A, Orden Martínez B, Polo Laborda J, García Magallón B, Fernández Castro M, Ortega Sánchez C, et al. Artritis séptica por *Scedosporium apiospermum* de lenta instauración tras infiltración periarticular. Rev Iberoam Micol. 2012;29(4).
57. Horr  R, Marklein G. Isolation and clinical significance of *Pseudallescheria* and *Scedosporium* species. In: Medical Mycology. 2009.

58. Lee M gi, Choi J gyu, Son B chul. *Scedosporium apiospermum*: An emerging fatal cause of fungal abscess and ventriculitis after near-drowning. Asian J Neurosurg. 2018;13(03).
59. Kowacs PA, Soares Silvado CE, Monteiro De Almeida S, Ramos M, Abrão K, Madaloso LE, et al. Infection of the CNS by *Scedosporium apiospermum* after near drowning. Report of a fatal case and analysis of its confounding factors. J Clin Pathol. 2004;57(2).
60. Leechawengwongs M, Milindankura S, Liengudom A, Chanakul K, Viranuvatti K, Clongsusuek P. Multiple *Scedosporium apiospermum* brain abscesses after near-drowning successfully treated with surgery and long-term voriconazole: A case report. Mycoses. 2007;50(6).
61. Han J, Liang L, Li Q, Deng R, Liu C, Wu X, et al. Diagnosis of pulmonary *Scedosporium apiospermum* infection from bronchoalveolar lavage fluid by metagenomic next-generation sequencing in an immunocompetent female patient with normal lung structure: a case report and literature review. BMC Infect Dis. 2024;24(1).
62. Vázquez-Tsuji O, Rivera TC, Zárate AR, García MM. Endobronquitis por *Scedosporium apiospermum* en una niña con fibrosis quística. Rev Iberoam Micol. 2006;23(4).
63. Jalava-Karvinen P, Nyman M, Gardberg M, Harju I, Hohenthal U, Oksi J. *Scedosporium apiospermum* as a rare cause of central skull base osteomyelitis. Med Mycol Case Rep. 2016;11.
64. Chanqueo C. L, Gutiérrez R. C, Tapia P. C, Silva V. V, Razeto W. L, Misad S. C. Infección rinosinusal por *Scedosporium apiospermum* en un hospedero inmunocompetente. Revista Chilena de Infectología. 2009;26(5).
65. Zouhair R, Rougeron A, Razafimandimby B, Kobi A, Bouchara JP, Giraud S. Distribution of the different species of the *Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum* complex in French patients with cystic fibrosis. Med Mycol. 2013;51(6).
66. Rollin-Pinheiro R, de Meirelles J V., Vila TVM, Fonseca BB, Alves V, Frases S, et al. Biofilm formation by *Pseudallescheria/Scedosporium* species: A comparative study. Front Microbiol. 2017;8(AUG).
67. Matsumoto Y, Oh-I T, Nagai A, Ohyama F, Ooishi T, Tsuboi R. Case of cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection successfully treated with voriconazole. Journal of Dermatology. 2009;36(2).

68. Matsumoto Y, Oh-I T, Nagai A, Ohyama F, Ooishi T, Tsuboi R. Case of cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection successfully treated with voriconazole. *Journal of Dermatology*. 2009 Feb;36(2):98–102.
69. Martínez-Alarcón D, Balloy V, Bouchara JP, Pieters RJ, Varrot A. Biochemical and structural studies of target lectin SapL1 from the emerging opportunistic microfungus *Scedosporium apiospermum*. *Sci Rep*. 2021;11(1).
70. Gao S, Ma X, Kang Y, Zhang Z, Zhang Y, Zhou W, et al. Brain abscess caused by *Scedosporium boydii* in a systemic lupus erythematosus patient: A case report and literature review. *Indian J Med Microbiol*. 2022;40(4).
71. Lin D, Qurat-UI-Ain K, Lai S, Musher DM, Hamill R. Cerebral *Scedosporium apiospermum* infection presenting with intestinal manifestations. *Infection*. 2013;41(3).
72. Liu W, Feng R, Jiang H. Management of pulmonary *Scedosporium apiospermum* infection by thoracoscopic surgery in an immunocompetent woman. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(7).
73. Silva BA, Pinto MR, Soares RMA, Barreto-Bergter E, Santos ALS. *Pseudallescheria boydii* releases metallopeptidases capable of cleaving several proteinaceous compounds. *Res Microbiol*. 2006;157(5).
74. Lopes LCL, Rollin-Pinheiro R, Guimarães AJ, Bittencourt VCB, Martinez LR, Koba W, et al. Monoclonal antibodies against peptidorhamnomannans of *Scedosporium apiospermum* enhance the pathogenicity of the fungus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(10).
75. Lackner M, Guarro J. Pathogenesis of *Scedosporium*. *Curr Fungal Infect Rep*. 2013;7(4).
76. Silva BA Da, Santos ALS Dos, Barreto-Bergter E, Pinto MR. Extracellular peptidase in the fungal pathogen *Pseudallescheria boydii*. *Curr Microbiol*. 2006;53(1).
77. Bertrand S, Larcher G, Landreau A, Richomme P, Duval O, Bouchara JP. Hydroxamate siderophores of *Scedosporium apiospermum*. *BioMetals*. 2009;22(6).
78. Lima OC, Larcher G, Vandeputte P, Lebouil A, Chabasse D, Simoneau P, et al. Molecular cloning and biochemical characterization of a Cu,Zn-superoxide dismutase from *Scedosporium apiospermum*. *Microbes Infect*. 2007;9(5).
79. Le Govic Y, Papon N, Gal S Le, Lelièvre B, Bouchara JP, Vandeputte P. Genomic organization and expression of iron metabolism genes in the emerging pathogenic mold *Scedosporium apiospermum*. *Front Microbiol*. 2018;9(APR).

80. Roilides E, Simitsopoulou M, Katragkou A, Walsh TJ. Host immune response against *Scedosporium* species. In: Medical Mycology. 2009.
81. Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, Denis O, Estenne M, Nolard N, et al. Disseminated *Scedosporium apiospermum* Infection in a Cystic Fibrosis Patient After Double-lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25(5).
82. Miraldi F, Anile M, Ruberto F, Tritapepe L, Puglese F, Quattrucci S, et al. *Scedosporium apiospermum* atrial mycetomas after lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Infectious Disease*. 2012;14(2).
83. Vandeputte P, Ghamrawi S, Rechenmann M, Iltis A, Giraud S, Fleury M, et al. Draft genome sequence of the pathogenic fungus *Scedosporium apiospermum*. *Genome Announc*. 2014;2(5).
84. Figueiredo RT, Bittencourt VCB, Lopes LCL, Sasaki G, Barreto-Bergter E. Toll-like receptors (TLR2 and TLR4) recognize polysaccharides of *Pseudallescheria boydii* cell wall. In: *Carbohydrate Research*. 2012.
85. Yu Z, Hu L, Jiang M, Ning H, Xu C, Li B, et al. Dermatic *Scedosporium apiospermum* infection after autologous bone marrow transplantation. *Internal Medicine*. 2013;52(6).
86. Buldain I, Martin-Souto L, Antoran A, Areitio M, Aparicio-Fernandez L, Rementeria A, et al. The host immune response to *Scedosporium/Lomentospora*. *Journal of Fungi*. 2021;7(2).
87. Gil-Lamaignere C, Roilides E, Lyman CA, Simitsopoulou M, Stergiopoulou T, Maloukou A, et al. Human Phagocytic Cell Responses to *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*): Variable Susceptibility to Oxidative Injury. *Infect Immun*. 2003;71(11).
88. Luna-Rodríguez CE, González GM, Montoya AM, Treviño-Rangel R de J, Sánchez-González A. Production of neutrophil extracellular traps (NETs) in response to *Scedosporium apiospermum* in a murine model of pulmonary infection. *Microb Pathog*. 2020;149.
89. McCarthy MW, Katragkou A, Iosifidis E, Roilides E, Walsh TJ. Recent advances in the treatment of scedosporiosis and fusariosis. Vol. 4, *Journal of Fungi*. 2018.
90. Puente C, Castro A, Monje M. Artritis séptica por *Scedosporium apiospermum* en pacientes inmunocompetentes. A propósito de dos casos. *Revista de Ortopedia y Traumatología*. 2003;47(6).

