

PRESENTACIÓN DE CASO

Infeción orofacial por *Conidiobolus coronatus*

Diana Carolina Moncada¹, Melisa Montes², Verónica Molina³,
Jorge Byron Velásquez⁴, Carlos Ignacio Gómez⁵

¹ Servicio de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

² Servicio de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

³ Servicio de Dermatología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

⁴ Servicio de Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

⁵ Servicio de Infectología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

La entomofotoromicosis es un tipo de micosis subcutánea en el cual se incluyen la basidiobolomicosis y la conidiobolomicosis; esta última es causada principalmente por *Conidiobolus coronatus*, un hongo saprobio que habita el suelo en países tropicales y genera una afección rinofacial que compromete los tejidos blandos de la cara, los senos paranasales y la orofaringe, y tiene la capacidad de deformar el rostro en personas sin inmunodeficiencia aparente. La infección tiene un curso crónico con tendencia a la formación de granulomas que se pueden observar en el estudio histopatológico.

Se presenta el caso de un agricultor de 28 años con un cuadro clínico de tumefacción rinofacial, obstrucción nasal y escurrimiento posterior, de seis meses de evolución, a quien se le diagnosticó conidiobolomicosis a partir de un cultivo de tejido después de múltiples biopsias de tejidos del área facial. El paciente recibió tratamiento antifúngico con anfotericina B y posteriormente con itraconazol, con lo cual su mejoría fue notable, por lo que no requirió tratamiento quirúrgico. El tratamiento con itraconazol se extendió por un año, al cabo del cual no había evidencia de recaída.

Dada la poca frecuencia de esta enfermedad, no hay una estrategia de tratamiento establecida; sin embargo, el uso de azoles, como el itraconazol, se señala cada vez más en los diferentes reportes de caso, haya habido tratamiento quirúrgico adyuvante o no. En este reporte de caso se describe, además, la respuesta clínica y terapéutica a largo plazo de esta micosis infrecuente en Colombia.

Palabras clave: *Conidiobolus*, itraconazol, informes de casos, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2806>

Orofacial infection by *Conidiobolus coronatus*

Entomophthoromycosis is a type of subcutaneous mycosis which includes both basidiobolomycosis and conidiobolomycosis; the latter is caused by *Conidiobolus coronatus*, a saprophytic fungus which lives in tropical soils. This mycosis characteristically affects the paranasal sinuses and oropharynx, with the potential to deform the face in patients without apparent immunodeficiency. It has a chronic course of infection with a tendency to form granulomas visible using histology.

We present the case of a 28 year-old male agricultural worker, with a clinical profile of 6 months' evolution of rhinofacial tumefaction, nasal obstruction and post-nasal drip who was diagnosed with conidiobolomycosis by means of tissue culture after multiple biopsies of the facial area. The patient received antifungal treatment with amphotericin B and subsequently with itraconazol, resulting in a dramatic improvement without the need for surgical treatment; itraconazol was administered for one year and there was no evidence of relapse at the end of this period.

Due to the low frequency of this disease there is no established treatment strategy; however, the use of azoles such as itraconazol with or without adjuvant surgical treatment is increasingly seen in case reports. The present report adds to the clinical experience in Colombia of this rare mycosis and also describes the long-term clinical and therapeutic response.

Key words: *Conidiobolus*, itraconazole, case reports, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2806>

Contribución de los autores:

Diana Carolina Moncada y Melisa Montes: médicas tratantes y elaboración del manuscrito

Verónica Molina, Jorge Byron Velásquez y Carlos Ignacio Gómez: médicos tratantes, seguimiento del paciente y revisión del manuscrito

Descripción del caso

Se trata de un hombre de 28 años sin inmunodeficiencia aparente ni antecedentes de enfermedad, procedente de la zona rural de Ayapel (Córdoba, Colombia), que trabajaba en cultivos de arroz. El paciente acudió al hospital con un cuadro clínico de seis meses de evolución, de rinorrea hialina, escurrimiento posterior, sensación de obstrucción nasal progresiva, voz nasal, hiposmia y odinofagia, además de edema e induración de los tejidos blandos de la zona central del rostro desde la glabella hasta la nariz y los labios. Había consultado en varias ocasiones en centros hospitalarios y se le había tratado con diferentes esquemas de antibacterianos, sin mejoría.

