

Eumicetoma e actinomicetoma: uma breve revisão da literatura

Eumycetoma and actinomycetoma: a brief review of the literature

Ana Cristina Santos Fernandes Pereira¹

Pedro Pereira da Silva Júnior¹

Eveline Pipolo Milan²

Resumo

Micetoma é uma infecção que acomete o tecido subcutâneo após a inoculação de microrganismos na pele em locais de pequenos traumas. Caracteriza-se pela ocorrência de tumoração, associada à formação de fistulas e à drenagem de grãos. Trata-se de um grupo de infecções subcutâneas de difícil tratamento com epidemiologia bem definida, acometendo preferencialmente trabalhadores rurais do gênero masculino. Os agentes causadores podem ser fungos ou bactérias. Este artigo propõe-se à revisão dos dados recentes da epidemiologia e tratamento dessas infecções.

Palavras-chave

Micetoma; Actinomicose; Diagnóstico; Tratamento

INTRODUÇÃO

As micoses subcutâneas constituem um grupo heterogêneo de doenças de etiologia fúngica que têm em comum o fato de se desenvolverem no sítio onde ocorre um trauma transcutâneo. Este grupo inclui: esporotricose, cromoblastomomicose, feohifomicoses, zigomicose, eumicetoma, rinosporidiose e lacaziose.⁽¹⁾

Micetoma é uma infecção que acomete o tecido subcutâneo após a inoculação de microrganismos na pele em locais de pequenos traumas. Caracteriza-se pela ocorrência de tumoração, associada à formação de fistulas e à drenagem de grãos. Entretanto, outros tecidos, como ossos e articulações, também podem ser secundariamente comprometidos.⁽²⁾ Os micetomas são um importante grupo de infecções subcutâneas notoriamente difíceis de tratar. Nas últimas décadas, houve pouco progresso no tocante ao tratamento desta patologia.⁽³⁾

Em 1842, Gill, em Madura, na Índia, descreveu pela primeira vez esta síndrome clínica que chamou de *foot tumor*. Em 1846, Colebrook descreveu esta mesma enfermidade e lhe deu o nome de *Madura foot*. O pesquisador Vandyke Carter, em 1860, provou a natureza micótica do quadro descrito por Gill e analisou também vários aspectos da doença, como localização anatômica, evolução, destruição óssea, cor dos grãos e a maior incidência no sexo masculino. O autor denominou a enfermidade como Micetoma, termo utilizado até os dias atuais.⁽⁴⁾

Em 1906, foi proposto o nome Brumpt Madurella para um fungo isolado de um grão preto, retirado de uma lesão de micetoma.⁽⁵⁾

Pinoy, em 1913, dividiu micetoma em dois grupos, um causado por fungos verdadeiros, o eumicetoma, e o outro grupo causado por bactérias, actinomicetoma.⁽⁵⁾

Em relação ao actinomicetoma, em 1888, Nocard descreveu uma enfermidade causada por actinomiceto aeróbico, e, em 1890, Eppinger apresentou o primeiro caso de infecção por *Nocardia* spp. no ser humano. Murray, em 1961, descreveu detalhadamente essa doença, relatando cerca de 179 casos.⁽⁶⁾

O gênero *Nocardia* abrange um grupo de bactérias ambientais que geralmente infectam hospedeiros imunodeprimidos. Essas bactérias podem ser encontradas no solo, nas plantas em decomposição e outras matérias orgânicas, bem como na água doce e salgada.⁽⁷⁾

EPIDEMIOLOGIA

Os micetomas podem ser causados por vários agentes etiológicos distintos. Eumicetoma é o termo empregado quando a infecção é causada por fungos verdadeiros (eumicetos). Actinomicetomas, para os casos em que o agente etiológico é uma bactéria Gram-positiva filamentosa. Os actinomicetomas endógenos são causados por bactérias pertencentes principalmente ao gênero *Actinomyces*. Já os actinomicetomas exógenos são causados, sobretudo,

¹Farmacêutica especialista em Análises Clínicas – Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal-RN, Brasil.

²Professora Associada em Departamento de Infectologia – Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal, RN, Brasil.