91. Strunk T, Blume JH, Szeimies RM. *Scedosporium apiospermum*-Infektion bei einem nierentransplantierten Patienten. *Hautarzt*. 2015;66(3).
92. Mir WAY, Shrestha DB, Khan Suheb MZ, Reddy S, Gaire S. *Scedosporium apiospermum* Pneumonia in an Immunocompetent Host. *Cureus*. 2021;
93. Lavigne C, Maillot F, De Muret A, Therizol-Ferly M, Lamisse F, Machet L. Cutaneous infection with *Scedosporium apiospermum* in a patient treated with corticosteroids [14]. Vol. 79, *Acta Dermato-Venereologica*. 1999.
94. Ahmed J, Ditmars DM, Sheppard T, Del Busto R, Venkat KK, Parasuraman R. Recurrence of *Scedosporium apiospermum* infection following renal re-transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(10).
95. Cunningham R, Mitchell DC. Amphotericin B responsive *Scedosporium apiospermum* infection in a patient with acute myeloid leukaemia. *J Clin Pathol*. 1996;49(1).
96. Béraud G, Desbois N, Coyo C, Quist D, Rozé B, Savorit L, et al. Paradoxical response preceding control of *Scedosporium apiospermum* mycetoma with posaconazole treatment. *Infect Dis*. 2015;47(11).
97. Issakainen J, Heikkilä H, Vainio E, Koukila-Kähkölä P, Castren M, Liimatainen O, et al. Occurrence of *Scopulariopsis* and *Scedosporium* in nails and keratinous skin. A 5-year retrospective multi-center study. *Med Mycol*. 2007;45(3).
98. Walshe M, English M. Fungi in nails. *Br J Dermatol*. 1966;4(78):198–207.
99. Shankar Patil S, Kulkarni SA, Udgaonkar US, Magdum VK. *Scedosporium apiospermum* Otomycosis in an Immunocompetent Man. *Al Ame en J Med S c i*. 2011;3:299–302.
100. Acharya A, Ghimire A, Khanal B, Bhattacharya S, Kumari N, Kanungo R. Brain abscess due to *Scedosporium apiospermum* in a non immunocompromised child. *Indian J Med Microbiol*. 2006;24(3).
101. Wu Z, Ying H, Yiu S, Irvine J, Smith R. Fungal keratitis caused by *Scedosporium apiospermum*: Report of two cases and review of treatment. *Cornea*. 2002;21(5).
102. Pan SF, Huang SM, Xie L, Zhang YY, Tang YR, Wang XZ. A Case of Invasive Fungal Infection Due to *Scedosporium apiospermum* in a Patient with Psoriasis. *Infect Drug Resist*. 2023;16.
103. Amalia del Palacio, Margarita Garau, Daniel Tena, Jose Sainz, Ana Arribi, Ana Arribi. Otitis externa por *Scedosporium apiospermum*. *Rev Iberoam Micol*. 1999;16:161.

104. Huguenin A, Noel V, Rogez A, Chemla C, Villena I, Toubas D. *Scedosporium apiospermum* Otitis Complicated by a Temporomandibular Arthritis: A Case Report and Mini-Review. *Mycopathologia*. 2015;180(3–4).
105. Dinh A, Demay O, Rottman M, Gaudot F, Bougnoux ME, Bouchand F, et al. Case of femoral pseudarthrosis due to *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent patient with successful conservative treatment and review of literature. *Mycoses*. 2018;61(6).
106. Sahi H, Avery RK, Minai OA, Hall G, Mehta AC, Raina P, et al. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) Infection in Lung Transplant Recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007;26(4).
107. Castiglioni B, Sutton DA, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. *Pseudallescheria boydii* (Anamorph *Scedosporium apiospermum*) infection in solid organ transplant recipients in a tertiary medical center and review of the literature. *Medicine*. 2002;81(5).
108. Cox EG, Manaloor J. Agents of Eumycotic Mycetoma: *Pseudallescheria boydii* (Anamorph *Scedosporium apiospermum*). In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2018.
109. Neeli VH, Murali Krishna PB, Lakshmi N. Subcutaneous Scedosporiosis in a Diabetic. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2016;5(9).
110. Sireesha P, Manoj Kumar CH, Setty CR. Thyroid abscess due to *Scedosporium apiospermum*. *Indian J Med Microbiol*. 2010;28(4).
111. Centellas Pérez FJ, Martínez Antolinos C, Piqueras Sánchez S, Lorenzo González I, Llamas Fuentes F, Gómez Roldán C. Infección por *Scedosporium apiospermum* en una paciente con trasplante renal. *Rev Iberoam Micol*. 2019;36(1).
112. Mello TP, Barcellos IC, Aor AC, Branquinha MH, Santos ALS. Extracellularly Released Molecules by the Multidrug-Resistant Fungal Pathogens Belonging to the *Scedosporium* Genus: An Overview Focused on Their Ecological Significance and Pathogenic Relevance. Vol. 8, *Journal of Fungi*. 2022.
113. Saini V, Shah A, Jaber T, Como J, Min Z, Bhanot N. *Scedosporium apiospermum* mediastinitis in an orthotopic heart transplant recipient. *IJID Regions*. 2022;5.
114. Liang Y, Xiong X, Zhang C, Wang W, Zhang G. *Scedosporium apiospermum* invasive rhinosinusitis in an elderly patient: diagnosis and treatment. *Heliyon*. 2022;8(12).
115. Yan P, Chen J, Wang H, Jia Q, Xie J, Mo G. A systemic infection involved in lung, brain and spine caused by *Scedosporium apiospermum* species complex after near-drowning: a case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1).

116. Okazaki R, Arita S, Hoshio H, Uetani N, Inui G, Ishikawa H, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis caused by *Scedosporium apiospermum*: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2024 Jan 1;51.
117. Coulibaly O, Marinach-Patrice C, Cassagne C, Piarroux R, Mazier D, Ranque S. *Pseudallescheria/Scedosporium* complex species identification by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Med Mycol*. 2011;49(6).
118. Sitterlé E, Giraud S, Leto J, Bouchara JP, Rougeron A, Morio F, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for fast and accurate identification of *Pseudallescheria/Scedosporium* species. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(9).
119. Kishimoto I, Shinohara S, Ueda T, Tani S, Yoshimura H, Imai Y. Orbital apex syndrome secondary to a fungal nasal septal abscess caused by *Scedosporium apiospermum* in a patient with uncontrolled diabetes: A case report. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1).
120. Rogasi PG, Zanazzi M, Nocentini J, Fantoni E, Trotta M, Faggi E, et al. Disseminated *Scedosporium apiospermum* Infection in Renal Transplant Recipient: Long-Term Successful Treatment With Voriconazole: A Case Report. *Transplant Proc*. 2007;39(6).
121. Kennedy B, Larcombe R, Chaptini C, Gordon DL. Interaction between voriconazole and flucloxacillin during treatment of disseminated *Scedosporium apiospermum* infection. Vol. 70, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015.
122. Tsuji G, Takei K, Takahara M, Matsuda T, Nakahara T, Furue M, et al. Cutaneous *Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum* complex infection in immunocompromised patients: A report of two cases. Vol. 44, *Journal of Dermatology*. 2017.
123. Solé A. Infección diseminada por *Scedosporium apiospermum* en un receptor de trasplante pulmonar unilateral. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28(3).
124. Ference EH, Kubak BM, Zhang P, Suh JD. Successful Treatment of *Scedosporium* Sinusitis in Two Lung Transplant Recipients: Review of the Literature and Recommendations for Management . *Allergy & Rhinology*. 2019;10.
125. Egido SH, Benito-Pascual B, Calvo PH, Vizquete-Rodríguez L, Clemente ÓMM, Cuétara MS. Uveitis complicated by *Scedosporium apiospermum* sensu stricto: relevance of early diagnosis and multidisciplinary management. Vol. 36, *Revista Espanola de Quimioterapia*. Sociedad Espanola de Quimioterapia; 2023. p. 651–4.