Al ingreso al hospital, estaba afebril y sin inestabilidad hemodinámica; fue valorado por los otorrinolaringólogos como un paciente con edema, eritema e induración en el dorso nasal desde el área intercililar hasta la vestibular, que comprometía también la región nasogeniana y el labio superior (figura 1); tenía dos lesiones ulcerosas, una en el paladar blando y la otra en el pilar amigdalino izquierdo, de 0,5 y 1 cm de diámetro, respectivamente. La impresión diagnóstica fue de rinoscleroma o micosis.

Se practicaron una tomografía computarizada de cara y una resonancia magnética de cráneo, con contraste, para evaluar la profundidad y la extensión de la lesión (figura 2). En las imágenes no se observó sinusitis aguda ni compromiso del sistema nervioso central, pero sí de los tejidos blandos de la cara y de la orofaringe. Ante este resultado, y dado que el paciente presentaba escurrimiento posterior, se sospechó una sobreinfección bacteriana y se ordenó tratamiento con ampicilina más sulbactam durante 16 días, lo que disminuyó este síntoma pero no produjo cambios en el aspecto facial.

Cabe resaltar que en los exámenes de ingreso no se detectaron irregularidades (hemoglobina, 13,2 g/dl; glóbulos blancos, 11.600 células/mm³; neutrófilos, 79,6 %; plaquetas, 401.000 pr mm³; pruebas serológicas de detección del HIV y VDRL: negativas, y creatinina: 0,79 mg/dl).

Correspondencia:

Diana Carolina Moncada, Carrera 25 N° 10-40, Camino Monticello 1307, Medellín, Colombia
Teléfonos: (574) 266 3456 y (301) 782 9570
dianacmoncada@yahoo.es

Recibido: 28/04/15; aceptado: 28/10/15



Figura 1. Extensión del compromiso facial del paciente

Desde un comienzo se le tomaron varias biopsias, primero en el tejido ulcerado de la amígdala, en la se evidenció inflamación y presencia de granulomas no caseificantes; posteriormente, se usaron las coloraciones de Warthin-Starry para *Klebsiella rhinoschleromatis* (agente etiológico del rinoscleroma), de Ziehl-Neelsen para micobacterias, de plata metenamina para descartar histoplasmosis, así como inmunohistoquímica, pero en todos los procedimientos el resultado fue negativo.

Se tomaron después muestras de la glabella y del surco nasogeniano, tejidos en los que se reportó la presencia de una hifa o pseudohifa mediante la coloración con ácido peryódico de Schiff y plata metenamina. Debe anotarse que en la zona del surco nasogeniano o glabella no había áreas sugestivas de tiña que explicaran este hallazgo.

Los estudios adicionales de antigenuria para histoplasma, anticuerpos de leishmania, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) panfúngica y PCR para micobacterias en tejido, también arrojaron resultados negativos. Por ello, se hizo una tercera serie de biopsias en la zona vestibular, en la amígdala y la orofaringe, en las cuales se encontraron granulomas epitelioides no caseificantes con eosinofilia, aunque sin un claro fenómeno de Splendore-Hoeppli. Las coloraciones aplicadas no dejaron ver microorganismos.

Después de cuatro semanas de incubación de los cultivos de la primera biopsia tomada del surco nasogeniano, se obtuvo el crecimiento de *Conidiobolus coronatus*, agente etiológico de la conidiobolomycosis. En la figura 3 se ve el cultivo