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal-RN, Brasil.

Recebido em 27/10/2017

Artigo aprovado em 07/11/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800632

por bactérias do gênero *Nocardia*. Na botriomicose, os agentes etiológicos mais frequentes são *Staphylococcus aureus* (40%) seguido por *Pseudomonas* spp. (20%).⁽⁸⁾

Entretanto, outros microrganismos são descritos, tais como: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus* spp., *Actinobacillus lignieresii*, entre outros.^(9,10)

Nocardia é uma bactéria Gram-positiva que cresce em aerobiose. Ao contrário de outras bactérias Gram-positivas, estas se apresentam como uma bactéria filamentosa, com diferentes graus de ácido-resistência na microscopia direta.⁽¹¹⁾

Actinomyces são bactérias anaeróbicas Gram-positivas que pertencem à microbiota da boca, do trato genital feminino e do intestino. Esse microrganismo só penetra na mucosa após uma lesão tecidual.⁽¹²⁾ Trata-se de uma bactéria de baixa patogenicidade, mas que pode causar enfermidades quando há uma porta de entrada. Alguns desses agentes invadem tecidos e formam finos grânulos.⁽¹³⁾

As espécies patogênicas de *Actinomyces* são encontradas exclusivamente em seres humanos, o que explica sua forma de contaminação ser conhecida como endógena. Estes microrganismos necessitam de um ambiente de microaerofilia para se instalarem.⁽¹⁴⁾ Actinomicose oro-cervicofacial é a forma mais frequente da doença, sendo observada em 55% dos casos.^(15,16)

Os agentes causadores dos diferentes tipos de micetoma exógeno são importantes saprófitos do solo. A porta de entrada é através de algum traumatismo na pele por algum material contaminado, tais como espinhos.⁽³⁾

Os agentes etiológicos mais frequentes dos eumicetomas pertencem aos gêneros *Madurella*, *Leptosphaeria*, *Pyrenochaeta*, etc.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Outros gêneros, tal como *Exophiala*, são mais raramente descritos.^(20,21)

No Brasil, os eumicetomas são causados mais frequentemente por três espécies de fungos: *Madurella grisea*, *Madurella mycetomatis* e *Exophiala jeanselmei*, nessa ordem de frequência.⁽²²⁾

Micetomas raramente são diagnosticados em áreas de clima temperado. A maioria dos casos é descrita em regiões tropicais onde esses agentes são endêmicos, especialmente em alguns países da África ocidental, como Senegal, Mali, Mauritânia e na Índia.

Na América Latina, a maioria dos casos foi relatada no México, Venezuela, Colômbia, Argentina e no Brasil.^(23,24)

Os estados brasileiros que contribuem com maior número de casos dessa doença são aqueles que se localizam acima do Trópico de Capricórnio: a maioria deles encontra-se na região nordeste.⁽²²⁾ As áreas endêmicas são geralmente áridas, com curta estação chuvosa e uma pequena variação na temperatura, seguida por um período mais seco. Essa condição climática propicia a sobrevivência desses fungos no seu habitat natural.⁽²³⁾

A frequência de micetoma é maior em homens, com uma proporção de 3 a 5:1.⁽²⁵⁾ São mais comumente observados em moradores rurais que exercem atividades ao ar livre, como agricultores, pastores, etc. Essa enfermidade geralmente afeta preferencialmente adultos entre 20 e 40 anos, no entanto, pode ocorrer em crianças e idosos em regiões endêmicas. Não é transmissível de animal para humano ou humano para humano.⁽²⁶⁾

Nocardia é geralmente um patógeno oportunista, desta feita, a maioria das infecções ocorre em pacientes com imunossupressão, tais como portadores de linfoma, neoplasias, VIH, transplantados e os que fazem uso de medicamentos imunossupressores por longo tempo. Apenas 1/3 dos pacientes infectados por essa bactéria são imunocompetentes.⁽²⁷⁾

Independente do *status* imunológico do paciente, o isolamento de *Nocardia* em qualquer sítio deve ser considerado relevante.^(28,29)