126. Sawyer C, Small B, Rosenheck J, Nunley D, Kirkby S, Ramsammy V, et al. Initiation and Observation of a Novel Treatment Paradigm to Optimize Bone Mineral Density Olorofim for the Treatment of Invasive Fungal Infections (IFI) in Thoracic Transplant Recipients Lacking Suitable Options, Sub-Analysis of an Open-Label, Single-Arm, Phase 2b Trial (nct03583164; S32). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2025;44(141):70.
127. Cuenca-Estrella M, Ruiz-Díez B, Martínez-Suárez J V., Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. Comparative in-vitro activity of voriconazole (UK-109,496) and six other antifungal agents against clinical isolates of *Scedosporium prolificans* and *Scedosporium apiospermum*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;43(1).
128. Bosma F, Voss A, van Hamersvelt HW, de Sévaux RGL, Biert J, Kullberg BJ, et al. Two cases of subcutaneous *Scedosporium apiospermum* infection treated with voriconazole. *Clinical Microbiology and Infection*. 2003;9(7).
129. Chaveiro MA, Vieira R, Cardoso J, Afonso A. Cutaneous infection due to *Scedosporium apiospermum* in an immunosuppressed patient. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2003;17(1).
130. Karaarslan A, Arıkan S, Karaarslan F, Sesli E, Etin C,. Skin infection caused by *Scedosporium apiospermum* Fallbericht. *Hautinfektion durch Scedosporium apiospermum*. *Mycoses*. 2003;46:524–6.
131. Reimann D, Büssemaker E, Gross P. Successful treatment due to vacuum seal technique of a severe *Scedosporium apiospermum* skin infection in a renal transplant recipient. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(1).
132. Stur-Hofmann K, Stos S, Saxa-Enenkel M, Rappersberger K. Primary cutaneous infection with *Scedosporium apiospermum* successfully treated with voriconazole. Vol. 54, *Mycoses*. 2011.
133. Ezzedine K, Wissing KM, Jacobs F, Rodriguez H, Malvy D, Simonart T. Recurrent *Scedosporium apiospermum* skin infection in a renal transplant recipient. Vol. 23, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009.
134. Azofra MM, Somovilla JLP, Porrás MC, Carrillo LH, Pérez RD. Use of intralesional voriconazole for the treatment of cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection. Vol. 51, *Clinical Infectious Diseases*. 2010.
135. Valenzuela Salas I, Martínez Peinado C, Fernández Miralbell A, Soto Díaz A, Noguera Morillas P, Martín Castro A, et al. Skin infection caused by *Scedosporium*

- apiospermum* in immunocompromised patients. Report of two cases. Dermatol Online J. 2013;19(10).
136. Company-Quiroga J, Martínez-Morán C, Moreno A, Borbujo J. Púrpura bullonecrotica de distribución esporotricoides por *Scedosporium apiospermum*. Actas Dermosifiliogr. 2018;109(4).
 137. Stoneham ACS, Stoneham SE, Wyllie SA, Pandya AN. Surgical resection of a rare cutaneous manifestation of *Scedosporium apiospermum* in a patient who underwent renal transplant. BMJ Case Rep. 2017;2017.
 138. Joly E, Cornille H, Dauge C, Anger E, Bizet J, Pédaillès S. Infection cutanée à *Scedosporium apiospermum* chez l'immunodéprimé. Ann Dermatol Venereol. 2018;145(12).
 139. Duret C, Buchlin P, Huguenin A, Durlach A, Hentzien M, Mestrallet S, et al. Pseudo pyoderma gangrenosum à *Scedosporium apiospermum*. Med Mal Infect. 2018;48(3).
 140. Braud A, Wurth S, Leblanc S, Mahé A. Infection cutanée à *Scedosporium apiospermum* chez un patient traité par une corticothérapie systémique prolongée. Ann Dermatol Venereol. 2019;146(11).
 141. Francisco Blanco J, García GF, Íc C, Pinheiro VJ, Javier García García F, Crespo Culler Í, et al. Post-Traumatic Skin Lesion Caused by *Scedosporium apiospermum* in an Immunocompetent Patient: Case Report OPEN ACCESS Citation: Post-Traumatic Skin Lesion Caused by *Scedosporium apiospermum* in an Immunocompetent Patient: Case Report [Internet]. Vol. 4, Remedy Publications LLC., | Clinics in Surgery. 2019. Available from: <http://clinicsinsurgery.com/>
 142. Şahin E. A, Solmaz Z. S, Oğuzülgen İ. K, Tanrıbilir M. E, Adışen E, Erdem Ö, et al. A case report of cutaneous *Scedosporium apiospermum* presenting with cellulitis-like cutaneous findings and review of the literature. Balkan Fungus . 2022;65–65.
 143. Liu YF, Zhao XD, Ma CL, Li CX, Zhang TS, Liao W. Cutaneous infection by *Scedosporium apiospermum* and its successful treatment with itraconazole. Clin Exp Dermatol. 1997;22:198–200.
 144. Miyamoto T, Sasaoka R, Kawaguchii M, Ishioka S, Inoue T, Yamada N, et al. *Scedosporium apiospermum* skin infection: A case report and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 1998;39(3).
 145. Kim HU, Kim SC, Lee HS. Localized skin infection due to *Scedosporium apiospermum*: Report of two cases [29]. Vol. 141, British Journal of Dermatology. 1999.

146. Uenotsuchi T, Moroi Y, Urabe K, Tsuji G, Koga T, Matsuda T, et al. Cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection in an immunocompromised patient and a review of the literature. Vol. 85, Acta Dermato-Venereologica. 2005.
147. Makino K, Fukushima S, Maruo K, Egawa K, Nishimoto K, Ihn H. Cutaneous hyalohyphomycosis by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompromised patient. Vol. 54, Mycoses. 2011.
148. Takeuchi M, Yoshida C, Ota Y, Fujiwara Y. Deep skin infection of *Scedosporium apiospermum* in a patient with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Internal Medicine. 2011;50(12).
149. Yoneda K, Nakai K, Moriue T, Ishikawa E, Demitsu T, Ohkusu K, et al. *Scedosporium apiospermum* skin infection mimicking tuberous xanthoma. Vol. 39, Journal of Dermatology. 2012.
150. Vijaya D, Nagaratnamma T, Sathish J V. Diabetic foot ulcer due to *Scedosporium apiospermum*. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013;7(11).
151. Kim JS, Choi M, Nam CH, Kim JY, Hong SP, Kim MH, et al. Co-infection of *Scedosporium apiospermum* and *Mycobacterium chelonae* in an immunocompetent host. Journal of Dermatology. 2014;41(10).
152. Hu H, Chen J. Scedosporiosis presenting with subcutaneous nodules in an immunocompromised patient. Vol. 83, Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2017.
153. Kim CM, Lim SC, Kim J, Jang HS, Chung JH, Yun NR, et al. Tenosynovitis caused by *Scedosporium apiospermum* infection misdiagnosed as an *Alternaria* species: A case report. BMC Infect Dis. 2017;17(1).
154. Chandrakala C, Tharini GK. Subcutaneous scedosporiosis with dissemination. Indian J Dermatol. 2019;64(4).
155. Agarwal R, Singh M, Chawla R, Kumar GD, Mishra A, Jain S. Localized cutaneous infection caused by *Scedosporium apiospermum*: Report of a case diagnosed on cytology. Diagn Cytopathol. 2021;49(4).
156. Takei S, Hashimoto W, Tasaki K, Hashimoto T. Cutaneous infection caused by the *Scedosporium apiospermum* complex. Vol. 49, Journal of Dermatology. 2022.
157. Bonamigo RR, Duro KM, Auler A, Cartell A. *Scedosporium apiospermum* infection and treatment with Voriconazole. An Bras Dermatol. 2007;82(6).
158. Scott M, Wanat K, Pappas-Taffer L. Sporotrichoid eruption in a patient after lung transplantation. Vol. 150, JAMA Dermatology. 2014.

159. Borok J, Aleshin M, Sarantopoulos G, Worswick S. Image Gallery: Immunocompromised patient presenting with inguinal rash: a case of *Scedosporium apiospermum*. Vol. 176, British Journal of Dermatology. 2017.
160. Boyd ME, Dao H, Estep JD, Huttenbach YT, Hemmige V. Utilization of voriconazole drug monitoring in the treatment of cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection. Med Mycol Case Rep. 2018;22.
161. Born LJ, Ge S, Germanas JP. A case of cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection in a patient on a janus kinase inhibitor. Vol. 3, Skin Health and Disease. 2023.
162. Sakunchotpanit G, Rohan TZ, Moran J, Russell-Goldman E, Walters M, Nambudiri VE. Cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection in a patient with metastatic renal cell carcinoma. JAAD Case Rep. 2024 Oct 1;52:60–2.
163. Lizbeth Ruth Aragones Intong, Dedee Murrell, Kenneth Ho, Pamela Konecny, Vanita Bhargava. *Scedosporium apiospermum* skin infection successfully treated with voriconazole. J Am Acad Dermatol. 2011;64(2).
164. Boyce Z, Collins N. *Scedosporium apiospermum*: An unreported cause of fungal sporotrichoid-like lymphocutaneous infection in Australia and review of the literature. Australasian Journal of Dermatology. 2015;56(2).
165. Gordon MA, Vallotton WW, Croffead GS. Corneal Allescheriosis: A Case of Keratomycosis Treated Successfully with Nystatin and Amphotericin B. AMA Arch Ophthalmol. 1959;62(5).
166. Ernest JT, Rippon JW. Keratitis due to *Allescheria boydii* (*Monosporium apiospermum*). Am J Ophthalmol. 1966;62(6).
167. Díaz-Valle D, Del Castillo JMB, Amor E, Toledano N, Carretero MM, Díaz-Valle T. Severe keratomycosis secondary to *Scedosporium apiospermum*. Cornea. 2002;21(5).
168. Saracli MA, Erdem U, Gonlum A, Yildiran ST. *Scedosporium apiospermum* keratitis treated with itraconazole. Med Mycol. 2003;41(2).
169. Linares Sicilia M^a J, Santos Lacomba M, Solís Cuesta F, Sánchez Pedraza R, Nievas Gómez T, Casal Román M. *Scedosporium apiospermum* keratitis. 2003;20:68–70.
170. Leck A, Matheson M, Tuft S, Waheed K, Lagonowski H. *Scedosporium apiospermum* keratomycosis with secondary endophthalmitis [4]. Vol. 17, Eye. 2003.

