

# Coccidioidomicosis cutánea primaria: revisión de la literatura

ELIZABETH BALL<sup>1</sup>

---

### Resumen:

La coccidioidomicosis es una micosis profunda con manifestaciones respiratorias, cutáneas o diseminadas, producida por el hongo dimorfo *Coccidioides sp.* Es endémica en zonas desérticas y semidesérticas de California, Arizona, México, Centro y Sur América hasta Argentina. En Venezuela es endémica en los estados Lara, Falcón y Zulia. La coccidioidomicosis cutánea primaria (CCP), sin manifestaciones respiratorias o sistémicas es extremadamente rara. Ocurre por inoculación directa del hongo en la piel a través de un traumatismo desde una fuente en el ambiente o un accidente de laboratorio. El primer caso fue descrito en 1927. En 1953 Wilson propone los criterios diagnósticos de CCP. Se realizó una revisión de la literatura internacional y venezolana de todos los casos de CCP reportados hasta la actualidad. Se encontraron 43 casos en la literatura internacional y 6 en la nacional. Se analizaron las características de estos casos, se proponen criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio para su diagnóstico y se realiza una extensa revisión sobre el tema.

**Palabras clave:** coccidioidomicosis, coccidioidomicosis cutánea primaria.

### Primary cutaneous coccidioidomycosis: literature review

#### Summary

Coccidioidomycosis is a deep mycosis with respiratory, cutaneous and disseminated symptoms produced by the dimorphic fungi *Coccidioides sp.* Endemic areas include desertic and semidesertic zones of California, Arizona Mexico, Central and South America, down to Argentina. In Venezuela, it is endemic in Lara, Falcón and Zulia states. Primary cutaneous coccidioidomycosis (PCC), without respiratory or systemic symptoms, is very rare. Traumatic inoculation of the organism into the skin results from direct contact with a source in the environment or in the laboratory. It was first described in 1927 and in 1953 Wilson proposed diagnostic criteria. We report a 27 year-old male with PCC, who was supposedly infected in a nonendemic area, the diagnosis was delayed, until a skin biopsy which evidenced the fungus. A thorough review of all the cases of PCC reported until now in the international and Venezuelan literature was performed. A total of 43 cases in the international literature and 5 cases in the Venezuelan literature were found. We analyzed these cases, propose clinical, epidemiologic and laboratory diagnostic criteria and present a comprehensive review of the subject.

**Keywords:** coccidioidomycosis, primary cutaneous coccidioidomycosis.

---

1. Dermatólogo, Dermatopatólogo.  
Profesor agregado Cátedra de  
Dermatología. Hospital  
Universitario de Caracas.  
Universidad Central de  
Venezuela. Médico especialista  
en dermatología-dermatopatología  
Centro Médico de Caracas.  
Venezuela.

Autor para correspondencia:  
Elizabeth Ball.  
e-mail: elizabethball2@gmail.com

Recibido: 11/11/2020  
Aceptado: 28/01/2021

## Introducción

La coccidioidomicosis, fue reportada por primera vez en 1892 por un estudiante de medicina argentino, Alejandro Posadas, en un soldado con placas verrugosas en la mejilla<sup>1</sup>. El coccidioides es un hongo dimorfo primario y oportunista, afecta pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos<sup>2,3</sup>. Pertenecen a la división Ascomycetes y abarca varios patógenos dimorfos humanos capaces de inducir enfermedad invasiva en huéspedes inmunocompetentes. Incluyen al *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides spp.* y *Blastomyces spp.*

Existen dos especies *C. immitis* y *C. posadasii*, morfológicamente idénticas y no pueden ser diferenciadas por pruebas serológicas, pero sí por su polimorfismo genético y características de crecimiento<sup>2</sup>. La principal diferencia es su distribución geográfica<sup>2</sup>. *C. immitis* se encuentra en las áreas desérticas del centro y sureste de California, Baja California, México y al este del estado de Washington. *C. posadasii* se encuentra en regiones desérticas de Nevada, Arizona, Nuevo México, oeste de Texas, México, Centro y Sur América, hasta Argentina<sup>2</sup>. El rango geográfico completo es desconocido, pero es posible que se esté expandiendo debido al cambio climático<sup>3,4</sup>. Estas áreas se caracterizan por suelos de alta salinidad, alcalinos, arenosos, condiciones xerófilas, veranos calientes, inviernos suaves y lluvia anual de 10 a 50 cm<sup>3,4</sup>. El hongo se ha aislado de murciélagos, roedores del desierto, armadillos, ardillas, perros, gatos, caballos y otras especies que sirven como hospederos o reservorios naturales y dispersan el hongo en el ambiente<sup>5,6</sup>.

El ciclo de vida ocurre en dos fases. Una fase saprofitica con la forma micelial filamentosa en el suelo, que prolifera rápidamente después de un período de lluvias. Al secarse el ambiente los micelios se reproducen asexualmente y liberan pequeñas esporas llamadas artroconidias. Estas esporas se diseminan desde el suelo mediante el viento y las actividades humanas. La fase parasitaria comienza cuando las artroconidias son inhaladas y llegan a bronquiolos y alveolos de un humano o animal susceptible. En los primeros 5 días de la infección, las artroconidias aumentan de tamaño y forman esférulas inmaduras. La maduración de las esférulas implica el aumento circunferencial de los organismos y la división del núcleo y citoplasma para llenar las esférulas con cientos de endosporas de 2 a 4 micrones. Las esférulas maduran, se rompen y liberan endosporas que se extienden a tejidos adyacentes formando otras esférulas y continuando su ciclo vital<sup>1-3,5,6</sup>. La endospora puede ser reconocida y destruída por neutrófilos, primera línea de defensa contra la infección. Una vez que la esférula madura y aumenta de tamaño, no puede ser fagocitada y se rompe liberando endosporas. Coccidioidomicosis se comporta como un patógeno intracelular y extracelular; es infeccioso, pero no contagioso. Casi todas las infecciones son adquiridas del ambiente mediante la inhalación de artroconidias. Sin embargo, en cultivos de laboratorio los organismos crecen como formas miceliales extremadamente infecciosas para trabajadores de laboratorio<sup>5,6</sup>.

La enfermedad afecta a todas las edades. Tiene predilección por hombres. Esta diferencia de género es atribuible a factores ocupacionales o recreacionales. Los hombres presentan mayor riesgo de infección diseminada, sugiriendo factores genéticos y hormonales. El factor de riesgo más importante es la exposición al polvo con artroconidias aerosolizadas en áreas endémicas por actividades ocupacionales y recreacionales. Otros factores de riesgo incluyen terremotos, inundaciones, tormentas de arena y torbellinos. Hay predilección racial por filipinos y afroamericanos. Las mujeres embarazadas sobre todo en el tercer trimestre también están dentro del grupo de alto riesgo. Por último, pacientes inmunosuprimidos, sobre todo aquellos con alteración en la función de linfocitos T<sup>1,2,5,6</sup>.