As infecções por *Actinomyces* predominam no sexo masculino e em adultos jovens.^(30,31) A doença parece ser mais frequente em pacientes com idade entre 21-50 anos no gênero masculino e, em pacientes do sexo feminino, a maior incidência é encontrada entre 11-40 anos.⁽³²⁾ Não há predisposição racial ou fatores geográficos que influenciem na prevalência desta enfermidade.⁽³⁰⁾

A maioria dos casos de actinomicose cervical é de origem ontogênica e ocorre predominantemente em indivíduos imunocompetentes.⁽³³⁾

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após o trauma e a inoculação no tecido subcutâneo, a lesão permanece indolor até a sua extensão para tecidos mais profundos e ossos. O período de incubação pode variar de algumas semanas a vários meses.⁽³⁴⁾

O típico quadro clínico caracteriza-se pela observação de uma massa subcutânea indolor, com crescimento, lentamente progressivo, formando vários seios de drenagem, com eliminação de pus e aglomerados de fungos sob a forma de "grãos" (Figuras 1 e 2).⁽³⁵⁾

No tecido do hospedeiro, ocorre uma resposta inflamatória caracterizada pela presença de infiltrado neutrófilo e a formação de granulomas. O tecido comprometido, normalmente contém grãos. Esses agregados de estruturas fúngicas têm coloração variável, dependendo do agente causador.⁽³⁶⁾

A cor, forma e tamanho dos grãos são importantes para identificar o agente causador do micetoma (Tabela 1) e também para avaliar o prognóstico da doença. Os micetomas com grãos brancos são aqueles produzidos pelos seguintes agentes: *Actinomyces madurae*, *Nocardia cavia* e *Nocardia brasilienses*; os marrons, por *Madurella mycetomatis*; os negros, por *Madurella grisea*,



Figura 1. Micetoma causado por *Exophiala jeanselmei* (acervo pessoal).



Figura 2. Micetoma causado por *Madurella* spp., com várias portas de entrada (acervo pessoal).

Tabela 1 - Característica macroscópica dos grãos (Rev Argent Dermatol 2009; 90: 50-62)

Microrganismo	Cor do Grão	Tamanho aproximado
Actinomicetomas		
<i>Actinomadura madurae</i>	Rosado	0,5-5 mm
<i>Streptomyces pelletieri</i>	Vermelho	0,3-0,5 mm
<i>Streptomyces somaliensis</i>	Amarelo	0,5 -2 mm
<i>Nocardia brasiliensis</i>	Branco Amarelado	0,5 mm
<i>Nocardia asteroides</i>	Amarelado	25-150 ?m
<i>Nocardia caviae</i>	Branco	
Eumicetoma		
<i>Madurella mycetomatis</i>	Marrom	70 mm
<i>Madurella grisea</i>	Preto	0,3-0,6 mm
<i>Leptosphaeria senegalensis</i>	Preto	0,5 - 2 mm
<i>Leptosphaeria tompkinsii</i>	Preto	0,5- 2 mm
<i>Pyrenochaeta romeroi</i>	Preto	
<i>Exophiala jeanselmei</i>	Preto-Marrom	0,2-0,3 mm
<i>Pseudoallescheria boydii</i>	Branco	
<i>Neostestundia rosatti</i>	Branco-Bege	0,5-1 mm

Leptosphaeria senegalensis, *Leptosphaeria tompkinsii*, e *Pyrenochaeta romeroi*, e, finalmente, os vermelhos, que são encontrados unicamente no gênero *Streptomyces pelletieri*.⁽³⁴⁾

Infecções não tratadas, eventualmente destroem o tecido circundante, incluindo o osso e, por vezes, requerem amputação. O aspecto radiológico mais frequente dos micetomas caracteriza-se por edema de tecidos moles, seguido por esclerose óssea, cavidades ósseas e reação periosteal.⁽³⁷⁾ Actinomicose cervicofacial é a forma mais comum desta doença.^(38,39)

Os locais mais frequentemente envolvidos incluem: espaço submandibular, glândula parótida, dentes, língua, cavidade nasal, gengival, oral e hipofaringe, face medial do ariepiglótico, espaço parafaríngeo, área hioide e a área de cartilagem da tireoide, região frontal, gânglios do pescoço.^(40,41)