171. Hernández Prats C, Llinares Tello F, San José AB, Selva Otaolaurruchi J, Ordovás Baines JP. Voriconazole in Fungal Keratitis Caused by *Scedosporium apiospermum*. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(3).
172. Mancini N, Ossi CM, Perotti M, Carletti S, Gianni C, Paganoni G, et al. Direct sequencing of *Scedosporium apiospermum* DNA in the diagnosis of a case of keratitis. *J Med Microbiol*. 2005;54(9).
173. Al-Badriyeh D, Leung L, Davies GE, Stewart K, Kong D. Successful salvage treatment of *Scedosporium apiospermum* keratitis with topical voriconazole after failure of natamycin. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(6).
174. Kepez Yildiz B, Hasanreisoglu M, Aktas Z, Aksu G, Kocak BC, Akata F. Fungal keratitis secondary to *Scedosporium apiospermum* infection and successful treatment with surgical and medical intervention. *Int Ophthalmol*. 2014;34(2).
175. Özkan A. A case of keratitis caused by *Scedosporium apiospermum*. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;03(01).
176. Anupama Kakhandaki, T M Nithisha, G Mukthayakka, S Nanda. Fungal Keratitis caused by *Scedosporium apiospermum*. *Medica Innovatica*. 2013;2:105–7.
177. Roy R, Panigrahi PK, Pal SS, Mukherjee A, Bhargava M. Post-traumatic Endophthalmitis Secondary to Keratomycosis Caused by *Scedosporium apiospermum*. Vol. 24, *Ocular Immunology and Inflammation*. 2016.
178. Jutley G, Koukkoulli A, Forbes J, Sharma V. Unusual case of *Scedosporium apiospermum* keratitis following phacoemulsification in a systemically well patient. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(1).
179. Turner ML, Nguyen M, Schallhorn J, Seitzman GD. Ocular scedosporiosis: A case series. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2024 Dec 1;36.
180. Pautler EE, Roberts RW, Beamer PR. Mycotic Infection of the Eye: *Monosporium apiospermum* Associated with Corneal Ulcer. *AMA Arch Ophthalmol*. 1955;53(3).
181. Bakerspiegel A. Fungi isolated from keratomycosis in Ontario, Canada. I. *Monosporium apiospermum* (*Allercheria boydii*). *Sabouraudia Journal of Medical and Veterinary Mycology*. 1971;9(2).
182. Zapater RCZ, Ibes EJA, Oftalmológico H, Lucía S, Lagleyze IO, Aires B. Corneal Monosporiosis A Review and Report of 1 Case. *Ophthalmologic*!, Basel. 1979;178:142–7.

183. Rumelt S, Cohen I, Lefler E, Rehany U. Corneal co-infection with *Scedosporium apiospermum* and *Acanthamoeba* after sewage-contaminated ocular injury. *Cornea*. 2001;20(1).
184. Nulens E, Eggink C, Rijs AJMM, Wesseling P, Verweij PE. Keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* successfully treated with a cornea transplant and voriconazole. *J Clin Microbiol*. 2003;41(5).
185. Nath R, Gogoi RN, Saikia L. Keratomycosis due to *Scedosporium apiospermum*. Vol. 28, *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2010.
186. Fadzillah MT, Ishak SR, Ibrahim M. Refractory *Scedosporium apiospermum* +Keratitis Successfully Treated with Combination of Amphotericin B and Voriconazole . *Case Rep Ophthalmol Med*. 2013;2013.
187. Galvis V, Berrospi R, Tello A, Ramírez D, Villarreal D. Mycotic keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent patient. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2018;93(12).
188. Ponchel C, Cassaing S, Linas MD, Arné JL, Fournié P. Kératite fongique à *Scedosporium apiospermum*. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30(9).
189. Ikewaki J, Imaizumi M, Nakamuro T, Motomura Y, Ohkusu K, Shinoda K, et al. Peribulbar fungal abscess and endophthalmitis following posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(1).
190. Cassano F, Cardascia N, La Tegola MG, Boscia F, Alessio G. *Scedosporium apiospermum* contact lens-related keratitis: A case report and literature review. Vol. 10, *Medical Hypothesis, Discovery, and Innovation in Ophthalmology*. 2021.
191. Zarkovic A, Guest S. *Scedosporium apiospermum* traumatic endophthalmitis successfully treated with voriconazole. *Int Ophthalmol*. 2007;27(6).
192. Nochez Y, Arsene S, Guellec C Le, Bastides F, Morange V, Chaumais MC, et al. Unusual pharmacokinetics of intravitreal and systemic voriconazole in a patient with *Scedosporium apiospermum* endophthalmitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2008;24(1).
193. Todokoro D, Hoshino J, Yo A, Makimura K, Hirato J, Akiyama H. *Scedosporium apiospermum* infectious scleritis following posterior subtenon triamcinolone acetonide injection: A case report and literature review. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1).
194. Ksiazek SM, Morris DA, Mandelbaum S, Rosenbaum PS. Fungal panophthalmitis secondary to *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) keratitis. Vol. 118, *American Journal of Ophthalmology*. 1994.

195. Egido SH, Benito-Pascual B, Calvo PH, Vizuite-Rodríguez L, Clemente ÓMM, Cuétara MS. Uveitis complicated by *Scedosporium apiospermum sensu stricto*: relevance of early diagnosis and multidisciplinary management. Vol. 36, Revista Espanola de Quimioterapia. Sociedad Espanola de Quimioterapia; 2023. p. 651–4.
196. Erkan Pota Ç, Ayaz Y, Ünal M, Koyuncu Özyurt Ö. Fungal keratitis caused by *Scedosporium apiospermum*: a case report. J Med Case Rep. 2022;16(1).
197. Karaca U. *Scedosporium apiospermum* keratitis: a case report. J Med Case Rep. 2022;16(1).
198. Blank F, Stuart Ea. *Monosporium apiospermum* Sacc., 1911, associated with otomycosis. Can Med Assoc J. 1955;72(8).
199. Yao M, Messner AH. Fungal malignant otitis externa due to *Scedosporium apiospermum*. Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology. 2001;110(4).
200. Bienvenu AL, Rigollet L, Martins-Carvalho C, E. Truy, Picot S. Un cas d'otite externe compliquée d'une ostéolyse due à *Scedosporium apiospermum*. J Mycol Med. 2009;19(2).
201. Shanmugham M, Renuka M, Theodore RB. A case of *Scedosporium apiospermum* Otomycosis. Journal of The Academy of Clinical Microbiologists. 2013;15(2).
202. Salamat AA, Archer C, Basarab A, Eren E, Batty V, Patel S, et al. *Scedosporium apiospermum* causing otomycosis in an immunocompetent child with tympanostomy tubes: Management of this rare entity. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(10).
203. McLaren O, Potter C. *Scedosporium apiospermum*: A rare cause of malignant otitis externa. BMJ Case Rep. 2016;2016.
204. Baumgartner BJ, Rakita RM, Backous DD. *Scedosporium apiospermum* otomycosis. American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery. 2007;28(4).
205. Fuster-Escrivá B, Chanzá-Aviñó M, Concepción Gimeno-Cardona. Otomastoiditis por *Scedosporium apiospermum*. Alucinaciones como efecto adverso del voriconazol. Rev Iberoam Micol. 2019;36(3).
206. Porte L, Khatibi S, Hajj L El, Cassaing S, Berry A, Massip P, et al. *Scedosporium apiospermum* mycetoma with bone involvement successfully treated with voriconazole. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2006;100(9).
207. Gulati V, Bakare S, Tibrewal S, Ismail N, Sayani J, Baghla DPS. A Rare Presentation of Concurrent *Scedosporium apiospermum* and *Madurella grisea* Eumycetoma in an Immunocompetent Host . Case Rep Pathol. 2012;2012.