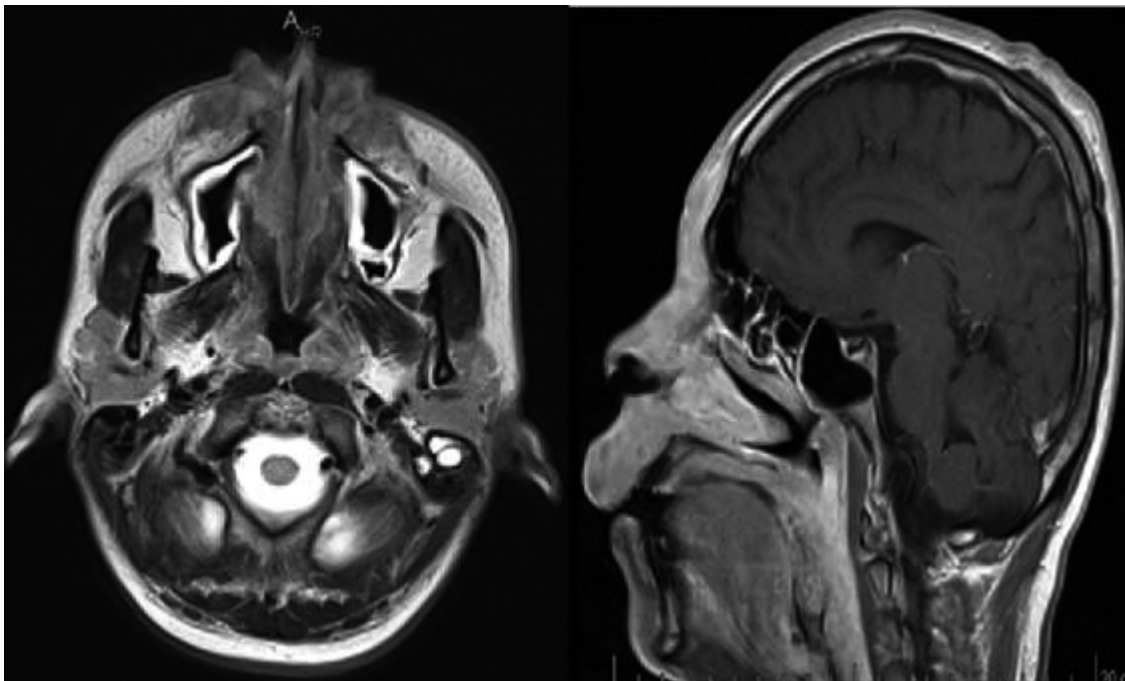


Figura 2. Imagen por resonancia magnética en la que se observa infiltración de los tejidos blandos de la cara, la orofaringe y los senos maxilares y etmoidales

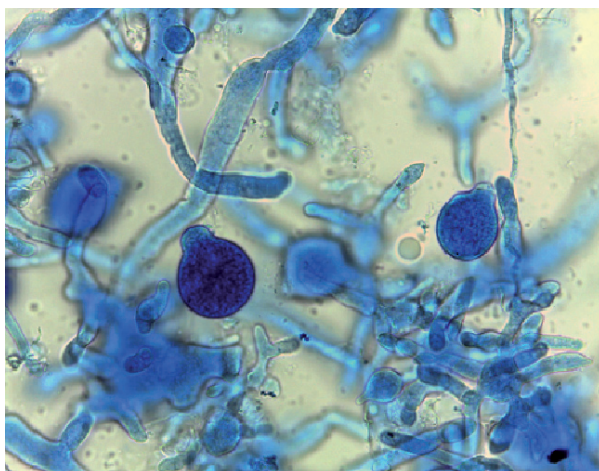


Figura 3. Cultivo de una muestra tomada del paciente en el que se ven hifas sin tabiques con algunas conidias esféricas. No se visualizaron las microconidias radiadas que dan el aspecto veloso característico a *Conidiobolus coronatus*. Cortesía de la Corporación de Investigaciones Biológicas (CIB)

donde aparecen las hifas clasificadas como conidias primarias; en el cultivo no se pudieron ver las vellosidades características de *C. coronatus* (1); posteriormente, se aisló el mismo germen de los tejidos de las biopsias de glabella y orofaringe, con lo que se obtuvieron tres cultivos del mismo agente patógeno.

Una vez conocidos los resultados del cultivo, se inició el tratamiento antifúngico con deoxicolato de anfotericina B durante 14 días con leve mejoría clínica (figura 4), y se continuó el tratamiento con 200 mg de itraconazol cada 12 horas.