Actinomyces são bactérias geralmente de baixa patogenicidade e que não conseguem penetrar em tecido e mucosa saudáveis. Portanto, causam doenças a partir de uma lesão tecidual anterior,⁽⁴²⁾ após procedimento cirúrgico e/ou manipulações dentárias, em pacientes apresentando má higiene oral ou cárie, após tratamento odontológico recente que geralmente envolve extração de um molar inferior. *Actinomyces* pode estar presente também em abscessos e fibroses. A infecção pode se estender para os músculos e ossos adjacentes,⁽⁴³⁾ especialmente a mandíbula.

Os fatores predisponentes para a infecção por *Actinomyces* são: desnutrição, radioterapia, alcoolismo, diabetes, imunossupressão, neoplasias.

Actinomyces pode ainda causar uma rara doença conhecida como actinomicose pélvica, que tem sua patogenicidade pouco conhecida e uma maior frequência em mulheres jovens em uso prolongado de dispositivo intrauterino.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL

O diagnóstico de micetoma é realizado através dos aspectos clínicos e da identificação do agente etiológico no tecido. No caso dos eumicetomas, a identificação fúngica é realizada através dos caracteres micromorfológicos, incluindo microscopia eletrônica para a visualização da conidiogênese, temperatura de crescimento das colônias e raramente citometria de fluxo⁽⁴⁴⁾ ou, então, através de provas imunológicas, hidrólise da tirosina e hibridização de DNA. Atualmente, a identificação por técnicas de biologia molecular tem grande importância, visto que os agentes podem ter esporulação lenta, o que retarda a conclusão da identificação do gênero e espécies pelas técnicas morfológicas.⁽³⁵⁾

O diagnóstico realizado pela análise microbiológica é otimizado quando o material é coletado por biópsia ou pequena cirurgia, com a finalidade de se obter o tecido contendo o agente causador. Esse procedimento evita o

crescimento de possíveis contaminantes. O crescimento dos fungos que causam eumicetoma é bastante lento, por isso a cultura tem que ser incubada por até seis semanas para poder ser considerada negativa. Cortes histológicos revelam granulomas com grãos no interior do abscesso.⁽⁴⁵⁾

Os sinais e sintomas iniciais comumente encontrados nas infecções, tais como febre, início súbito de dor cervicofacial, edema, eritema e supuração podem estar ausentes na actinomicose cervicofacial.⁽⁴⁶⁾

O diagnóstico precoce da actinomicose pélvica é de extrema importância, permitindo assim o tratamento com antibióticos e evitando uma intervenção cirúrgica.^(47,48)

Existe certa dificuldade no isolamento dos *Actinomyces* na cultura microbiológica, devido ao fato desses microrganismos serem anaeróbicos e de exigirem mais de 14 dias de anaerobiose estrita.⁽⁴⁹⁾

Relatos de culturas negativas têm sido reportados.^(38,50) O diagnóstico definitivo da actinomicose é otimizado pela realização do exame histopatológico após a excisão, aspiração com agulha fina ou biópsia, revelando a presença de grânulos de enxofre.^(51,52)

Nocardia pode ser semelhante aos *Actinomyces* na coloração de Gram, no entanto, *Actinomyces* não são ácido-resistente e só crescem em anaerobiose.⁽⁷⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial dos eumicetomas são as actinomicoses; outras enfermidades como esporotricose cutânea, neoplasias, Sarcoma de Kaposi, sífilis, lepra e leishmaniose cutânea podem se assemelhar ao eumicetoma em algum estágio da sua evolução. Na histopatologia, os eumicetomas devem ser diferenciados da botriomicose.⁽⁵³⁾

Deve ser dada uma ênfase maior ao pseudomicetoma, pois este é mais difícil de se distinguir clinicamente do eumicetoma.