208. Shaw RM, Macgregor JW. Maduromycosis: with the report of a case due to *Monosporium apiospermum*. The canadian medical association journal. 1935 Jul;23–8.
209. Edward Buckley III C, Mathews RS, Andrew Grant J, Edwards WG, Stewart Neilsen H, surgery Mathews orthopedic, et al. Local Chemotherapy of Maduromycosis Caused by *Monosporium apiospermum*. Arch Intern Med [Internet]. 1969;748–53. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
210. Oliveira F de M, Unis G, Hochegger B, Severo LC. *Scedosporium apiospermum* eumycetoma successfully treated with oral voriconazole: report of a case and review of the brazilian reports on scedosporiosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2013;55(2).
211. Gupta MK, Banerjee T, Kumar D, Rastogi A, Tilak R. White grain mycetoma caused by *Scedosporium apiospermum* in north India: A case report. International Journal of Lower Extremity Wounds. 2013;12(4).
212. Chiang CH, Hsu CK, Lee JYY, Chang TC, Hsueh YY, Shieh SJ, et al. Recurrent *Scedosporium apiospermum* mycetoma successfully treated by surgical excision and voriconazole. Dermatologica Sinica. 2014;32(1).
213. Rit K, Saha R, Chakrabarty P, Chakraborty B. A case report of white grain eumycetoma caused by *Scedosporium apiospermum* in a tertiary care hospital of the Eastern India. Archives of Medicine and Health Sciences. 2015;3(2).
214. He XH, Wu JY, Wu CJ, Van Halm-Lutterodt N, Zhang J, Li CS. *Scedosporium apiospermum* infection after near-drowning. Vol. 128, Chinese Medical Journal. Chinese Medical Association; 2015. p. 2119–23.
215. Torok L, Simon G, Csornai A, Tapai M, Torok I. *Scedosporium apiospermum* infection imitating lymphocutaneous sporotrichosis in a patient with myeloblastic-monocytic leukaemia. British Journal of Dermatology. 1995;133(5).
216. H.U.Kim, S.C.Kim, H.S.Lee. Localized skin infection due to *Scedosporium apiospermum* report of two cases. British Journal of Dermatology. 1999;573–609.
217. Miele PS, Levy CS, Smith MA, Dugan EM, Cooke RH, Light JA, et al. Primary cutaneous fungal infections in solid organ transplantation: A case series. American Journal of Transplantation. 2002;2(7).
218. Ghosh R, Mishra P, Maiti PK, Debnandi A. Prompt diagnosis of *Scedosporium apiospermum* soft tissue infection: Life-saving in a renal transplant recipient. J Postgrad Med. 2017;63(3).

219. Watanabe S, Anzawa K, Mochizuki T. Case of mycotic cyst caused by *Scedosporium apiospermum* developed liver dysfunction following administration of voriconazole. Vol. 44, Journal of Dermatology. 2017.
220. Noh SH, Na GH, Park K, Kim EJ. A case of localized cutaneous infection caused by *Scedosporium apiospermum* presenting as cellulitis. Vol. 29, Annals of Dermatology. 2017.
221. Carrasco CP, Usero VA, Fernández MÁR, Santos ÓF, Doménech CR, Cuevas EJ. Onicomycosis por *Scedosporium apiospermum* con buena respuesta a terbinafina. Med Cutan Ibero Lat Am. 2007;35(5).
222. Durieu I, Fournier Y, Leys D, Smadja D, Leclerc X, Parent M, et al. *Monosporium apiospermum* meningoencephalitis: A clinico-pathological case. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(8).
223. Nomdedéu J, Brunet S, Martino R, Altés A, Ausina V, Domingo-Albós A. Successful treatment of pneumonia due to *Scedosporium apiospermum* with itraconazole: Case report. Clinical Infectious Diseases. 1993;16(5).
224. García-Arata MI, Otero MJ, Zomeño M, De La Figuera MA, De Las Cuevas MC, López-Brea M. *Scedosporium apiospermum* pneumonia after autologous bone marrow transplantation. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 1996;15(7).
225. Murayama T, Amitani R, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Kimoto T, Suzuki K, et al. Polypoid bronchial lesions due to *Scedosporium apiospermum* in a patient with Mycobacterium avium complex pulmonary disease. European Respiratory Journal. 1998 Sep;12(3):745–7.
226. Rollet F, Blanche P, Richaud-Thiriez B, Le Pimpec-Barthes F, Riquet M, Dusser D, et al. Pneumonia due to *Scedosporium apiospermum* in a patient with HIV infection. Scand J Infect Dis. 2000;32(4):439.
227. Gompels MM, Bethune CA, Jackson G, Spickett GP. *Scedosporium apiospermum* in chronic granulomatous disease treated with an HLA matched bone marrow transplant. J Clin Pathol. 2002;55(10).
228. Al Refa M, Duhamel C, Le Rochais JP, Icard P. Lung scedosporiosis: A differential diagnosis of aspergillosis. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2002;21(5).
229. Horr  R, Jovani  B, Marklein G, Schumacher G, Friedrichs N, Neuhaus T, et al. Fatal pulmonary scedosporiosis. Mycoses. 2003;46(9–10).

230. Abgrall S, Pizzocolo C, Bouges-Michel C, Martinod E, Martin A, Brauner M, et al. *Scedosporium apiospermum* lung infection with fatal subsequent postoperative outcome in an immunocompetent host [6]. Vol. 45, Clinical Infectious Diseases. 2007.
231. Borghi E, Iatta R, Manca A, Montagna MT, Morace G. Chronic airway colonization by *Scedosporium apiospermum* with a fatal outcome in a patient with cystic fibrosis. Med Mycol. 2010;48(O1).
232. Ergin Ç, Kutlu M, Arikan Akdağlı S, Saribaş Z, Aydeniz Ozansoy F, Sari İ, et al. Isolation of *Scedosporium apiospermum* (Teleomorph: *Pseudallescheria apiosperma*) from an Acute Myeloid Leukemia Patient. Mikrobiyol Bul. 2013;47(2).
233. Holle J, Leichsenring M, Meissner PE. Nebulized voriconazole in infections with *Scedosporium apiospermum* - Case report and review of the literature. Journal of Cystic Fibrosis. 2014;13(4).
234. Nektarios Alevizopoulos, Apostolos Laskarakis, Theodoros Vagdatlis, Vasiliki Ntalapera, Anna Skoula, Theodoros Tegos, et al. *Scedosporium apiospermum* mycetoma in a lung cancer patient-case report. Transl Lung Cancer Res [Internet]. 2014;3(5):52. Available from: www.tlcr.org
235. Schwarz C, Thronicke A, Staab D, Tintelnot K. *Scedosporium apiospermum*: a fungal pathogen causing pneumonia in a patient with cystic fibrosis. JMM Case Rep. 2015;2(3).
236. Padoan R, Poli P, Colombrita D, Borghi E, Timpano S, Berlucchi M. Acute *Scedosporium apiospermum* endobronchial infection in cystic fibrosis. Pediatric Infectious Disease Journal. 2016;35(6).
237. Solé A, García-Robles AA, Jordá C, Cases Viedma E, Mancheño N, Poveda-Andrés JL, et al. Salvage therapy with topical posaconazole in lung transplant recipients with invasive *Scedosporium* infection. American Journal of Transplantation. 2018;18(2).
238. Winston DJ, Colin Jordan M, Rhodes J. *Allescheria boydii* infections in the Immunosuppressed Host. Am J Med. 1977;83:830–5.
239. Talbot TR, Hatcher J, Davis SF, Pierson RN, Barton R, Dummer S. *Scedosporium apiospermum* pneumonia and sternal wound infection in a heart transplant recipient. Transplantation. 2002;74(11).
240. Al-Astal AY, Assaly R, Olson D, Hammersley J. Allergic Bronchopulmonary Mycosis Secondary to *Scedosporium apiospermum* in a Patient With Partial Immotile Cilia Syndrom. Chest. 2003;124(4).