Aproximadamente un 60 % de los individuos con coccidioidomicosis primaria son asintomáticos. Cerca del 39 % experimentan compromiso pulmonar de 1 a 3 semanas posterior a la inhalación de las artroconidias. Estos síntomas incluyen tos, dolor pleurítico, cefalea, fiebre, mialgias, artralgias y fatiga que resuelven en 2-3 semanas. Si el compromiso pulmonar es severo ocurre neumonía, derrame pleural, linfadenopatías y nódulos pulmonares, más frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos. La forma secundaria evoluciona a un proceso crónico con cavidades pulmonares y fibrosis. La enfermedad diseminada ocurre en 1 a 5 % de los afectados y se manifiesta dentro de los primeros 2 años de exposición. La piel, meninges, huesos y articulaciones son los órganos más frecuentemente afectados por la infección diseminada<sup>1,5</sup>. Al igual que la sífilis y la tuberculosis, la coccidioidomicosis es "una gran imitadora" con manifestaciones clínicas muy variadas<sup>5</sup>.

Las manifestaciones cutáneas se clasifican como reactivas u órgano específicas. Las formas reactivas no contienen organismos visibles ni cultivables y ocurren durante la infección primaria pulmonar aguda hasta en el 50% de los pacientes. Incluyen eritema nodoso, exantema agudo generalizado, dermatitis granulomatosa intersticial, y síndrome de Sweet<sup>1,2,5</sup>. El eritema nodoso es la manifestación cutánea reactiva más característica, y refleja una respuesta inmune vigorosa contra el organismo<sup>5</sup>. El exantema agudo o eritema tóxico ocurre dentro de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas y puede ser máculo-papular, urticariforme, morbilliforme o con lesiones en diana<sup>5</sup>. El síndrome de Sweet es menos frecuente, se asocia a fiebre y leucocitosis. Es importante reconocer el compromiso pulmonar y evitar el uso de corticosteroides sistémicos en estos pacientes<sup>7</sup>. La dermatitis granulomatosa intersticial asociada con c se manifiesta como pápulas, placas y nódulos indurados que aparecen abruptamente al inicio de la enfermedad, con una biopsia de piel que simula granuloma anular o necrobiosis lipoídica pero con abundantes neutrófilos<sup>7-10</sup>.

Las manifestaciones órgano-específicas se presentan como lesiones que contienen el organismo y pueden identificarse en cultivos o por biopsias. Las formas cutáneas diseminadas se originan casi siempre de un foco de infección pulmonar primario que se

extiende por vía hematogena a la piel. Se presentan como pápulas, nódulos, placas verrugosas, abscesos, pústulas y fistulas. Las lesiones pueden ser solitarias, múltiples y pueden ulcerarse. Simulan lepra lepromatosa o micosis fungoide tumoral<sup>1,5</sup>.

La coccidioidomicosis cutánea primaria (CCP) es extremadamente rara. Se debe a la inoculación directa traumática del hongo en la piel desde un agente externo en el ambiente o en un laboratorio. Se manifiesta típicamente como un nódulo no doloroso, indurado, con ulceración en una extremidad. Nódulos secundarios de tipo esporotricoides aparecen por diseminación linfática. Puede asociarse fiebre y linfadenopatía regional. En 1953 Wilson estableció los criterios diagnósticos de CCP<sup>11</sup>. Son los siguientes: 1. Ausencia de enfermedad pulmonar antes de la aparición de la lesión traumática. 2. Historia de inoculación a través de una solución de continuidad en el sitio de la lesión. 3. Período de incubación de 1 a 3 semanas. 4. La lesión debe parecer un "chancro" no doloroso como se observa en la sífilis primaria o en el complejo tuberculoso. 5. Test de precipitina que se hace positiva y luego disminuye más lentamente que si hay enfermedad pulmonar. 6. Prueba intradérmica de coccidioidina positiva y luego aumento de su sensibilidad (1:1000), a menos que haya deterioro de la inmunidad. 7. Prueba de fijación del complemento negativa al inicio y por varias semanas y luego positiva a bajos títulos. 8. Linfadenopatía y linfangitis sólo en la zona de la lesión y/o nódulos esporotricoides. 9. Resolución espontánea, excepto si hay alteraciones de la inmunidad. Ocasionalmente una infección pulmonar primaria puede diseminarse a un foco único en la piel y simular una infección cutánea primaria. En algunos casos, los organismos diseminados en el torrente sanguíneo pueden localizarse específicamente en un sitio de trauma. Este fenómeno se llama locus minoris resistentiae<sup>5</sup>.

El diagnóstico clínico y epidemiológico es complementado con métodos directos e indirectos. Los métodos directos consisten en la identificación del hongo mediante examen directo, estudio histopatológico de una biopsia de piel y cultivo. Se observan esférulas de paredes gruesas, grandes de 10 a 80 µm, que contienen en su interior gran cantidad de endosporas. *Coccidioides sp.* crece a temperatura ambiente en forma de micelio en un período corto de 2 a 7 días. Las colonias son típicamente blancas y algodonosas<sup>5,12</sup>.

Los métodos indirectos se basan en el estudio de la inmunidad celular y humoral. La inmunidad celular se detecta mediante la prueba intradérmica con coccidioidina, que permite evaluar la incidencia de coccidioidomicosis en una zona endémica<sup>6</sup>. La reacción positiva de 5 mm o más indica exposición al hongo y no infección activa y una reacción negativa no excluye la infección<sup>12</sup>. Los métodos serológicos incluyen la precipitación en tubo (PT), prueba de fijación del complemento (PFC), inmunodifusión, aglutinación en partículas de látex y ensayo inmunsorbente ligado a enzimas (ELISA)<sup>12</sup>. La prueba de ELISA detecta IgM e IgG y tiene una especificidad y sensibilidad del 98,5 % y 95,5 %<sup>6</sup>. Los estudios moleculares se basan en métodos de hibridación y PCR en tiempo real. Más recientemente en la secuenciación del DNA ribosomal<sup>6</sup>.

En vista de lo infrecuente de la CCP, se decidió realizar una revisión sistemática de la literatura nacional e internacional de todos los casos publicados hasta la actualidad de CCP en humanos inmunocompetentes.

## Materiales y Métodos

Se realizó una revisión de la literatura internacional a través del buscador pubmed con el término de "primary cutaneous coccidioidomycosis". Encontrándose 48 artículos. Se excluyeron un total de 15 artículos por ser artículos de revisión, casos de CCP en animales y casos en pacientes inmunosuprimidos. Se incluyeron en el estudio 33 artículos de casos de CCP en pacientes inmunocompetentes, sin sintomatología pulmonar. De esos 33 artículos, se revisaron 28 artículos originales, de sólo 5 artículos (correspondiendo a 5 casos) no se pudo obtener el artículo original y se tomaron los datos de dos revisiones previas de CCP<sup>13-23</sup>.

En cada caso se revisaron y tabularon las siguientes características: edad, sexo, raza, procedencia, exposición geográfica u ocupacional, localización y descripción clínica de la lesión, antecedente de traumatismo o inoculación, tiempo de evolución hasta la consulta médica, realización de biopsia de piel, examen directo y/o cultivo micológico, radiografía de tórax, prueba de fijación de complemento, intradermoreacción con coccidioidina, tratamiento y evolución. Además se determinó el número de criterios diagnósticos positivos en cada caso, según los criterios de Wilson de CCP.