O pseudomicetoma, causado por *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* pode apresentar quadro clínico idêntico ao micetoma, porém jamais apresentará a eliminação dos grãos anteriormente mencionados.⁽³⁴⁾

O diagnóstico da actinomicose cervicofacial se torna bem complexo. Em um estudo realizado por Park et al.,⁽⁴⁰⁾ em quatro dentre sete casos se pensa em tumor maligno, em outros dois casos, a tumoração é diagnosticada como neoplasia ou doença granulomatosa baseada no diagnóstico radiológico.

TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

O tratamento dessa enfermidade ainda é um problema, pois vários fármacos podem ser utilizados, com diferentes resultados. Entretanto, o que todas têm em comum é

o longo período de tratamento. Micetoma é uma patologia que não apresenta mortalidade alta, mas a sua cronicidade tem como consequência elevada morbidade.⁽³⁴⁾

Os actinomicetomas respondem melhor ao tratamento clínico que os eumicetomas. Dentre os actinomicetomas, observamos que existe melhor resposta terapêutica aqueles causados por *Nocardia* spp. em relação aos outros agentes etiológicos, *Actinomadura madurae* e *Streptomyces somaliensis*.

A penicilina continua a ser o tratamento de escolha para infecções por *Actinomyces*, desde a introdução por Nichols e Herrel em 1948.⁽⁵⁰⁾

A maioria dos pacientes faz uso de antimicrobianos durante um período de uma a quatro semanas, quando a penicilina é combinada com metronidazol, ampliando o espectro de ação e deixando o ambiente desfavorável para o crescimento de *Actinomyces*.⁽⁵⁴⁾

Nos casos de monoterapia com penicilina, o tratamento tem a média de 52 semanas de duração;⁽⁵⁵⁾ o tratamento por via intravenosa é geralmente interrompido e substituído por antibióticos orais quando a melhora clínica é observada, impedindo a administração intravenosa prolongada de antibióticos.

A ocorrência do comprometimento ósseo ou de outros órgãos internos dificulta o tratamento em detrimento daqueles onde há comprometimento apenas de tecido subcutâneo e que apresenta melhor resposta à terapêutica antifúngica.⁽³⁴⁾

A maioria dos casos de micetoma actinomicótico causado por *Nocardia* spp. responde bem ao tratamento convencional, que pode ser realizado com sulfametoxazol com trimetoprima + dapsona ou amicacina.^(5,8)

O tratamento do eumicetoma deve ser conduzido pelos dados clínicos, micológicos e histopatológicos para se concluir qual o melhor antifúngico a ser prescrito por um longo período de 8 a 24 meses. Itraconazol e terbinafina são as drogas de escolha para o tratamento dos eumicetomas, mas posaconazol e voriconazol são novas opções com excelente resposta.^(2,56)

A padronização de um tratamento para nocardiose é difícil por causa da falta de estudos prospectivos controlados. O gênero *Nocardia* apresenta um perfil de sensibilidade *in vitro* bem variável, de modo que o tratamento deve ser individualizado.⁽⁵⁷⁾

As sulfonamidas, incluindo sulfadiazina e sulfametoxazol foram os antimicrobianos de escolha nos últimos cinquenta anos.⁽⁵⁸⁾ Mesmo sem o conhecimento da eficácia do trimetoprim, a sulfametoxazol com trimetoprim (SMX-TMP) é o mais utilizado nos Estados Unidos, sendo ativo contra a maioria das espécies de *Nocardia*. No entanto, *Nocardia otitidiscaviarum* é comumente resistente ao SMX-TMP e *Nocardia nova* e *Nocardia farcinica* são ocasionalmente resistentes.⁽⁵⁹⁾

Outras alternativas terapêuticas para o tratamento da nocardiose incluem: amicacina, imipenem, meropenem, ceftriaxona, cefotaxima, moxifloxacino, levofloxacino, linezolida, tigeciclina e amoxicilina com ácido clavulânico. Imipenem apresenta melhor atividade que o meropenem e ertapenem contra as espécies de *Nocardia*.⁽⁶⁰⁾