241. Aggarwal N, Rai AK, Sedgh S, Shenoy MA, Pascal W, Kupfer Y, et al. *Scedosporium apiospermum* : A Rare Case of Cavitory Lung Disease. *Chest*. 2015 Oct;148(4):158A.
242. Ma KC, Pino A, Narula N, Turetz ML. *Scedosporium apiospermum* mycetoma in an immunocompetent patient without prior lung disease. Vol. 14, *Annals of the American Thoracic Society*. 2017.
243. Nakamura Y, Utsumi Y, Suzuki N, Nakajima Y, Murata O, Sasaki N, et al. Multiple *Scedosporium apiospermum* abscesses in a woman survivor of a tsunami in northeastern Japan: A case report. *J Med Case Rep*. 2011;5.
244. Agatha D, Krishnan KU, Dillirani VA, Selvi R. Invasive lung infection by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent individual. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014;57(4).
245. Motokawa N, Miyazaki T, Hara A, Fukuda Y, Morino S, Nakamura H, et al. Pulmonary *Scedosporium apiospermum* infection with pulmonary tumorlet in an immunocompetent patient. *Internal Medicine*. 2018;57(23).
246. Xiao W, Han P, Xu Z, Huang M. Pulmonary scedosporiosis in a patient with acute hematopoietic failure: Diagnosis aided by next-generation sequencing. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;85.
247. Ogata H, Harada E, Okamoto I. *Scedosporium apiospermum* lung disease in a patient with nontuberculous mycobacteria. *Respirol Case Rep*. 2021;9(1).
248. Suzuki Y, Oishi H, Matsuda Y, Noda M, Kumata S, Hayasaka K, et al. Pneumonia With *Scedosporium apiospermum* and *Lomentospora prolificans* in a Patient After Bilateral Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension: A Case Report. *Transplant Proc*. 2021;53(4).
249. Elshikh A, Mehta R. *Scedosporium apiospermum* mycetoma: a case of bronchial pulmonary artery fistula with associated pulmonary artery thrombosis. *THROMBOSIS*. *Chest*. 2023;164(4).
250. Liang HY, Han CH, Xu WJ, Sun J, Wang Q. Pulmonary scedosporiosis in an intractable immunocompetent host: A case report and literature review. Vol. 18, *Clinical Respiratory Journal*. 2024.
251. Zhang A, Wang Z, Sheng H, Yang J. Systemic *Scedosporium apiospermum* Infection Affecting Multiple Sites After Near-Drowning: A Case Report. *Infect Drug Resist*. 2024;17:5739–44.

252. Hay F, Hill K, Cafferkey MJ, Page I, Wood A, Plant T. A case of mediastinal granulomatous lymphadenopathy following significant *Scedosporium apiospermum* exposure. Clin Infect Pract. 2024;21.
253. Kusne S, Ariyanayagam-Baksh S, Strollo DC, Abernethy J. Invasive *Scedosporium apiospermum* infection in a heart transplant recipient presenting with multiple skin nodules and a pulmonary consolidation. Vol. 2, Transplant Infectious Disease. 2000.
254. Raj R, Frost AE. *Scedosporium apiospermum* fungemia in a lung transplant recipient. Chest. 2002;121(5).
255. O'Bryan TA, Browne FA, Schonder JF. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) endocarditis. Journal of Infection. 2002;44(3).
256. Riddell IV J, Chenoweth CE, Kauffman CA. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a previously healthy woman with HELLP syndrome. Mycoses. 2004;47(9–10).
257. Sarvat B, Sarria JC. Implantable cardioverter-defibrillator infection due to *Scedosporium apiospermum*. Journal of Infection. 2007;55(4).
258. Elm MK, Ahmed A, Goksel D, Henning JS. Cutaneous and systemic infection with *Scedosporium apiospermum*. Vol. 84, Cutis. 2009.
259. Bhatia R, Galvin S. Novel presentation of disseminated *Scedosporium apiospermum* in a patient with cystic fibrosis: A case report and review. Vol. 22, Infectious Diseases in Clinical Practice. 2014.
260. Clement ME, Maziarz EK, Schroder JN, Patel CB, Perfect JR. *Scedosporium apiospermum* infection of the “Native” valve: Fungal endocarditis in an orthotopic heart transplant recipient. Med Mycol Case Rep. 2015;9.
261. Sukhera F, Sheikh G, Keddissi J. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a patient compliant with antiretroviral therapy. Crit Care Med. 2019;47(1).
262. Jabr R, Hammoud K. *Scedosporium apiospermum* fungemia successfully treated with voriconazole and terbinafine. IDCases. 2020;22.
263. Budohoski KP, Raygor K, Cook D, Henrich T, Abla AA. Rapid sequential development and rupture of mycotic aneurysms within a period of days in a patient with graft-versus-host disease and angiotropic *Scedosporium apiospermum* infection. Surg Neurol Int. 2022;13.
264. Dwyer C, Song DJ, Wisa DM, Husta BC. A rare case of disseminated *Scedosporium* presenting with angioinvasive lung nodule in a newly diagnosed cancer patient. Chest. 2023;164(4).

265. Guyotat D, Piens MA, Bouvier R, Fiere D. A Case of Disseminated *Scedosporium apiospermum* Infection after Bone Marrow Transplantation. *Mycoses*. 1987;30(4):151–4.
266. Girmenia C, Luzi G, Monaco M, Martino P. Use of voriconazole in treatment of *Scedosporium apiospermum* infection: Case report. *J Clin Microbiol*. 1998;36(5).
267. Sobottka I, Deneke J, Pothmann W, Heinemann A, Mack D. Fatal native valve endocarditis due to *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) following traum. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1999;18(5).
268. Muñoz P, Marín M, Tornero P, Martín Rabadán P, Rodríguez-Creixéms M, Bouza E. Successful outcome of *Scedosporium apiospermum* disseminated infection treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6).
269. Vanhooetghem O, Gillard P, Dezfoulian B, de la Brassinne M. *Scedosporium apiospermum* septicemia following a wedge excision of an ingrown toenail. Vol. 48, *International Journal of Dermatology*. 2009.
270. Hirschi S, Letscher-Bru V, Pottecher J, Lannes B, Jeung MY, Degot T, et al. Disseminated *Trichosporon mycotoxinivorans*, *Aspergillus fumigatus*, and *Scedosporium apiospermum* coinfection after lung and liver transplantation in a cystic fibrosis patient. *J Clin Microbiol*. 2012;50(12).
271. Blasco-Lucas A, Reyes-Juárez JL, Nazarena Pizzi M, Permanyer E, Evangelista A, Galiñanes M. Aortic arch mycotic aneurysm due to *scedosporium apiospermum* reconstructed with homografts. *Annals of Thoracic Surgery*. 2015;99(6).
272. Paajanen J, Halme M, Palomäki M, Anttila VJ. Disseminated *Scedosporium apiospermum* central nervous system infection after lung transplantation: A case report with successful recovery. *Med Mycol Case Rep*. 2019;24.
273. Murray OM, Hynes JP, Murray MA, Kavanagh EC. Voriconazole-induced periostitis post lung transplantation. *Radiol Case Rep*. 2022;17(5).
274. Boursolond B, Cipriano A, Regamey J, Papadimitriou-Olivgeris M, Kamani C, Seidel D, et al. Case report: Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection with invasive right atrial mass in a heart transplant patient. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9.
275. Raya MP, Aranda EMC, Martínez AP, García NS, Pérez MIM. Pb2590: Breakthrough invasive fungal infection caused by *Scedosporium apiospermum* in pediatric patient

- with acute myeloid leukemia: diagnostic, clinical course and treatment. *Hemasphere*. 2023;7(S3).
276. Ochiai N, Shimazaki C, Uchida R, Fuchida SI, Akano A, Ashihara E, et al. Disseminated infection due to *Scedosporium apiospermum* in a patient with acute myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(2).
277. Verma S, Minhas S, Verma GK, Shanker V, Tegta GR, Sharma S, et al. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection with leprosy responsive to voriconazole. *JMM Case Rep*. 2014;1(3).
278. Ding CH, Muttaqillah NAS, Rahman MM, Abidin NZZ, Biswas S, Tzar MN. *Scedosporium apiospermum* fungaemia: The ramification of broad-spectrum antimicrobial treatments. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2014;13(3).
279. Chen TC, Ho MW, Chien WC, Lin HH. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a near-drowning patient. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2016;115(3).
280. Tan SYL, Chung SJ, Tan TE, Teo L, Tan BH, Tan YE. An unusual case of *Scedosporium apiospermum* fungaemia in an immunocompetent patient with a left ventricular assist device and an implantable cardiac device. *Access Microbiol*. 2020;2(9).
281. Yao Y, Xu Q, Liang W, Ji S, Kosari M, Xu S, et al. Multi-organ involvement caused by *Scedosporium apiospermum* infection after near drowning: a case report and literature review. *BMC Neurol*. 2024 Dec 1;24(1).
282. Foo H, Ooi SY, Giles R, Jones P. *Scedosporium apiospermum* pacemaker endocarditis. *Int J Cardiol*. 2009;131(2).
283. Forno LS, Billingham M Margaret. *Allescheria boydii* infection of the brain. *J Pathol*. 1972;106:195–8.
284. Gari M, Fruit J, Rousseaux P, Garnier JM, Trichet C, Baudrillart JC, et al. *Scedosporium (monosporium) apiospermum*: Multiple brain abscesses. *Med Mycol*. 1985;23(5).
285. Ruchel R, Wilichowski E. Cerebral *Pseudallescheria* mycosis after near-drowning. *Mycoses*. 1995;38:473–5.
286. Mellinghoff IK, Winston DJ, Mukwaya G, Schiller GJ. Treatment of *Scedosporium apiospermum* brain abscesses with posaconazole. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(12).