Se realizó además una búsqueda en la literatura latinoamericana en el buscador LILACS/bireme con el término de "Coccidioidomicosis". En relación a las publicaciones nacionales, se revisaron los archivos "on line" de la revista Dermatología Venezolana buscando los términos "coccidioidomicosis" y "coccidioidomicosis cutánea primaria". Por último se solicitó información al Grupo de Trabajo para el Estudio de las Micosis en Venezuela sobre los datos más recientes de coccidioidomicosis en Venezuela.

## Resultados

Se incluyeron 43 casos de CCP en pacientes inmunocompetentes en la literatura médica internacional (Tabla 1). Predominó el sexo masculino con 32 casos vs 11 en el sexo femenino (3:1). Rango de edad de 14 meses a 83 años. Sólo 4 casos en niños. Los casos predominaron en latinos (15), 13 caucásicos, 4 asiáticos y 4 afroamericanos; en 7 casos no se detallaba la raza. En cuanto a la procedencia, 27 casos procedían de los EEUU, 13 de México, uno de Guatemala, uno de Venezuela y uno de Italia, pero se infectó en Argentina. En cuanto a la ocupación, 8 pacientes eran campesinos de áreas endémicas, 4 practicaban la jardinería en zonas endémicas, 6 eran técnicos de laboratorio que se inocularon o contaminaron accidentalmente con cultivos de *Coccidioides*, 3 referían viajes de turismo o trabajo a zonas endémicas, 3 entrenamiento militar o

como guardia forestal en área endémica. Otras ocupaciones: maestro rural, topógrafo, policía, empacador de carne, asistente veterinario, médico, monja misionera y embalsamador de cadáver en áreas endémicas. La localización más frecuente fue extremidad superior en 21 casos, cara 14 casos, extremidad inferior 6 casos, cuello y tronco 3 pacientes cada uno. 36 pacientes presentaron lesión única y 7 casos dos o más lesiones.

TABLA 1. Características de casos de coccidiomicosis cutánea primaria reportada en la literatura internacional: 43 casos

Autor Año/Ref.	Sexo Edad	Raza Procedencia	Exposición Geográfica Ocupacional	Localización	Clínica	Tiempo evolución	Historia Trauma	Rx tórax	Serología Coccidioidina	Tratamiento	Evolución
Shiu J, et al 2018 <sup>24</sup>	M 19	C EEUU	California	Hombro I Cuello D	Nódulo ulcerado	6 S	No	DLN	IgG+/IgM+ NR	Fluconazol 200 mg BID	Mejoría
Shiu J, et al 2018 <sup>24</sup>	F 56	C EEUU	California Jardinería	Mejilla I	Pápula	2 semanas	No	DLN	NR NR	Fluconazol 200 mg BID	Resolución
Shiu J, et al 2018 <sup>24</sup>	M 54	As EEUU	California Jardinería	4to. dedo mano D	Placa	Meses	No	DLN	NR NR	Fluconazol 200 mg BID	Resolución
Russell DH, et al 2017 <sup>25</sup>	M 29	AA EEUU	Viaje a Texas Militar activo	Espalda	Nódulo quístico	2 semanas	Si	DLN	PFC 1:4/1:32 NR	Extirpación	Desconocida
Rivard SC, et al 2016 <sup>26</sup>	M 31	As (filipino) EEUU	Militar activo	Mejilla I	Nódulo	2 años	No	DLN	IgG+/IgM+ NR	Fluconazol 200 mg BID	Resolución
Arce M, et al 2016 <sup>27</sup>	M 41	Lat México.	Tijuana Topógrafo	Cuello	Placa ulcerada	2 meses	Si. Objeto punzo-penetrante	DLN	NR Coccidio +	Itraconazol 400 mg	Resolución 6 meses
Muñoz-Estrada VF, et al 2016 <sup>28</sup>	M 23	Lat. México	México Sinaloa Campesino	Planta pie I	Nódulo ulcerado	3 semanas	Si	DLN	NR NR	Itraconazol 300 mg OD	Resolución
Dworak DP, et al 2016 <sup>29</sup>	M 33	Lat. Guatemala	SO EEUU Empacador carne	Párpado Superior I	Tumor ulcerado	3 semanas	No	DLN	Negativo NR	Itraconazol 400 mg OD	Resolución
Tortorano AM, et al 2015 <sup>13</sup>	F 56	C Italia	Argentina Misionera	Mejilla D	Placa. Dx sarcoidosis	4 años	No	DLN	Negativa NR	NR	Desconocida
Moreno-Coutiño, et al 2015 <sup>14</sup>	M 34	Lat. México	México, Tijuana Policía	Cabeza, cuello Tronco	Placas verrugosas zosteriformes	8 meses	Picadura araña	DLN	NR NR	Itraconazol 300 mg OD	Resolución
Narang V, et al 2014 <sup>15</sup>	M 65	As: hindú EEUU	California Maestro	Cuello, axila D	Nódulos fistulizados	2 meses	No	DLN	NR NR	Fluconazol 200 mg BID	Resolución
Rojas García OC, et al 2014 <sup>16</sup>	M 14 Meses	Lat. Venezuela	Venezuela	Ojo D R. parotídea D	Conjuntivitis Nódulo	1 semana	Si, globo ocular	DLN	NR Positiva	Itraconazol 100 mg OD	Resolución
Salas-Alanis JC et al 2012 <sup>17</sup>	M 35	Lat. México.	N. León Maestro área rural endémica	Región Preauricular I	Nódulo quístico Linfadenopatía	2 meses	Si. Con las uñas	DLN	NR 15 mm	Itraconazol 400 mg OD	Resolución
Salas- Alanis JC et al 2012 <sup>17</sup>	M 65	Lat. México.	N. León Pastor ovejas Área endémica	Región Preauricular I	Nódulo quístico Linfadenopatía	2 meses	Si. Con las uñas	DLN	NR 20 mm	Itraconazol 400 mg OD	Resolución
Salas- Alanis JC et al 2012 <sup>17</sup>	F 32	Lat México	Recreacional Nuevo León	Cara Nariz	Eritema, pápulas Tipo rosácea	6 meses	No	DLN	NR 18 mm	Itraconazol 400 mg OD	Resolución
Salas- Alanis JC et al 2012 <sup>17</sup>	M 68	Lat México.	Torreón Campesino Área endémica	Dorso mano I eritematosas	Pápulas	6 meses	Si. Alambre púas	DLN	PFC 1:128 8 x 10 cm	Itraconazol 300 mg OD	Resolución PFC 1:8

Abreviaturas: C: caucásico. AA: afroamericano. As: asiático. Lat: latino. I: izquierdo. D: derecho. DLN: dentro de límites normales. NR: no se realizó. NC: información no conocida

Continuación TABLA 1. Características de casos de coccidiomicosis cutánea primaria reportada en la literatura internacional: 43 casos