Antes del egreso a los 20 días de tratamiento hospitalario, ya las úlceras del paladar y del pilar amigdalino habían desaparecido; tres meses después del tratamiento con itraconazol había una notable reversión de las manifestaciones faciales (figura 5) y, al cabo de un año de estar recibiendo itraconazol con adecuada tolerancia, el paciente seguía teniendo una buena reacción clínica y registraba una completa reversión de las alteraciones de los tejidos blandos y de la orofaringe, aunque la voz nasal no desapareció.

Consideraciones éticas

Para la revisión de la historia clínica y el uso del material fotográfico, se contó con la autorización del paciente, así como con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Revisión bibliográfica

La entomofotoromicosis es una micosis subcutánea causada por hongos pertenecientes al subfilo Entomophthoromycotina (2), en el cual se incluyen la conidiobolomicosis y la basidiobolomicosis,



Figura 4. Evolución clínica al cabo de 14 días de tratamiento con deoxicolato de anfotericina B



Figura 5. Aspecto físico del paciente después de tres meses de tratamiento con itraconazol

consideradas ambas como infecciones fúngicas subcutáneas propias del trópico. En contraste con la mucormicosis, su curso es más crónico y de menor agresividad debido a que no producen angioinvasión y aparecen en personas sin inmunosupresión aparente (3). La condición toma su nombre de la palabra griega "entomon", que significa insecto, debido a que inicialmente se planteó que los agentes causantes de la entomofthoromycosis eran patógenos de los insectos (4).

La conidiobolomycosis es una micosis subcutánea rinofacial que afecta la cabeza y la cara, mientras que la basidiobolomycosis suele localizarse en el tronco y las extremidades, con formación de nódulos y, ocasionalmente, con compromiso gastrointestinal. El principal agente etiológico de la conidiobolomycosis es *C. coronatus* y, aunque existen otras especies como *Conidiobolus*

incongruus y *Conidiobolus lamprauges*, estas son bastante infrecuentes y la primera tiene un comportamiento más agresivo.

Desde el punto de vista taxonómico, *C. coronatus* pertenece al orden de los entomofthorales (5). Anteriormente, este orden y el de los mucorales se clasificaban en un mismo filo denominado Zygomycota (3); sin embargo, desde 2007 se recopiló información que sugería que este filo era polifilético, por lo que los organismos clasificados en él fueron distribuidos en el filo Glomeromycota, el cual se divide, a su vez, en cuatro subfilos: Entomophthoromycotina, Mucoromycotina, Kickxellomycotina y Zoopagomycotina (4,6). *Conidiobolus coronatus* es un hongo saprofito patógeno primario que vive en la vegetación en descomposición en el suelo de áreas tropicales. Es, además, un comensal del tubo digestivo de anfibios, peces, reptiles, murciélagos y artrópodos como arañas y otros insectos. Habita en climas cálidos y húmedos y se le ha encontrado en zonas de Centroamérica y Suramérica, de África y el este de Asia. Produce enfermedad en seres humanos y en otros animales, y tiene un papel importante como zoonosis en los caballos, los anfibios y los peces, lo que le permite una amplia distribución en la naturaleza (3).

El primer caso de entomofthoromycosis se reportó en 1961 en Texas en un caballo (7), pero solo cuatro años más tarde, en 1965, se informó de su aparición simultáneamente en Jamaica y el Congo como una condición que afectaba a los humanos (4). Posteriormente, se sumaron casos en Brasil (1), Colombia (8) y Costa Rica y, actualmente, África e India son las regiones que aportan el mayor número de casos de la enfermedad. El primer caso en Colombia fue reportado por Restrepo, *et al.*, en 1967 (9).

Transmisión

El hongo se transmite cuando hay inhalación de conidias, las cuales invaden el cornete inferior, penetran en la submucosa, se diseminan en el tejido nasal y paranasal, así como en los tejidos blandos de la cara, especialmente cuando hay traumas menores de la mucosa nasal, y a partir de allí se esparcen en los senos paranasales y los tejidos blandos de la cara (10).

Manifestaciones clínicas

La enfermedad predomina en los hombres, con una relación de 10 a 1. Su progresión es lenta, genera descarga y obstrucción nasal, edema firme

e indoloro del área centrorfacial, con formación de granulomas en el tejido subcutáneo y sin compromiso óseo ni ulceración de la piel, pero con deformidad progresiva; no se presenta angio-invasión, por lo que no suele extenderse al sistema nervioso central (2) y, por lo tanto, la progresión es benigna salvo en ocasiones en las que puede comprometer la órbita del ojo (11). Ocasionalmente, la enfermedad puede presentarse en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con neoplasias hematológicas malignas.