287. Chakraborty A, Workman MR, Bullock PR. *Scedosporium apiospermum* brain abscess treated with surgery and voriconazole: Case report. J Neurosurg. 2005;103 PEDIATRICS(SUPPL. 1).
288. Mursch K, Trnovec S, Ratz H, Hammer D, Horré R, Klinghammer A, et al. Successful treatment of multiple *Pseudallescheria boydii* brain abscesses and ventriculitis/ependymitis in a 2-year-old child after a near-drowning episode. Child's Nervous System. 2006;22(2).
289. Caggiano G, Cantisani P, Rolli M, Gianfreda CD, Pizzolante M, Montagna MT. The Importance of a Proper Aetiological Diagnosis in the Management of Patients with Invasive Mycoses: A Case Report of a Brain Abscess by *Scedosporium apiospermum*. Mycopathologia. 2011;172(4).
290. Slone HW, Kontzialis M, Kiani B, Triola C, Oettel DJ, Bourekas EC. MRI with Magnetic Resonance Spectroscopy of multiple brain abscesses secondary to *Scedosporium apiospermum* in two immunocompromised patients. Clin Imaging. 2013;37(2).
291. Larbcharoensub N, Chongtrakool P, Wirojtananugoon C, Watcharananan SP, Sumethkul V, Boongird A, et al. Treatment of a brain abscess caused by *Scedosporium apiospermum* and *phaeoacremonium parasiticum* in a renal transplant recipient. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 2013;44(3).
292. Rathi M, Gundlapalli S, Ramachandran R, Mohindra S, Kaur H, Kumar V, et al. A rare case of Cytomegalovirus, *Scedosporium apiospermum* and *Mycobacterium tuberculosis* in a renal transplant recipient. BMC Infect Dis. 2014;14(1).
293. Garzón MI, Abiega C, Zarate AH, Sanchez PE, Medeot MF, Chiurchiu C, et al. Antifungal therapy and surgical drainage for the treatment of a cerebral abscess caused by *Scedosporium apiospermum* in a renal transplant patient - a case report. F1000Res. 2014;
294. Cruysmans C, Rodriguez-Villalobos H, Fomekong E, Dumitriu D, Nassogne MC, Van Der Linden D. Epidural abscess caused by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent child. Vol. 34, Pediatric Infectious Disease Journal. 2015.
295. Sharma A, Singh D. *Scedosporium apiospermum* causing brain abscess in a renal allograft recipient. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015;26(6).
296. Signore SC, Dohm CP, Schütze G, Bähr M, Kermer P. *Scedosporium apiospermum* brain abscesses in a patient after near-drowning – a case report with 10-year follow-up and a review of the literature. Med Mycol Case Rep. 2017;17.

297. Sudke A, Shaikh S, Deopujari C, Sakle A. *Scedosporium apiospermum*: Rare Cause of Brain Abscess in an Immunocompetent Patient. *Neurol India*. 2020;68(4).
298. Figueroa R, Martinez-Calle N, Prescott K, Bishton M. *Scedosporium apiospermum* brain abscesses in a patient receiving ibrutinib and venetoclax . *EJHaem*. 2020;1(2).
299. Li S, Grzegorzczuk A, Sharma A, Bagavathy K, Chung P, Ganesh S. Post-Lung Transplant Brain Abscess - A Rare Case of *Scedosporium apiospermum*. In 2022.
300. Mathew S, Rao RM, Raghavendra S, Chandramouli B, Kamble R, Athmanathan S. Rare case of multiple brain abscess – *Scedosporium apiospermum*. *BMC Infect Dis*. 2012;12(S1).
301. Danaher PJ, Walter EA. Successful Treatment of Chronic Meningitis Caused by *Scedosporium apiospermum* with Oral Voriconazole [7]. Vol. 79, *Mayo Clinic Proceedings*. 2004.
302. Selby R. Pachymeningitis secondary to *Allescheria boydii*. Case report. *J Neurosurg*. 1972;36(2).
303. Gopinath M, Cherian A, Baheti NN, Das A, Antony M, Sarada C. An elusive diagnosis: *Scedosporium apiospermum* infection after near-drowning. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010;13(3).
304. Henao-Martínez AF, Castillo-Mancilla JR, Barron MA, Nichol AC. Combination Antifungal Therapy in the Treatment of *Scedosporium apiospermum* Central Nervous System Infections . *Case Rep Infect Dis*. 2013;2013.
305. Williams JR, Tenforde MW, Chan JD, Ko A, Graham SM. Safety and clinical response of intraventricular caspofungin for *Scedosporium apiospermum* complex central nervous system infection. *Med Mycol Case Rep*. 2016;13.
306. Torres-Sánchez MJ, Hernández-García E, Gómez-Sánchez J, Palomares-Bayo M, Peña-Ortega M, Galindo-Sacristán P, et al. Severe *Scedosporium apiospermum* Infection in a Recent Renal Transplant Recipient: Case Report. *Transplant Proc*. 2018;50(2).
307. Tammer I, Tintelnot K, Braun-Dullaues RC, Mawrin C, Scherlach C, Schlüter D, et al. Infections due to *Pseudallescheria/Scedosporium* species in patients with advanced HIV disease - a diagnostic and therapeutic challenge. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(6).
308. Farina C, Arosio M, Marchesi G, Amer M. *Scedosporium apiospermum* post-traumatic cranial infection. *Brain Inj*. 2002;16(7).

309. Seibert FJ, Grisold A, Ginter G, Hermann S, Peicha G, Passler JM, et al. *Scedosporium apiospermum*–Associated Gonarthritits. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2000;16(1).
310. Tirado-Miranda R, Solera-Santos J, Brasero JC, Haro-Estarriol M, Cascales-Sánchez P, Igualada JB. Septic arthritis due to *Scedosporium apiospermum*: Case report and review. *Journal of Infection*. 2001;43(3).
311. Guignard S, Hubert D, Dupont B, Anract P, Alioua D, Guerini H, et al. Multifocal *Scedosporium apiospermum* spondylitis in a cystic fibrosis patient. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008;7(1).
312. Stripeli F, Pasparakis D, Veleglaki A, Lebessi E, Arsenis G, Kafetzis D, et al. *Scedosporium apiospermum* skeletal infection in an immunocompetent child. In: *Medical Mycology*. 2009.
313. Angelini A, Drago G, Ruggieri P. Post-tsunami primary *Scedosporium apiospermum* osteomyelitis of the knee in an immunocompetent patient. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(8).
314. Falkenburg WJJ, Jalink M, Kersten MJ, Buil JB, van Dijk K. Olecranon bursitis caused by *Scedosporium apiospermum* in a patient treated with CAR-T cells. *Med Mycol Case Rep*. 2022;38.
315. Hayden G, Lapp C, Loda F. Arthritis Caused by *Monosporium apiospermum* Treated With Intra-articular Amphotericin B. *American Journal of Diseases of Children*. 1977;131(8).
316. Levine NB, Kurokawa R, Fichtenbaum CJ, Howington JA, Kuntz IV C. An immunocompetent patient with primary *Scedosporium apiospermum* vertebral osteomyelitis. *J Spinal Disord Tech*. 2002;15(5).
317. Sydnor MK, Kaushik S, Knight TE, Bridges CL, McCarty JM. Mycotic osteomyelitis due to *Scedosporium apiospermum*: MR imaging-pathologic correlation. *Skeletal Radiol*. 2003;32(11).
318. German JW, Kellie SM, Pai MP, Turner PT. Treatment of a chronic *Scedosporium apiospermum* vertebral osteomyelitis. Case report. Vol. 17, *Neurosurgical focus*. 2004.
319. Mesfin FB, Tobin E, Adamo MA, DiRisio D. Fungal vertebral osteomyelitis due to *Scedosporium apiospermum* after near-drowning: Case report. *J Neurosurg Spine*. 2008;9(1).