Autor Año/Ref.	Sexo Edad	Raza Procedencia	Exposición Geográfica Ocupacional	Localización	Clínica	Tiempo evolución	Historia Trauma	Rx tórax	Serología Coccidiolina	Tratamiento	Evolución
Salas- Alanis JC <i>et al</i> 2012 <sup>17</sup>	M 38	Lat México. Tijuana	Campesino Área endémica	Dorso antebrazo	Placa verrugosa Linfadenopatía	6 semanas	Si. Espina cactus California	DLN	PFC 1:128 10x 10cm	Itraconazol 300 mg OD	Resolución PFC 1:8
Ondo AL, <i>et al</i> 2010 <sup>18</sup>	M 77	Lat México	Jardinería Área endémica	Región lumbar I	Pápula eritematosa	5 meses	Si. Rama árbol	DLN	PFC - NR	Extirpación quirúrgica	Curación 2 años seguimiento
Jaramillo-Moreno G, <i>et al</i> 2006 <sup>19</sup>	F 19	Lat México	Vive área endémica. Nuevo León	Punta nasal	Nódulo verrugoso	3 meses	Si Traumatismo uñas	DLN	PFC - NR	Itraconazol 400 mg OD	Resolución 6 meses
Gaidici A, <i>et al</i> 2006 <sup>20</sup>	F 37	- EEUU Arizona	Vive área endémica Asistente veterinario	Dedo pulgar D	Eritema, edema Linfangitis, linfadenopatía	2 semanas	Si. Mordedura gato	DLN	IgG e Ig M - NR	Fluconazol 400 mg OD	Resolución 2 meses
Chang A, <i>et al</i> 2003 <sup>21</sup>	F 28	AA EEUU	NE OHIO Entrenamiento guardia	Antebrazo I	Nódulo doloroso	7 meses	Si. Picadura insecto	DLN	PFC > 1:2 Negativa	Extirpación	Resolución 2 años seguimiento
Kim A, <i>et al</i> 2002 <sup>22</sup>	M 50	C EEUU	Viajes de trabajo frecuentes a Arizona	Cara, Lado derecho	Nódulo con pústulas	5 semanas	No	DLN	PFC negativa NR	Itraconazol 400 mg OD	Curación 3 meses PFC 1:8
Bonifaz A, <i>et al</i> 1994 <sup>23</sup>	M 27	Lat México	California	Pierna y planta I	Placa verrugosa	6 meses	Si. Astillas, agujas en verruga	DLN	PFC 1:64 15 x13 mm	Itraconazol 400 mg OD	Resolución 3 meses PFC 1:8
O'Brien JJ, <i>et al</i> 1986 <sup>30</sup>	M 7,5	Lat México	Texas	Dorso mano D Antebrazo y brazo D	Herida, nódulos. linfadenopatía	2 semanas	Si. Botella en pelea de gallo	DLN	Serología - Coccidi +	Anfotericina B Ketoconazol	Resolución 6 meses
Schwartz RA, <i>et al</i> 1981 <sup>31</sup>	M 83	AA EEUU	Arizona Jardinería	Región parietal D	Nódulo Verrugoso	4 meses	No	DLN	PFC 1:2 10 mm	Ketoconazol	NC
Carroll GF, <i>et al</i> 1977 <sup>32</sup>	F 31	C EEUU	Trabajadora Laboratorio (ratones)	Cara lateral falange distal dedo índice I	Pápula, eritema	1 semana	Si. Astilla	DLN	PFC - 10 mm	Irrigación Anfotericina B	Resolución 10 semanas
González-Ochoa a, <i>et al</i> 1976 <sup>33</sup>	F 25	Lat México	Médico	Dedo índice I	Absceso. linfangitis linfadenopatía	2 semanas	Si. Aguja infectada	NC	NC NC	Anfotericina B IV y local	Resolución
Winn WA 1965 <sup>34</sup>	F 12	NC EEUU	California	Pie D	Absceso, nódulos linfadenopatía	D	Si. Astilla	NC	NC NC	Anfotericina B Cauterización	Resolución
Winn WA 1965 <sup>34</sup>	F 3	NC EEUU	California	Mano I	Absceso, linfanodepatía fistulizada	D	Si. Astilla	NC	NC NC	Excisión Drenaje Anfort tópica	Resolución 26 meses
Levan NE, <i>et al</i> 1965 <sup>35</sup>	M 61	NC EEUU	California Campesino	Cuero cabelludo	Nódulo ulcerado linfanodepatía	D	Si. Abrasión rama viñedo	NC	NC NC	Excisión Anfotericina IV	Resolución 6 semanas
Levan NE, <i>et al</i> 1965 <sup>35</sup>	M 59	NC EEUU	California Campesino	Mejilla D	Placa ulcerada linfadenopatía	NC	Si. Abrasión rama viñedo	NC	NC NC	Ninguno	Resolución
Overholt EL, <i>et al</i> 1964 <sup>36</sup>	M 29	C EEUU	Técnico laboratorio cultivos coccidioidis sp	Dorso 5to dedo mano D	Úlcera, eritema Nódulos epitrocleares	1 semana	Si. Clavo picnic	DLN	PFC - Coccidiolina - Luego +	Ninguno	Resolución
Overholt EL, <i>et al</i> 1964 <sup>36</sup>	M 32	NC EEUU	Técnico laboratorio cultivos coccidioidis sp Entrenamiento militar California	Eminencia tenar D Hasta el hueso	Edema, eritema. Dolor. Linfangitis Fiebre Osteomielitis	3 días	Si. Aguja Contaminada Coccidioides sp	DLN	PFC- Coccidiolina 2+	Irrigación Salina Inmovilización Injerto hueso	Resolución 1 año 3 meses
Overholt EL, <i>et al</i> 1964 <sup>36</sup>	M 26	NC EEUU	Técnico laboratorio cultivos coccidioidis sp	Dorso muñeca I	Úlcera Linfadenopatías	5 días	Dermatitis venenata	DLN	PFC - Coccidiolina - Luego 14x12 mm	Perfusión Anfotericina B Debridamiento	Resolución 2 meses

Abreviaturas: C: caucásico, AA: afroamericano, As: asiático. Lat: latino. I: izquierdo. D: derecho. DLN: dentro de límites normales. NR: no se realizó. NC: información no conocida

Continuación TABLA 1. Características de casos de coccidioidomicosis cutánea primaria reportada en la literatura internacional: 43 casos