Diagnóstico

La apariencia clínica del paciente es muy característica en las áreas endémicas, sin embargo, se requiere un alto grado de sospecha para identificar la enfermedad. Para el diagnóstico definitivo se necesita tomar biopsias de los sitios involucrados, en la que el hallazgo más característico es la visualización de hifas amplias, transparentes, con pocos tabiques, envueltas en un material eosinofílico, fenómeno que se conoce como de Splendore-Hoeppli, que si bien es muy sugestivo de la enfermedad, no es patognomónico y puede encontrarse en otras condiciones, como la esporotricosis y la esquistosomiasis; también puede haber neutrófilos, aunque no formación de abscesos (12). Igualmente, puede presentarse eosinofilia tisular y en la histopatología se visualiza con frecuencia la formación de granulomas (1,2), con las coloraciones de ácido peryódico de Schiff y de Gomori-Grocott.

El aislamiento microbiológico del cultivo confirma la infección. El medio de cultivo más utilizado es el agar Sabouraud dextrosa más cloranfenicol, con el cual, tras una incubación a 25-37 °C durante tres a cuatro días, se puede obtener una colonia de color crema compuesta por conidias esféricas que bajo el microscopio se aprecian vellosas, y por microconidióforos radiados que simulan vellosidades (1,13).

La propulsión de las conidias es característica del género. Se ha informado que hasta en 85 % de los casos (14) los cultivos resultan negativos; sin embargo, se presume que ello puede explicarse por el maltrato de la muestra antes del cultivo, lo que limita la viabilidad de las hifas (4,7). Por esta razón, esta baja eficiencia del cultivo podría superarse con un tratamiento adecuado de las biopsias, con la optimización de los medios de cultivo y con la toma de más de una muestra por paciente, como en el caso que se reporta.

La detección molecular mediante PCR en tiempo real se ha utilizado con menor frecuencia para el diagnóstico de esta enfermedad, pero la técnica todavía no se ha estandarizado (13,14).

Las pruebas serológicas no se utilizan ampliamente, pero en un estudio se reportó que la inmunodifusión para la detección de entomofotoromicosis tenía una sensibilidad y una especificidad cercanas al 100 %, aunque la muestra era muy pequeña (seis personas) (15); el procedimiento no se ha reproducido en otros estudios.

Tratamiento

No hay un tratamiento médico estandarizado, aunque se han utilizado antifúngicos como el yoduro de potasio, el trimetoprim-sulfametoxazol, y los azoles, como el fluconazol y el itraconazol, y el deoxicolato de anfotericina B, los cuales pueden administrarse solos o combinados con éxito variable. Más recientemente ha habido reportes sobre el uso de nuevos triazoles, como el voriconazol y el posaconazol.

Debe tenerse en cuenta que *C. coronatus* exhibe relativa resistencia a los antifúngicos, por lo que, en ocasiones, el tratamiento debe ir acompañado de intervenciones quirúrgicas para ayudar a disminuir el inóculo y, así, aumentar la probabilidad de cura (11). De igual manera, el tratamiento quirúrgico es una alternativa en pacientes con grandes deformidades causadas por la cronicidad de la enfermedad, lo que en la mayoría de los casos sucede por el retraso en el diagnóstico. En todos los casos, la duración del tratamiento varía y depende de la respuesta clínica, pero usualmente se prolonga hasta 12 meses (16,17). El tratamiento que más se empleaba según los primeros estudios, era el yoduro de potasio, y el itraconazol y el ketoconazol según los más recientes (18).

Discusión

La entomofotoromicosis es una micosis subcutánea causada principalmente por *C. coronatus*, un hongo saprofito que tiene amplia distribución en la naturaleza, a pesar de lo cual la enfermedad no es frecuente, al parecer debido a la denominada variabilidad intraespecífica, lo que supone que no todas las conidias en el ambiente tienen la misma eficiencia para producir la enfermedad en humanos (19). La presentación clínica es muy típica y ocurre en personas sin inmunodeficiencia aparente; sin embargo, la mayoría de los pacientes son diagnosticados tardíamente y expuestos a múltiples tratamientos infructuosos, mientras la deformidad facial progresa y causa secuelas estéticas.