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Em alguns casos se faz necessária abordagem cirúrgica quando o tratamento medicamentoso não obtém uma resposta satisfatória. Pode-se chegar inclusive à amputação do membro afetado. Atualmente, o tratamento cirúrgico se faz cada vez menos necessário devido à boa ação dos fármacos e à procura aos serviços de saúde no início dos sintomas. O mesmo não se pode afirmar em relação aos eumicetomas, o qual geralmente necessita de tratamento cirúrgico combinado com antifúngicos.⁽³⁴⁾

Nagler et al.⁽³⁸⁾ defendem a hipótese de que pacientes com actinomicose não respondem bem à terapia antimicrobiana antes da retirada dos grânulos e curetagem ou ressecção da lesão devido à presença de granulação no interior dos tecidos. De acordo com esses autores, esse procedimento cirúrgico facilita a ação dos antibióticos, reduzindo a duração do tratamento.

CONCLUSÃO

Visto que micetoma é uma doença que afeta principalmente pessoas de poucos recursos econômicos, procedentes de áreas rurais, é muito importante haver nas Unidades Básicas de Saúde equipes multiprofissionais capazes de conduzir adequadamente a investigação diagnóstica e de instituir a terapêutica adequada. Além disso, é fundamental que o SUS disponha da medicação em fluxo contínuo para dispensar durante todo o período do tratamento, que, muitas vezes, supera 12 meses.

E, finalmente, é essencial que membros dessa equipe acompanhem o paciente, se possível em visitas domiciliares, no sentido de garantir a adequada adesão ao tratamento instituído, com a finalidade de evitar o desenvolvimento de sequelas incapacitantes.

Abstract

Mycetoma is an infection that affects the subcutaneous tissue by the inoculation of microorganisms on the skin after minor traumas. It is characterized by the occurrence of tumor, associated with fistulae and grain drainage. It is a group of subcutaneous infections with difficult treatment and epidemiology well defined, affecting preferably male rural workers. The causative agents may be fungi or bacterias. This article proposes to review recent data on epidemiology and treatment of these infections.

Keywords

Mycetoma; Actinomycosis; Diagnosis; Treatment

REFERÊNCIAS

1. Queiroz-Telles F, McGinnis MR, Salkin I, Graybill JR. Subcutaneous mycoses. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(1):59-85. viii.
2. Negroni R, Tobón A, Bustamante B, Shikanai-Yasuda MA, Patino H, Restrepo A. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005;47(6):339-46.
3. Ameen M, Arenas R. Developments in the management of mycetomas. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Jan;34(1):1-7.
4. Zaias N, Taplin D, Rebell G. Mycetoma. *Arch Dermatol*. 1969; 99 (2): 215-25.
5. Welsh O. Mycetoma. Current concepts in treatment. *Int J Dermatol*. 1991;30(6):387-98.
6. Madeo V, Cordero A. Micetoma podal actinomicótico. *Rev Arg Dermatol*. 1966;50:38-43.
7. Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):403-7.
8. Bonifaz A, Flores P, Saúl A, Carrasco-Gerard E, Ponce RM. Treatment of actinomycetoma due to *Nocardia* spp. with amoxicilina-clavulonate. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):308-311.
9. Fernandes NC, Maceira JP, Knackfuss IG, Fernandes N. Botriomicose cutânea. *An Bras Dermatol*. 2002;77:65-70.
10. Mehregan DA, Su WP, Anhalt JP. Cutaneous hotyomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(3):393-6.
11. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):259-82.
12. Acquaro P, Tagliabue F, Confalonieri G, Faccioli P, Costa M. Abdominal wall actinomycosis simulating a malignant neoplasm: Case report and review of the literature. *World J Gastrointest Surg*. 2010; 2(7):247-50.
13. Russo TA. Agents of Actinomycosis. In: Mandell GLBJE, Dolin R. (ed). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*: Churchill Livingstone. 2009:2924-2931.
14. Sudhakar SS, Ross JJ. Short-term treatment of actinomycosis: two cases and a review. *Clin Infect Dis*. 2004;38(3):444-7.
15. Weese WC, Smith IM. A study of 57 cases of actinomycosis over a 36-year period. A diagnostic 'failure' with good prognosis after treatment. *Arch Intern Med*. 1975;135(12):1562-8.
16. Bennhoff DF. Actinomycosis: diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. *Laryngoscope*. 1984;94(9): 1198-217.
17. Fahal AH, Sabaa AH. Mycetoma in children in Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(2):117-21.
18. Mahe A, Develoux M, Lienhardt C, Keita S, Bobin P. Mycetomas in Mali: causative agents and geographic distribution. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;54(1):77-9.
19. Philippon M, Larroque D, Ravisse P. Mycetoma in Mauritania: species found, epidemiologic characteristics and country distribution. Report of 122 cases. *Bull Soc Pathol Exot*. 1992;85(2):107-14. [Article in French]
20. Al-Tawfiq JA, Amr SS. Madura leg due to *Exophiala jeanselmei* successfully treated with surgery and itraconazole therapy. *Med Mycol*. 2009;47(6):648-52.
21. Capoor MR, Khanna G, Nair D, Hasan A, Rajni, Deb M, et al. Eumycetoma pedis due to *Exophiala jeanselmei*. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(2):155-7.
22. Severo LC, Vettorato G, Oliveira Fde M, Londero AT. Eumycetoma by *Madurella grisea*. Report of the first case observed in the southern Brazilian region. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999;41 (2):139-42.
23. Ahmed AO, van Leeuwen W, Fahal A, van de Sande W, Verbrugh H, van Belkum A. Mycetoma caused by *Madurella mycetomatis*: a neglected infectious burden. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(9):566-74.