Autor Año/Ref.	Sexo Edad	Raza Procedencia	Exposición Geográfica Ocupacional	Localización	Clínica	Tiempo evolución	Historia Trauma	Rx tórax	Serología Coccidioidina	Tratamiento	Evolución
Sorenson RH, et al 1964 <sup>37</sup>	M 49	NC EEUU	Trabajador laboratorio	Dedo I	Nódulo Urticaria	NC	Si. Inoculación accidental	NC	PFC 1:2,1:16,1:4 Coccidioid + previa	Excisión	Resolución
Goodman DH et al 1963 <sup>38</sup>	M 22	AA EEUU	Arizona Campesino	Pie I	Úlcera Linfangitis Linfadenopatía	NC	Si. Inoculación Alambre de púas	NC	PFC – Coccidioidina -	Excisión	Resolución
Harrell ER, et al 1963 <sup>39</sup>	M 18	C EEUU	Viajes turismo Rancho Arizona	Muslo I	Úlcera Linfadenopatía	NC	Si. Con espina de cactus	NC	PFC – 5 meses Coccid + 3 meses	Ninguno	Resolución úlcera. Persistencia linfadenopatía
Smith CE, et al 1961 <sup>40</sup>	M 2	NC EEUU	Técnico laboratorio	Muñeca izquierda. Hueso	Osteomielitis	NC	Si. Inoculación accidental (piel hueso)	DLN	PFC + antes de la Infección. Coccidioidina NR	Excisión	Resolución
Wright ET, et al 1959 <sup>41</sup>	M 34	As (japonés) EEUU	Técnico laboratorio	Dedo izquierdo	Nódulo ulcerado Nódulos linfangíticos Linfadenopatía	NC	Si. Inoculación accidental	DLN	PFC + 3 semanas Coccidi + a las 3 semanas	Excisión	Resolución nódulo. Persistencia linfadenopatía
Trimble JT, et al 1956 <sup>42</sup>	F 29	C EEUU	Estudiante microbiología Manipulación cultivos	Tercer dedo I	Nódulo ulcerado Nódulos linfangíticos Linfadenopatía	6 días	Contaminación cara y manos material cultivo	DLN	PFC:- Precipit+ Coccidi 10 mm 5 semanas	Nódulo	Resolución nódulo. Persistencia linfadenopatía
Wilson JW, et al 1953 <sup>11</sup>	M 32	C EEUU	Embalsamador cadáveres California	Dedo medio D	Nódulo ulcerado Nódulos esporotric Linfadenopatía	16 días	Trauma con urna Cadáver infectado	DLN	PFC 1:4 4 meses Coccidioid + 5 semanas	Ninguno	Resolución 80 días
Immerman SW, et al, 1933 <sup>43</sup>	M 26	C EEUU	California Ayudante de estudio cine	Hombro D	Absceso. Linfadenopatía	NC	NC	NC	NC	Resección Amplia Cauterización	Resolución
Guy WH, et al 1927 <sup>44</sup>	M 36	C EEUU	California	Pulgar mano D Rodilla, muslo	Nódulos abscedados Nódulos esporotric	Días	Si. Espina de cactus California	NR	NR	Rayos Roentg Tartrato K antimonio	Resolución

Abreviaturas: C: caucásico. AA: afroamericano. As: asiático. Lat: latino. I: izquierdo. D: derecho. DLN: dentro de límites normales. NR: no se realizó. NC: información no conocida

En relación al tipo de lesión, la más frecuente fueron úlceras, tumores o nódulos ulcerados (15), nódulo quístico (6) nódulo fistulizado o abscedado (6). Nódulo o placa verrugosa en 4 pacientes y pápulas escasas en 4 pacientes. Con menos frecuencia placa (3 casos), eritema y edema (3 casos). Un caso inició con conjuntivitis posterior a traumatismo en el ojo y otro presentó osteomielitis por introducción de aguja contaminada hasta el hueso metacarpiano en la eminencia tenar. En un 50% de los casos no hubo linfadenopatía regional, linfangitis o nódulos esporotricoides. En 18 casos linfadenopatía regional, en 5 casos nódulos esporotricoides y en 4 linfangitis, observados la mayoría de los casos durante el transcurso de la enfermedad. El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue muy variable: desde 3 días en un

técnico de laboratorio que se punzó la eminencia tenar con una aguja contaminada, hasta 4 años en una monja misionera con placa en mejilla previamente diagnosticada como sarcoidosis. La historia de trauma fue negativa en 11 casos. En 14 casos se reportó trauma con astilla, vidrio, rama de árbol, espina de cactus, rama de viñedo, clavo, alambre de púas u objeto punzopunzante. Traumatismo con las uñas en 3 casos. Mordedura de gato en 1 caso (el gato tenía coccidioidomicosis). Picadura de insecto en 2 casos. Un lactante de 14 meses con traumatismo al globo ocular. Inoculación de material de cultivo de *Coccidioides* con aguja contaminada en 5 casos. Y contacto de lesión traumatizada con cadáver fallecido por coccidioidomicosis diseminada en un caso.

En la mayoría de los pacientes (32) se realizó radiografía de tórax que estuvo dentro de límites normales. Ningún paciente presentó sintomatología pulmonar ni antes ni después del diagnóstico de CCP. La prueba serológica más frecuentemente realizada fue la prueba de fijación del complemento (PFC) en 26 pacientes, de los cuales 13 fueron positivos a bajos títulos y 13 fueron negativos. La intradermoreacción con coccidioidina (IDC) se realizó en 20 pacientes. En 18 la prueba fue positiva y en 2 negativas. En 6 pacientes no estuvo disponible el dato de PFC o IDC.

Con respecto a los tratamientos, 40 pacientes presentaron resolución completa de sus lesiones. En uno se reportó mejoría y en dos casos la evolución fue desconocida. A partir del año 1981, se inició el tratamiento de los pacientes con antifúngicos imidazoles, inicialmente con ketoconazol, posteriormente con fluconazol e itraconazol por períodos variables de semanas a meses. Dos casos después de 1981, que se presentaron clínicamente como nódulos quísticos, fueron tratados mediante extirpación quirúrgica, sin recidiva a los dos años de seguimiento. Los casos reportados antes de 1981 fueron tratados con diversas modalidades terapéuticas incluyendo anfotericina B endovenosa, tópica o con irrigación, extirpación y drenaje o debridamiento. El primer caso del año 1927, fue tratado con rayos Roentgen y tartrato potásico de antimonio.

De los 43 casos reportados en la literatura internacional, 15 casos presentaban de 1 a 3 criterios de Wilson, 24 casos de 4 a 6 criterios. Solamente 4 casos presentaron de 7 a 9 criterios. El diagnóstico clínico y epidemiológico fue complementado con biopsia de piel, examen directo y/o cultivo. En 26 pacientes se realizó biopsia de la lesión en piel. En 24 biopsias se observaron los organismos fúngicos; en dos se observó infiltración granulomatosa sin la presencia del hongo. En 8 reportes se desconoce si se hizo o no biopsia ya que no está el dato reportado y en 9 casos no se realizó biopsia de piel. En 15 casos se realizó el examen directo con KOH que fue positivo; en 24 pacientes no se realizó examen directo y el dato se desconoce en 4 casos. Se hizo cultivo en 29 casos, que fueron positivos para coccidioides en 27 (en dos casos el cultivo fue negativo pero se visualizó el hongo en la biopsia de piel). En 10 casos no se realizó cultivo, pero se visualizó el hongo en la biopsia de piel (9) o en el examen directo (1). En 4 reportes no se especifica si se hizo cultivo y se hizo el diagnóstico en base a la clínica, la epidemiología (inoculación accidental de material contaminado con coccidioides) y la intradermoreacción con coccidioidina.