Dado el compromiso de la línea media, entre los diagnósticos diferenciales deben considerarse la mucormicosis rino-órbito-cerebral, el granuloma letal de la línea media (linfomas), así como el rinoscleroma, las neoplasias, los abscesos piógenos, la tuberculosis, la oncocercosis y la rinosporidiosis (2).

Bandeira y Monteiro describieron una serie de 11 casos nuevos de entomofotoromicosis en Brasil entre 2006 y 2007, de los cuales siete pacientes tenían compromiso centofacial y en casi todos el diagnóstico se había confirmado por histopatología, collar granular eosinofílico y perivasculitis, pero sin evidencia de angioinvasión; solamente en dos de los 11 casos el cultivo fue positivo, lo que resalta la importancia de los resultados de la histopatología para apoyar el diagnóstico (12).

Por ser un país del trópico, Colombia tiene las condiciones favorables para la aparición de este tipo de infecciones; sin embargo, hasta donde se sabe, son pocos los casos que se han reportado. El primero de ellos fue reportado en 1967 por Restrepo, et al., en un paciente procedente de Chocó que fue tratado con anfotericina B durante largo tiempo (9). Posteriormente, en 1981, Bedoya, et al., documentaron otro paciente proveniente de Chocó, que recibió tratamiento con anfotericina (20). En 1996, Jaramillo, et al., reportaron una serie de tres casos en hombres de 11, 21 y 57 años de edad, también provenientes del Chocó. Dos de ellos llevaban dos meses con los síntomas y, el otro, cinco meses; dos de ellos fueron tratados con itraconazol durante siete y ocho meses, respectivamente, y ambos tuvieron recaídas: el primero, al cabo de siete meses de tratamiento, y el segundo, dos meses después por abandono del tratamiento. En el tercer caso, reportado por Bedoya, et al., el paciente mejoró satisfactoriamente con el tratamiento con itraconazol (8), aunque también tuvo una recaída. Estos datos reflejan la buena respuesta al tratamiento con itraconazol, tal como sucedió en el caso que se presenta en este reporte, aunque queda claro que no debe utilizarse durante periodos cortos, pues esto favorece la recaída.

En otro informe de casos publicado en 1996 por Murillo, et al., se resaltan las manifestaciones atípicas de la enfermedad debido al compromiso cardíaco, pulmonar, esofágico y pancreático, en un paciente con bajo peso que falleció debido a la prolongación de la enfermedad y cuyo diagnóstico solo pudo hacerse *post mortem* (21).

Por último, en 2004 Pérez, et al., reportaron el caso de un paciente de Urabá con diagnóstico por histología, en quien se visualizó el fenómeno de Splendore-Hoeppli, pero cuyo cultivo fue negativo.

En casos excepcionales de personas inmunocomprometidas, *Conidiobolus* spp. puede generar invasión angiocerebral y de la vía aérea, comportándose como una micosis invasiva con las características de un patógeno oportunista emergente.

Radhakrishnan, et al., reportaron la infección por *C. coronatus* en un niño con leucemia linfoblástica sometido a quimioterapia, quien hacia el décimo día presentó neutropenia, compromiso rinosinusal de rápida evolución con deterioro respiratorio en 24 horas debido al compromiso de la vía aérea y murió poco después. Los resultados de los cultivos fueron positivos para *C. coronatus* (22). De igual forma, Wüppenhorst, et al., refirieron su experiencia con un hombre de 78 años que presentaba un síndrome mielodisplásico resistente, y en quien se encontró celulitis facial que no mejoraba con el tratamiento convencional y pansinusitis con absceso cerebral; con base en el cultivo y la secuenciación del gen 18S del ARN ribosómico, se estableció que el agente etiológico era *C. incongruus*; a pesar del tratamiento con anfotericina B, el paciente falleció (23).