24. Castro LG, Piquero-Casals J. Clinical and mycologic findings and therapeutic outcome of 27 mycetoma patients from São Paulo, Brazil. *Int J Dermatol*. 2008;47(2):160-3.
25. Negroni R, López Daneri G, Arechavala A, Bianchi MH, Robles AM. Clinical and microbiological study of mycetomas at the Muñiz hospital of Buenos Aires between 1989 and 2004. *Rev Argent Microbiol*. 2006;38(1):13-8. [Article in Spanish]
26. Jerez R, Schafer F, Fich F, García P, León P, González S. Actinomycotic mycetoma due to *Actinomadura madurae*. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29(4):459-63. [Article in Spanish]
27. Beaman BL, Burnside J, Edwards B, Causey W. Nocardial infections in the United States, 1972-1974. *J Infect Dis*. 1976;134(3):286-9.
28. Long PF. A retrospective study of *Nocardia* infections associated with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Infection*. 1994;22(5):362-4.
29. Young LS, Rubin RH. Mycobacterial and nocardial diseases in the compromised host. In: Rubin RH, Young LS, eds. *A Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. 4th ed. New York, NY: Kluwer Academic; 2002:257-61.
30. Bubbico L, Caratozzolo M, Nardi F, Ruoppolo G, Greco A, Venditti M. Actinomycosis of submandibular gland: an unusual presentation. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2004;24(1):37-9.
31. Das DK. Actinomycosis in fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*. 1994;5(4):243-50.
32. Pulverer G, Schütt-Gerowitt H, Schaal KP. Human cervicofacial actinomycoses: microbiological data for 1997 case. *Clin Infect Dis*. 2003;37(4):490-7.
33. Lancella A, Abbate G, Foscolo AM, Dosdegani R. Two unusual presentations of cervicofacial actinomycosis and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008;28(2):89-93.
34. Barry SN. Micetoma. *Rev Argent Dermatol* 2009;90:50-62.
35. Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F, Lortholary O, Dannaoui E. Molecular identification of black-grain mycetoma agents. *J Clin Microbiol*. 2006;44(10):3517-23.
36. Pang KR, Wu JJ, Huang DB, Tying SK. Subcutaneous fungal infections. *Dermatol Ther*. 2004;17(6):523-31. Erratum in *Dermatol Ther*. 2007;20(3):157.
37. Abd El-Bagi ME, Fahal AH. Mycetoma revisited. Incidence of various radiographic signs. *Saudi Med J*. 2009;30(4):529-33.
38. Nagler R, Peled M, Laufer D. Cervicofacial actinomycosis: a diagnostic challenge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997; 83(6):652-6.
39. Aguirrebengoa K, Romaña M, López L, Martín J, Montejo M, González De Zárate P. Oral and cervicofacial actinomycosis. Presentation of five cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(2):53-6. [Article in Spanish]
40. Park JK, Lee HK, Ha HK, Choi HY, Choi CG. Cervicofacial actinomycosis: CT and MR imaging findings in seven patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:331-5.
41. Amrikachi M, Krishnan B, Finch CJ, Shahab I. *Actinomyces* and *actinobacillus actinomycetemcomitans*-*Actinomyces*-associated lymphadenopathy mimicking lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Oct;124(10):1502-5.
42. Oostman O, Smego RA. Cervicofacial Actinomycosis: Diagnosis and Management. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7(3):170-4.