320. Sabin AP, Schmitz A, Haleem A, Stauffer S. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a Patient with Chronic Granulomatous Disease. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2015;23(4).
321. Mosqueira JRM. Septic arthritis due to underlying *Scedosporium apiospermum* chronic osteomyelitis. Report of one case and brief review of the literature. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;6(4).
322. Vasoo S, Yeo SB, Lim PL, Ang BS, Lye DC. Efficacy of voriconazole for *Scedosporium apiospermum* skull base osteomyelitis: case report and literature review. Vol. 31, *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008.
323. Keerthi C I, Bhat S, Mulki SS, Bhat K A. Fungal infections of spine: Case series during the COVID times. *Indian J Med Microbiol*. 2022;40(4).
324. Shi XW, Li ST, Lou JP, Xu B, Wang J, Wang X, et al. *Scedosporium apiospermum* infection of the lumbar vertebrae: A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(10).
325. Doss M, Doss D. Skull base osteomyelitis secondary to *Scedosporium apiospermum* infection. *Radiol Case Rep*. 2018;13(4).
326. Glassman MI, Henkind P, Altire-Werber E. *Monosporium apiospermum* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol*. 1973;76(5).
327. McKelvie PA, Wong EYH, Chow LP, Hall AJH. *Scedosporium* endophthalmitis: Two fatal disseminated cases of *Scedosporium* infection presenting with endophthalmitis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2001;29(5).
328. Figueroa MS, Fortun J, Clement A, Fernandez De Arévalo B. Endogenous endophthalmitis caused by *Scedosporium apiospermum* treated with voriconazole. *Retina*. 2004;24(2).
329. Shankar S, Biswas J, Gopal L, Bagyalakshmi R, Therese L, Borse N. Anterior chamber exudative mass due to *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent individual. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(3).
330. Jain A, Egbert P, McCulley TJ, Blumenkranz MS, Moshfeghi DM. Endogenous *Scedosporium apiospermum* endophthalmitis. *Archives of Ophthalmology*. 2007 Sep;125(9):1286–9.
331. Chen FK, Chen SDM, Tay-kearney ML. Intravitreal voriconazole for the treatment of endogenous endophthalmitis caused by *Scedosporium apiospermum*. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35(4).

332. Bhuta S, Hsu CCT, Kwan GNC. *Scedosporium apiospermum* endophthalmitis: Diffusion-weighted imaging in detecting subchoroidal abscess. *Clinical Ophthalmology*. 2012;6(1).
333. Belenitsky MP, Liu C, Tsui I. *Scedosporium apiospermum* endophthalmitis treated early with intravitreal voriconazole results in recovery of vision. Vol. 2, *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2012.
334. Fernandez-Flores A, Lopez-Medrano R, Fuster-Foz C. Histopathological clues in the diagnosis of fungal infection by *Scedosporium* in a case of endophthalmitis starting as conjunctivitis. *J Cutan Pathol*. 2016;43(5).
335. Del Palacio A, Perez-Blazquez E, Cuktara MS, Garcia-Bravo M, Criado D, Gimeno C, et al. Keratomycosis due to *Scedosporium apiospermum*. *Mycoses*. 1991;34:1.
336. Hayashi Y, Eguchi H, Toibana T, Mitamura Y, Yaguchi T. Polymicrobial sclerokeratitis caused by *Scedosporium apiospermum* and *Aspergillus cibarius*. *Cornea*. 2014;33(8).
337. Palma-Fernández R, Montecinos-Astorga A, Fica A, Godoy-Martínez P, Aguilera I, Pinar-Pacheco C. Infección ocular invasora por *Scedosporium apioespermum* en un paciente inmunocomprometido. *Revista chilena de infectología*. 2021;38(4).
338. Shand JM, Albrecht RM, Burnett HF, Miyake A. Invasive Fungal Infection of the Midfacial and Orbital Complex Due to *Scedosporium apiospermum* and Mucormycosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004;62(2).
339. Eckburg PB, Zolopa AR, Montoya JG. Invasive fungal sinusitis due to *Scedosporium apiospermum* in a patient with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(1).
340. Noris Salcedo Inoa, Félix Quesada, Bethania Severino, Johanna Diplam, Marlene Cosme. Sinusitis fúngica por *Scedosporium apiospermum* en una paciente aparentemente inmunocompetente. *Academia Biomédica Digital [Internet]*. 2014 Jul;1–8. Available from: http://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=5012&rv=114
341. Engebretsen SR, Srikantha L, Bathula SS. Rapidly Progressive Orbital Apex Syndrome Due to *Scedosporium apiospermum* Following Endoscopic Sinus Surgery. *Cureus*. 2021;
342. Christensen Dallin, Barnes Christie, Miller Matthew. Chronic Invasive Fungal Sinusitis due to *Scedosporium apiospermum* causing Orbital Apex Syndrome. *Graduate Medical Education Research Journal*. 2021;3(1).

343. Ayyar S, Lantz R, Khan A. *Scedosporium* Sinusitis: A Rare Opportunistic Infection. *Cureus*. 2023;
344. Ogawa Y, Sato M, Tashiro M, Miyazaki M, Nagata K, Takahashi N, et al. Rapid development of a mycotic aneurysm of the intracranial artery secondary to *Scedosporium apiospermum* sinusitis. *Med Mycol Case Rep*. 2016;14.
345. Vasikasin V, Traipattanakul J, Trakulhun K, Changpradub D. Invasive *Scedosporium apiospermum* Complex Sphenoid Sinusitis in an Immunocompetent Patient CASE REPORT. *Infect Dis Antimicrob Agents*. 2016;35(2):101–6.
346. Baidya A, Gupta N, Basu A, Kodan P, Aggarwal K, Singh C, et al. *Scedosporium apiospermum* as a rare cause of fungal rhinosinusitis. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(2).
347. Rai P, Singh AK, Anand KB, Singh SP, Tomar K. Time versus tissue: Timely identification of *Scedosporium* Rhinosinusitis in a post-COVID-19 case by MALDI-TOF MS leading to successful management. *Med J Armed Forces India*. 2022;78(3).
348. Guez S, Calas V, Couprie B, Stoll D, Cabanieu G. À propos de deux cas d'infection nasosinusienne à *Scedosporium apiospermum*. *Rev Med Interne*. 1992;13(2).
349. Khoueir N, Verillaud B, Herman P. *Scedosporium apiospermum* invasive sinusitis presenting as extradural abscess. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019;136(2).
350. Fietz T, Knauf W, Schwartz S, Thiel E. Intramedullary abscess in a patient with disseminated *Scedosporium apiospermum* infection. *Br J Haematol*. 2003;120(5).
351. Farina C, Gotti E, Suter F, Goglio A. *Scedosporium apiospermum* Soft-Tissue Infection: A Case Report and Review of Kidney Transplant Literature. *Transplant Proc*. 2006;38(5).
352. Eldin C, Chiche L, Thomas G, Dicostanzo MP, Durand JM, Harle JR, et al. *Scedosporium apiospermum* catheter-related soft-tissue infection: A case report and review of the literature. Vol. 50, *Medical Mycology*. 2012.
353. Gavalda M, Lorenzo A, Vilchez H, Gimenez S, Calvo C, Martin L, et al. Skin lesions by *Scedosporium apiospermum* and *Nocardia* pulmonary infection in an oncologic patient: a case report. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1).
354. Schaenman JM, DiGiulio DB, Mirels LF, McClenny NM, Berry GJ, Fothergill AW, et al. *Scedosporium apiospermum* soft tissue infection successfully treated with voriconazole: Potential pitfalls in the transition from intravenous to oral therapy. *J Clin Microbiol*. 2005;43(2).

355. Beier F, Kittan N, Holzmann T, Schardt K, Andreesen R, Holler E, et al. Successful treatment of *Scedosporium apiospermum* soft tissue abscess with caspofungin and voriconazole in a severely immunocompromised patient with acute myeloid leukemia. *Transplant Infectious Disease*. 2010 Dec;12(6):538–42.
356. Harrison MK, Hiatt KH, Smoller BR, Cheung WL. A case of cutaneous *Scedosporium* infection in an immunocompromised patient. *J Cutan Pathol*. 2012;39(4).
357. Shinohara MM, George E. *Scedosporium apiospermum*: An emerging opportunistic pathogen that must be distinguished from *Aspergillus* and other hyalohyphomycetes. *J Cutan Pathol*. 2009;36(SUPPL. 1).
358. Kusuhara M, Hachisuka H. Lymphocutaneous infection due to *Scedosporium apiospermum* . *Int J Dermatol*. 1997;36(9).
359. Kiraz N, Guülbas Z, Akgün Y, Uzun Ö. Lymphadenitis caused by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent patient. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3).
360. Canet JJ, Pagerols X, Sánchez C, Vives P, Garau J. Lymphocutaneous syndrome due to *Scedosporium apiospermum* [1]. Vol. 7, *Clinical Microbiology and Infection*. 2001.
361. Severo LC, Oliveira FDM, Irion K. Respiratory tract intracavitary colonization due to *Scedosporium apiospermum*. Report of four cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004;46(1).
362. Bose B, Sharma S, Derrington P, Divi D. *Scedosporium apiospermum* peritonitis in a patient undergoing peritoneal dialysis. Vol. 17, *Nephrology*. 2012.
363. Benamu E, Yu ATH, Xie L, Fernandez-Pol S, Liu AY, Ho DY. *Scedosporium apiospermum* infection of the urinary system with a review of treatment options and cases in the literature. *Transplant Infectious Disease*. 2018;20(1).