El diagnóstico de la conidiobolomicosis requiere indefectiblemente de la toma de biopsias para una adecuada histopatología y siempre debe intentarse la obtención del aislamiento microbiológico optimizando el procesamiento de un número suficiente de muestras y garantizando condiciones de cultivo adecuadas. En el caso que se reporta se requirieron cinco biopsias de piel, de tejidos blandos y de mucosa, para llegar al diagnóstico, y en tres de ellas se obtuvo el crecimiento de *C. coronatus*, lo que confirmó la etiología del cuadro clínico. Además, los cultivos se mantuvieron por un tiempo prolongado (cuatro semanas de incubación) para obtener el aislamiento (usualmente se reporta un crecimiento más rápido entre la primera y segunda semanas). Sin embargo, en los casos en los que el cultivo es negativo, las características histopatológicas son de gran ayuda ante la sospecha diagnóstica y un cuadro clínico sugestivo (12).

En los reportes publicados no hay criterios unificados sobre el tratamiento, aunque usualmente en la enfermedad prolongada los medicamentos deben acompañarse de resección quirúrgica. Anteriormente se utilizaban con mayor frecuencia

el yoduro de potasio, la terbinafina, el trimetoprim-sulfametoxazol, la anfotericina B y el ketoconazol, pero en los reportes más recientes el fluconazol y el itraconazol son los antifúngicos de mayor uso (11,16,22,24), ya sea administrados por separado o de manera combinada (17,25). La duración del tratamiento usualmente se prolonga entre cuatro semanas y hasta 24 meses, aunque es claro que la duración depende de la respuesta clínica (26). En este caso, el paciente reaccionó bien con el tratamiento inicial con anfotericina B (deoxicolato), con la que se logró la curación de las lesiones ulcerosas; posteriormente, este medicamento se cambió por itraconazol, con el cual se obtuvo una mejor reacción en los tejidos blandos al cabo de tres meses. El tratamiento se extendió por un año, durante el cual no hubo evidencia de recaída.

A los reportes previos en Colombia se suma el de este caso. Cabe anotar como un aporte, el hecho de que el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico fue prolongado, y que es necesario un alto grado de sospecha para obtener un diagnóstico temprano, lo que se dificulta por la poca frecuencia de los casos y lleva a someter a los pacientes a tratamientos infructuosos. Se resaltan, además, los esfuerzos desplegados para confirmar el diagnóstico, pues el paciente fue sometido a varias biopsias y a diversos estudios de microbiológica convencional y de biología molecular. Por último, cabe destacar la buena respuesta al tratamiento con itraconazol, lo que representó una muy buena alternativa y evitó la intervención quirúrgica, con una remisión completa con el tratamiento y sin recaídas al cabo de un año de seguimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflictos de intereses.

Financiación

La elaboración de este reporte no obtuvo financiación de ninguna fuente.

Referencias

1. **Tadano T, Paim NP, Hueb M, Fontes CJ.** Entomophthoromycosis (zygomycosis) caused by *Conidiobolus coronatus* in Mato Grosso (Brazil): Case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:188-90. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822005000200013>
2. **Kontoyiannis DP, Lewis RE.** Agents of mucormycosis and entomophthoromycosis. Principles and practice of infectious diseases. 8th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. p. 2909-19.
3. **Seyedmousavi S, Guillot J, Tolooe-Zarrin A, Verweij PE, de Hoog GS.** Neglected fungal zoonoses: Hidden threats to man and animals. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:416-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.031>
4. **El-Shabrawi MHF, Arnaout H, Madkour L, Kamal NM.** Entomophthoromycosis: A challenging emerging disease. *Mycoses.* 2014;57(Suppl.3):132-7. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.12248>
5. **Murray P, Rosenthal K, Pfaller M.** Medical Microbiology. 7th edition. Amsterdam: Elsevier Inc; 2013. p. 652-60.
6. **Kwon-Chung KJ.** Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: Molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis.* 2012;54(Suppl.1):S8-15. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir864>
7. **Isa-Isa R, Arenas R, Fernández RF, Isa M.** Rhinofacial conidiobolomycosis (entomophthoromycosis). *Clin Dermatol.* 2012;30:409-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.09.012>
8. **Jaramillo C, Tobón A, Franco L, Arango M, Restrepo A.** Rinoentomofthoromycosis. Presentación de tres casos. *Medicina UPB.* 1996;15:135-42.
9. **Restrepo A, Greer D, Robledo D, López R, Bravo C.** Subcutaneous phycomycosis: Report of the first case observed in Colombia, South America. *Am J Trop Med Hyg.* 1967;16:34-9.
10. **Yu WN, Chen CJ, Chen CM.** Pharyngeal entomophthoromycosis. *J Chin Med Assoc.* 2014;77:337-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2014.02.013>
11. **Michael R, Michael J, Mathews M, Rupa V.** Unusual presentation of entomophthoromycosis. *Indian J Med Microbiol.* 2009;27:156. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.49432>.
12. **Bandeira V, Monteiro A.** Entomofthoromycosis zigomicosis: histopatología con relatos de casos clínicos. *Arch Argent Dermatol.* 2007;57:143-50.
13. **Hoogendijk CF, Pretorius E, Marx J, van Heerden WEP, Imhof A, Schneemann M.** Detection of villous conidia of *Conidiobolus coronatus* in a blood sample by scanning electron microscopy investigation. *Ultrastruct Pathol.* 2006; 30:53-8. <http://dx.doi.org/10.1080/01913120500482013>
14. **Imhof A, Schaer C, Schoedon G, Schaer DJ, Walter RB, Schaffner A, et al.** Rapid detection of pathogenic fungi from clinical specimens using LightCycler real-time fluorescence PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:558-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-003-0989-0>
15. **Kaufman L, Mendoza L, Standard PG.** Immunodiffusion test for serodiagnosing subcutaneous zygomycosis. *J Clin Microbiol.* 1990;28:1887-90.
16. **Fischer N, Ruef C, Ebnöther C, Bächli EB.** Rhinofacial *Conidiobolus coronatus* infection presenting with nasal enlargement. *Infection.* 2008;36:594-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-008-8056-5>.
17. **Yang X, Li Y, Zhou X, Wang Y, Geng S, Liu H, et al.** Rhinofacial conidiobolomycosis caused by *Conidiobolus coronatus* in a Chinese rice farmer. *Mycoses.* 2010;53:369-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01716.x>

18. **Chowdhary A, Randhawa HS, Khan ZU, Ahmad S, Khanna G, Gupta R, et al.** Rhinoentomophthoromycosis due to *Conidiobolus coronatus*. A case report and an overview of the disease in India. *Med Mycol.* 2010;48:870-9. <http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2010.486010>
19. **Pérez C, Reyna R, Alatorre R, Hernández F, Otero G.** Análisis de la variación intraespecífica de *Conidiobolus coronatus* usando RAPD y secuencias ITS. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:357-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.10.007>
20. **Bedoya B, Penagos LC.** Entomofthoromicosis nasofacial. *Ant Med.* 1981;30:53-9.
21. **Murillo VE, Robledo M.** Entomofthoromicosis sistémica con compromiso mediastinal, pulmonar y pancreático. *Medicina UPB.* 1996;14:51-8.
22. **Radhakrishnan N, Sachdeva A, Oberoi J, Yadav SP.** Conidiobolomycosis in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1321-3. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.22259>.
23. **Wüppenhorst N, Lee MK, Rappold E, Kayser G, Beckervordersandforth J, de With K, et al.** Rhino-orbitocerebral zygomycosis caused by *Conidiobolus incongruus* in an immunocompromised patient in Germany. *J Clin Microbiol.* 2010;48:4322-5. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01188-10>
24. **Thomas MM, Bai SM, Jayaprakash C, Jose P, Ebenezer R.** Rhinoentomophthoromycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72:296-9. <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.26728>
25. **Towersey L, Wanke B, Estrella RR, Londero AT, Mendonça AM, Neves RG.** *Conidiobolus coronatus* infection treated with ketoconazole. *Arch Dermatol.* 1988;124:1392-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1988.01670090048010>
26. **Valle AC, Wanke B, Lazéra MS, Monteiro PC, Viegas ML.** Entomophthoromycosis by *Conidiobolus coronatus*. Report of a case successfully treated with the combination of itraconazole and fluconazole. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2001;43:233-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652001000400012>