En la literatura nacional se encontraron reportados 6 casos de coccidioidomicosis cutánea primaria<sup>45-47</sup>. Franco de Arias *et al*,

reportaron 8 casos de coccidioidomicosis con manifestaciones cutáneas de los cuáles 4 llenaron los criterios de CCP: dos pacientes del sexo femenino y dos masculinos, edades comprendidas entre 1 año y 34 años. Localización de las lesiones: dedo pulgar derecho, glúteo derecho, rodilla derecha y pierna derecha. Tipo de lesión: herida cicatrizada, úlcera, tumor abscedado. En los cuatro casos linfangitis, nódulos esporotricoides y linfadenopatía regional. Tiempo de evolución desde el inicio de las lesiones hasta la consulta de 6 meses a 7 años. Historia de traumatismo local en todos los casos. En todos se realizó biopsia o cultivo de piel y examen directo. Ningún paciente curó espontáneamente y todos recibieron tratamiento con anfotericina B o itraconazol<sup>45</sup>. Los 4 pacientes procedían del estado Lara. Rojas *et al* reportaron paciente masculino de 3 años procedente de Coro estado Falcón con clínica de congestión ocular, secreción conjuntival y tumor preauricular derecho y en conjuntiva tarsal inferior. Sin historia de inoculación traumática. Rx de tórax DLN. Biopsia de lesión en conjuntiva: granuloma tuberculoide. Biopsia de ganglio evidenció coccidioides, confirmado por cultivo (*C. immitis*) e inoculación en animales<sup>46</sup>. Por último Ball y Silva reportaron un caso de CCP en un paciente masculino de 27 años natural de Maracaibo quien aparentemente se infectó en Cartagena, Colombia realizando pesca submarina. Sin evidencia de enfermedad pulmonar, el diagnóstico se realizó mediante el estudio histopatológico de biopsia de piel y se observó remisión completa después de tratamiento con itraconazol<sup>47</sup>.

## Discusión

La coccidioidomicosis es la micosis profunda descrita más antiguamente y su descubrimiento es de particular interés para el dermatólogo. Los primeros casos reportados debutaron con manifestaciones cutáneas. El primer paciente, descrito en Buenos Aires por Alejandro Posadas en 1892, tenía extensas lesiones verrugosas. Con un diagnóstico presuntivo de micosis fungoide, se practicó una biopsia de piel. En la biopsia, Posadas y su profesor Robert Wernick, describieron la formación de granulomas epitelioides y células gigantes muy similares a los observados en tuberculosis, pero con organismos esféricos, con una pared doble refráctil parecidos al protozoario del género coccidia. Posadas y Wernicke, pensaron que estos organismos eran parásitos. En California, en 1894, Rixford y Gilchrist estudian dos pacientes inmigrantes portugueses trabajadores del campo en el Valle de San Joaquín de California, con placas verrugosas y úlceras cutáneas muy destructivas. Las biopsias demostraron granulomas con microorganismos esféricos, similares a coccidia. Denominaron al

agente causal *Coccidioides immitis*, este segundo nombre significa "no leve", debido a la evolución fatal de la enfermedad<sup>48,49</sup>.

En 1900, William Ophüls, un bacteriólogo patólogo, consideró importante estudiar un moho blanquecino que se había cultivado de las lesiones de "granuloma coccidioidal", de un tercer inmigrante azoriano del Valle de San Joaquín. Este cultivo le había sido mostrado por sus ayudantes Herbert Moffitt y May Ash. Mediante la inoculación de una suspensión de estos cultivos a cobayos, reprodujeron la enfermedad observada en los pacientes y obtuvieron esferas de la forma parasitaria de este hongo. Quedó así confirmada la naturaleza fúngica de la coccidioidomicosis. Estos investigadores propusieron que la puerta de entrada de la infección era pulmonar y comprobaron la formación de hifas a partir de esferas de *Coccidioides immitis*<sup>48,49</sup>.

Hacia fines de la década de 1920 se radicaron gran cantidad de inmigrantes en el Valle de San Joaquín, condado de Kern, en California. Se observaron numerosos casos de neumonía, con fiebre y dolores articulares, que era seguidas de la aparición de eritema nodoso y tenían en general un curso benigno. Como este cuadro, conocido como "fiebre del Valle de San Joaquín", se acompañaba de eosinofilia, se pensó inicialmente que podía estar relacionado con ascaridiasis. Sin embargo, Gifford y Dickson, pudieron demostrar que quince casos que habían sufrido fiebre, padecieron después granulomas coccidioidales. Se concluyó entonces que el granuloma coccidioidal de la piel y que la fiebre del Valle de San Joaquín eran producidos por el mismo agente causal<sup>48,49</sup>.

Entre 1937 y 1949, Charles Smith, desarrolló un estudio epidemiológico, que permitió conocer la extensión del área endémica en el estado de California, las manifestaciones clínicas de la infección primaria y el significado de las pruebas cutáneas y serológicas con coccidioidina. Apenas en el siglo XXI, Fisher y col demostraron que las cepas californianas y las de las otras áreas endémicas eran morfológicamente iguales, pero genéticamente distintas y propusieron el nombre de *Coccidioides posadasii* para las cepas no californianas, en honor al Dr. Alejandro Posadas<sup>50</sup>.

El primer caso de CCP fue descrito en 1927<sup>44</sup>. En 1953, Wilson en California, describe un paciente, de ocupación embalsamador en una funeraria, con una herida en la mano contaminada por un cadáver fallecido por coccidioidomicosis diseminada<sup>11</sup>. Wilson describe extensamente la evolución clínica del paciente, las variaciones en la prueba intradérmica y los títulos de anticuerpos. En base a ese caso, Wilson propone los criterios de CCP que son los

aceptados hasta la actualidad. Wilson no especifica si los pacientes debían cumplir todos o algunos de los criterios. De acuerdo a la revisión realizada en este trabajo, de los 43 pacientes con CCP reportados en la literatura internacional sólo 4 presentaron de 7 a 9 criterios. La biopsia de piel con presencia del agente causal no es uno de los criterios de Wilson y sin embargo, permitió el diagnóstico de CCP en 24 de los 43 casos reportados en la literatura internacional y en todos los casos reportados en Venezuela incluyendo el presente caso.

La existencia de Coccidioidomicosis en Venezuela fue demostrada por Campins y colaboradores en 1949 en un paciente en el estado Lara. Zirit y Borelli comprueban la endemia en el estado Falcón. Para el año 1996 se habían descrito en Venezuela 61 casos de coccidioidomicosis, de los cuales 16 (15%) eran casos de CCP y cumplían todos los criterios de Wilson (no se encontraron los datos exactos de estos casos)<sup>12</sup>.

Desde 1949 cuando Campins reportó el primer caso hasta el año 2015 cuando se realizó el último reporte epidemiológico de micosis en Venezuela, se habían reportado 128 casos de coccidioidomicosis, 40 en Falcón, 54 en Lara y 32 en Zulia<sup>51,52</sup>. En Falcón, 50% de los casos se reportan en la Península de Paraguaná. La prevalencia de infección en esa zona según la intradermoreacción con coccidioidina es del 26%. Estudios recientes han detectado DNA específico de al menos dos genotipos de *C. posadasii* en todas las muestras de suelo de una zona geográfica definida por la zona xerófila de Paraguaná, ocupando las costas de la península y los valles de Lara y Falcón<sup>8,9</sup>. No obstante, aunque el hongo es tan común en el suelo de esa zona, los casos reportados son infrecuentes. Esto pudiera ser atribuible a que la cepa presente en Venezuela sea menos virulenta o a que una gran proporción de la población endémica tiene una reacción positiva a la intradermoreacción con coccidioidina<sup>8,9,12</sup>.