43. Lewis MA. 'A cervicofacial infection due to *Veillonella parvula* in a patient with myxoedema'. *Br Dent J* 1989;166:437. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.4806877>
44. Taguchi H, Tanaka R, Nishimura K, Miyaji M. Application of flow cytometry to differentiating *Exophiala dermatitidis*, *E. moniliae* and *E. jeanselmei* from each other. *Mycopathologia*. 1988;103(2):87-90.
45. Garnica M, Nucci M, Queiroz-Telles F. Difficult mycoses of the skin: advances in the epidemiology and management of eumycetoma, phaeohyphomycosis and chromoblastomycosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Dec;22(6):559-63.
46. Lang-Röth R, Schippers C, Eckel HE. Cervical actinomycosis. A rare differential diagnosis of parotid tumor. *HNO* 1998;46(4):354-8. [Article in German]
47. Hamid D, Baldauf JJ, Cuenin C, Ritter J. Treatment strategy for pelvic actinomycosis: case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Apr;89(2):197-200.
48. Persson E, Holmberg K. A longitudinal study of *Actinomyces israelii* in the female genital tract. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1984;63(3):207-16.
49. Miller M, Haddad AJ. Cervicofacial actinomycosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85:496-508.
50. Gaffney RJ, Walsh MA. Cervicofacial actinomycosis: an unusual cause of submandibular swelling. *J Laryngol Otol*. 1993;107:1169-70.
51. Bochev V, Angelova I, Tsankov N. Cervicofacial actinomycosis - Report of two cases. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica* 2003;12:105-08.
52. Kawai M, Mizutani H, Ueda M, Hoshino T, Kaneda T. Cervicofacial actinomycosis: report of two cases. *Nagoya J Med Sci*. 1993 Mar; 55(1-4):83-8.
53. Venugopal PV, Venugopal TV. *Actinomadura madurae* mycetomas. *Australas J Dermatol*. 1990;31(1):33-6.
54. Moghimi M, Salentijn E, Debets-Ossenkop Y, Karagozoglu KH, Forouzanfar T. Treatment of cervicofacial actinomycosis: a report of 19 cases and review of literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Jul 1;18(4):e627-32.
55. Ermis I, Topalan M, Aydin A, Erer M. Actinomycosis of the frontal and parotid regions. *Ann Plast Surg*. 2001;46(1):55-8.
56. Poncio Mendes R, Negroni R, Bonifaz A, Pappagianis D. New aspects of same endemic mycoses. *Med Mycol*. 2000;38 Suppl 1:237-41.
57. Muñoz J, Mirelis B, Aragón LM, Gutiérrez N, Sánchez F, Español M, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. *J Med Microbiol*. 2007 Apr;56(Pt 4):545-50.
58. McNeill MM, Brown JM, Hutwagner LC, Schiff TA. Evaluation of therapy for *Nocardia asteroides* complex infection: CDN/NCID report. *Infect Dis Clin Pract* 1995;4(4):287-292
59. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis*. 1996;22(6):891-905.
60. Cercenado E, Marín M, Sánchez-Martínez M, Cuevas O, Martínez-Alarcón J, Bouza E. In vitro activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different *Nocardia* species identified by molecular methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Mar;51(3): 1102-4.

Correspondência

Ana Cristina Santos Fernandes Pereira
 e-mail anacristina16@hotmail.com