La incidencia de coccidioidomicosis ha aumentado en años recientes. Se ha reportado un incremento de más del doble de infecciones anuales en Estados Unidos<sup>3</sup>. Los factores responsables incluyen aumento de la población, migración de poblaciones susceptibles a áreas endémicas, aumento del número de personas de edad avanzada o inmunosuprimidas, alteraciones del suelo causadas por la construcción y el comercio<sup>1-4</sup>. El calentamiento global y las sequías pueden permitir que el hongo ocupe nuevas áreas, exponga a más población susceptible y aumente la carga de infección en áreas endémicas<sup>5</sup>. En Latinoamérica no hay estadísticas confiables; menos de 1000 casos se han reportado en el último siglo en Centro y Sur América (Brasil, Argentina, Paraguay, Colombia y



Venezuela). Estas bajas cifras pueden deberse a un menor diagnóstico, reporte de la enfermedad, a una menor prevalencia del organismo y densidad de población en estas áreas o a que las cepas aisladas de Estados Unidos son más infecciosas<sup>6,8,9</sup>.

Más recientemente se ha descrito que, aunque el principal reservorio del hongo es el suelo, *Coccidioides* es la causa más frecuente de infección micótica sistémica en mamíferos marinos de la costa californiana<sup>53</sup>. En el año 2018 se reportó un brote de coccidioidomicosis en Pernambuco, Brasil, una zona semiárida no endémica, probablemente por contagio con armadillos<sup>54</sup>. Algunos estudios sugieren que los esqueletos de animales infectados pueden ser portadores del *Coccidioides* y por lo tanto el hongo puede ser dispersado en el suelo por largas distancias a través del viento. Además la migración de mamíferos infectados y pájaros contribuirían a dispersar el hongo en el ambiente<sup>55</sup>. Estos factores, además de los cambios ambientales y climáticos explicarían por qué el organismo puede ser encontrado en áreas no endémicas.

La revisión de la literatura resalta que la CCP es relativamente infrecuente o posiblemente sub-diagnosticada ya que muchos casos podrían curar espontáneamente. Las formas clínicas son muy variables, el diagnóstico epidemiológico de procedencia, ocupación o viajes en zonas endémicas es importante, aunque casos como este u otros reportados en la literatura indican que la diseminación del hongo puede llegar a áreas no endémicas o de baja endemicidad.

Con base a esta revisión sistemática de la literatura, proponemos que la biopsia de piel se incluya dentro de los criterios de CCP y que se haga el diagnóstico con 3 criterios mayores y 2 menores. Los criterios mayores serían: 1. Lesión tipo nódulo o placa, o úlcera que puede o no estar acompañado de linfadenopatía regional, linfangitis o nódulos que siguen un trayecto linfático. 2. Ausencia de enfermedad pulmonar significativa. 3. Biopsia de piel con presencia del agente causal. 4 Cultivo de secreción o tejido positivo para el hongo. Criterios menores: 1. Historia de inoculación a través de una herida o traumatismo en el sitio de la lesión cutánea inicial. 2. Serologías positivas preferiblemente mediante método de ELISA que detecta IgM (positiva al inicio de la enfermedad) e IgG con positividad más tardía o pruebas moleculares 5. Procedencia, actividades recreacionales u ocupacionales en zona endémica conocida para el hongo.

## Agradecimiento

A la Dra. Maigualida Pérez quien nos facilitó las cifras de coccidioidomicosis en Venezuela hasta el año 2015 elaboradas por el grupo de trabajo de micosis profundas ●

## Referencias

- García-García SC, Salas-Alanis JC, Gómez-Flores M, *et al.* Coccidioidomycosis and the skin: a comprehensive review. *An Bras Dermatol.* 2015;90(5):610-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153805>.
- Kirkland TN, Fierer J. *Coccidioides immitis* and *posadasii*; A review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity. *VIRULENCE* 2018; 9(1):1426–1435 <https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1509667>.
- Van Dyke MCC, Thompson GR 3rd, Galgiani JN and Barker BM (2019). The Rise of *Coccidioides*: Forces Against the Dust Devil Unleashed. *Front. Immunol.* 10:2188. doi: 10.3389/fimmu.2019.0218.
- Oltean HN, Springer M, Bowers JR, *et al.* Suspected locally acquired coccidioidomycosis in human, Spokane, Washington, USA. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(3):606-09 DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2603.191536>.
- Di Caudo DJ. Coccidioidomycosis: A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2006;55: 929-42.
- Kollath DR, Miller KJ, Barker BM. The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence.* 2019;10 (1): 222-233. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1589363>
- Di Caudo DJ, Ortiz KJ, Mengden SJ, *et al.* Sweet Syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) associated with pulmonary coccidioidomycosis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 881-4.
- Alvarado P, Texeira MM, Andrews L, *et al.* Detection of *Coccidioides posadasii* from xerophytic environments in Venezuela reveals risk of naturally acquired coccidioidomycosis infections. *Emerging Microbes & Infections.* 2018;7:46: 1-13. DOI: 10.1038/s41426-018-0049-6.
- Texeira MM, Alvarado P, Roe CC, *et al.* Population structure and genetic diversity among isolates of *Coccidioides posadasii* in Venezuela and surrounding regions. *mBio.* 2019; 10(6):e01976-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.01976-19>.
- Di Caudo DJ, Connolly SM. Interstitial granulomatous dermatitis associated with pulmonary coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 840-5.
- Wilson WJ, Smith CE, Plunkett OA. Primary Cutaneous Coccidioidomycosis. Criteria for diagnosis and report of a case. *Calif med* 1953; 79 (3): 233-9.
- Bastardo de Albormoz M. Coccidioidomycosis. En: Bastardo de Albormoz M (ed): *Temas de Micología Médica* 1996; 221-234. Caracas, Venezuela.
- Tortorano AM, Carminati G, Tosoni A. Primary Cutaneous Coccidioidomycosis in and Italian Nun Working in South America and Review of Published Literature. *Mycopathologia* 2015; 180 (3-4): 229-35. DOI: 10.1007/s11046-015-9895-0
- Moreno-Coutiño G, Arce-Ramírez M, Medina A, *et al.* Cutaneous coccidioidomycosis: Six Mexican cases report. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (3): 339-43. DOI: 10.4067/S0716-10182015000400014.
- Narang V, Garg B, Sood N, *et al.* Primary cutaneous coccidioidomycosis: first imported case in north India. *Indian J Dermatol* 2014; 59(4): 422. DOI:10.4103/0019-5154.135539.
- Rojas- García OC, Moreno Treviño MF, González-Salazar F, *et al.* *Gac Med Mex.* 2014; 150(2): 175-6.
- Salas-Alanis JC, Ocampo Candiani J, Cepeda Valdés R, *et al.* Primary Cutaneous Coccidioidomycosis: Incidental Finding. *J Clin Exp Dermatol Res* 2012; 3: 147. DOI: 10.4172/2155-9554.1000147.
- Ondo AL, Zlotoff BJ, Mings SM, *et al.* Primary Cutaneous coccidioidomycosis: an incidental finding. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(3): e42-3. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03552.x-
- Jaramillo-Moreno G, Velásquez-Arenaz L, Méndez-Olvera N, *et al.* Primary cutaneous coccidioidomycosis: case report and review of the literatura. *Int J Dermatol* 2006;45 (2): 944-9.

- 20 Gaidici A, Saubolle MA. Transmission of coccidioidomycosis to a human via a cat bite. *J Clin Microbiol*. 2009;47:505-6. doi:10.1128/JCM.01860-08.
- 21 Chang A, Tung RC, Mc Gillis TS, et al. Primary cutaneous coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(5): 743-7
- 22 Kim A, Parker SS. Coccidioidomycosis: case report and update on diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46:743-7.
- 23 Bonifaz A, Saul A, Galindo J, et al. Primary cutaneous coccidioidomycosis treated with itraconazole. *Int J Dermatol*. 1994; 33: 720-2. 27.
- 24 Shiu J, Thai M, Elsensohn AN et al. A case series of primary cutaneous coccidioidomycosis after a record breaking rainy season. *JAAD Case Report* 2018 Apr 30; 4(5): 412-14. doi:10.1016/j.jidcr.2017.11.018.
- 25 Russell DH, Ager ED, Wohltman W. Cutaneous Coccidioidomycosis Masquerading as an Epidermoid Cyst. Case Report and Review of the Literature. *Military Medicine* 2017;182: e.1665-1668.
- 26 Rivard SC, Satter E. Primary Cutaneous Coccidioidomycosis Presenting as a Recurrent Preauricular Cyst. *Skindmed* 2016;14 (2):142-4. eCollection 2016.
- 27 Arce M, Ramírez V, Castañeda R, et al. Coccidioidomycosis cutánea primaria por *Coccidioides posadasii*. *Dermatología Rev. Mex.* 2016; 60(6): 520-25.
- 28 Muñoz-Estrada VF, Verdugo Castro PN, Muñoz-Muñoz R. Primary Cutaneous Coccidioidomycosis. *Dermatología Rev Mex* 2016; 60(6): 531-35.
- 29 Dworak DP, Kapustiak J, Ehklasi TA, et al. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2016; 32 (2): e40-41. doi: 10.1097/IOP.000000000000224.
- 30 O'Brien JJ, Gilsdorf JR. Primary cutaneous coccidioidomycosis in childhood. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5:485-6.
- 31 Schwartz RA, Lamberts RJ. Isolated nodular cutaneous coccidioidomycosis. The initial manifestation of disseminated disease. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:38-46.
- 32 Carroll GF, Haley LD, Brown JM. Primary cutaneous coccidioidomycosis: a review of the literature and a report of a new case.
- 33 González-Ochoa A, Velasco-Castrejón O. Inoculación primaria accidental de coccidioidomycosis a partir de un caso clínico. *Rev Invest Salud Pública*. 1976;36:227-33.
- 34 Winn WA. Primary cutaneous coccidioidomycosis. Reevaluation of its potentiality based on study of three new cases. *Arch Dermatol* 1965; 92 (3): 221-8.
- 35 Levan NE, Huntington RW Jr. Primary cutaneous coccidioidomycosis in agricultural workers. *Arch Dermatol* 1965 (92): 215-20.
- 36 Overholt EL, Hornick RB. Primary cutaneous coccidioidomycosis. *Arch Intern Med*. 1964;114:149-53.
- 37 Sorenson RH, Cheu SH. Accidental cutaneous coccidioidomycosis in an immune person. *Calif Med*. 1964;100:44-7.
- 38 Goodman DH, Schabarum B. Primary cutaneous coccidioidomycosis: visible classic demonstration of delayed hypersensitivity. *Ann Intern Med*. 1963;59:84-90. 16. 17.
- 39 Harrell ER, Honeycutt WM. Coccidioidomycosis: traveling fungus disease. *Arch Dermatol*. 1963;87:188-96.
- 40 Smith CE, Pappagianis D, Levine HB, Saito MT. Human coccidioidomycosis. *Bacteriol Rev*. 1961;25:314-5. 14.
- 41 Wright ET, Newcomer VD, Nelson NH. Primary inoculation coccidioidomycosis. *Arch Dermatol*. 1959;79:118-20.
- 42 Trimble JR, Doucette J. Primary cutaneous coccidioidomycosis: report of a case of a laboratory infection. *Arch Dermatol*. 1956;74:405-10.
- 43 Imerman SW, Imerman CP. Granuloma Coccidioides: primary cutaneous lesion; treatment with the actual cautery, report of a case. *Southwest Med*. 1933;17:18-21.
- 44 Guy WH, Jacob FM. Granuloma Coccidioides. *Arch Dermatol*. 1927;16:308-11.
- 45 Franco de Arias CM, Barroeta S, Mejías-Alejos M, et al. Coccidioidomycosis: Experiencia clínica y terapéutica. *Dermatol Venezuela* 1986; 24: 2,3,4.
- 46 Rojas O, Riera E, Arismuño L, López G. Coccidioidomycosis por inoculación traumática. Reporte de un caso. *Acta Científica Venezolana* 1995;46, Su p.1, 1995. Trabajo presentado en la XLV Convención anual de ASOVAC, Caracas. Publicado en: *Las micosis en Venezuela. Organó divulgativo de los Grupos de Trabajo en Micología Médica*. Enero-Diciembre 1996.
- 47 Ball E, Silva S. Coccidioidomycosis cutánea primaria: presentación de un caso de diagnóstico tardío. *Dermatología Venez* 2020; 58(2): 43-46.
- 48 Deresinski S, Mirels LF. Coccidioidomycosis: What a long strange trip it's been. *Medical Mycology* 2019; 57: S3-S15 doi:10.1093/mmy/myy123.
- 49 Negroni R. Historia del descubrimiento de la coccidioidomycosis. *Rev. argent. dermatol.* [Internet]. 2011 Sep [citado 2020 Abr 27] 92(3). Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-300X2011000300001&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2011000300001&lng=es).
- 50 Fisher MC, Koenig GL, White TJ, et al. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-californian population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002; 94: 73-84.
- 51 Martínez Méndez D, Rosaura Hernández Valles RC, Alvarado P, Mendoza M. Las micosis en Venezuela: casuística de los Grupos de Trabajo en Micología (1984-2010). *Rev Iberoam Micol* 2013; 30 (1): 39-46.
- 52 Martínez Méndez DK, Semprún Hernández N, Hernández Valles RC. Coccidioidomycosis: estado actual de la endemia en Venezuela. *Invest Clin* 2015; 56 (4): 411-20.
- 53 Huckabone SE, Gulland FM, Johnson SM, et al. Coccidioidomycosis and other systemic mycoses of marine mammals stranding along the central California, USA coast: 1998-2012. *J Wildl Dis*. 2015; 51: 295-308.
- 54 Ramos de Araujo PS, Romão de Souza Junior W, Padilha CE, et al. Coccidioidomycosis: first cases reported in Pernambuco, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2018;60:e75 <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201860075>
- 55 Del Rocio Reyes Montes M, Pérez-Huitrón MA, Ocaña-Monroy JL, et al. The habitat of *Coccidioides* spp. and the role of animals as reservoirs and disseminators in nature. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: