

ESPOROTRICOSIS



MONOGRAFÍA

Nº 5077

Facultad de Medicina
MONTEVIDEO R. O. U.
CLINICA DE ENFERMEDAD
DIRECCION
Dra. ADELINA BRASELLI

Dr. Enrique Pérez Morad

Aceptada

[Signature]

[Signature]

Prof. Asoc. Arístides López

DEFINICIÓN

Es una infección crónica, que más comúnmente se caracteriza por lesiones nodulares en los tejidos cutáneos subcutáneos y linfáticos, adyacentes a la zona de inoculación donde se establece una lesión primaria ulcerosa. Es producida por el hongo *Sporothrix schenckii*. En ocasiones se disemina a huesos y articulaciones, sistema nervioso central y otros tejidos. Pudiendo haber además infección pulmonar primaria.

HISTORIA

Link, en 1809 y Lutz en 1889 habían descrito casos que muy posiblemente se trataban de esporotricosis sin haberse aislado el agente. Fue Schenck en 1898 en el Hospital John Hopkins de Baltimore el que presentó el primer caso registrado con cuadro clínico de esporotricosis. El micólogo consejero E.F. Smith describió al hongo aislado de la lesión como parecido a "Sporotricha".(56)

El segundo caso registrado fue informado en Chicago por Hektlen y Perkins en el año 1900, donde describen el caso de un joven que desarrolló la lesión en un dedo donde se golpeó accidentalmente con un martillo. El hongo aislado de la lesión fue considerado como *Sporothrix schenckii*.(25)

En 1903 la enfermedad fue descrita en Francia por de Beurmaun y Ramond.. El hongo aislado en estos casos fue denominado *Sporotrichum beurmanni* por Matruchot y Ramond. (4)

Entre 1906 y 1912 de Beurman y Gougerot habían registrado más de 200 caso de esporotricosis y esto formó la base de su excelente revisión de la enfermedad, (5) clásica en la literatura médica. En sus descripciones, incluyen por primera vez los casos diseminados en pulmón, huesos y mucosas.

En 1907 Lutz y Splendore registraron el primer caso de infección natural en ratas en Brasil. Dos años después Carougeau describió un caso en un equino de Madagascar en el cual se aisló un microorganismo similar.

Desde entonces se publicaron casos en seres humanos y animales en varias partes del mundo.

Recién en 1921, Davis estudió comparativamente las cepas de hongos obtenidas de casos humanos en América y Francia. Concluyó que eran idénticas y llamó al agente: *Sporotrichum schenckii*.(17)

En 1962 Carmichael precisó la diferente conidiación entre el género *Sporothrix* y *Sporotrichum*, así definitivamente determinó que el binomio correcto para el microorganismo era *Sporothrix schenckii*.(9)

Un aspecto realmente llamativo en esta enfermedad es la variable frecuencia y distribución geográfica que presentó a través de los años.

ETIOLOGIA y ECOLOGÍA

La especie *Sporothrix schenckii* es la responsable de todas las formas clínicas de esporotricosis en el hombre. La enfermedad en los animales también es causada por esta especie. Es un hongo dimórfico, ya que a temperatura ambiente (25°C) produce típicos racimos de microconidios y a 37°C produce unas formaciones levaduriformes ovales o esféricas de 2 a 6 µm.

Esta última forma se halla en el huésped infectado y en los medios de cultivo enriquecidos, como sangre-cisteína glucosa a dicha temperatura.

A temperatura ambiente (25° C) en medios de cultivo simples (agar de Sabouraud) crece como un hongo filamentoso blanco que toma un color negro parduzco al proseguir la incubación.

El hongo se identifica por el examen microscópico del material obtenido de un cultivo, pudiendo observarse como esporos o levaduras.

En los cortes histológicos la identificación es más difícil debido a que la forma y tamaño de las células levaduriformes puede ser variable: redonda, oval o cilíndrica.

Se trata de un microorganismo que se halla comúnmente en la materia vegetal descompuesta y muchas veces se ha aislado del suelo. No existe aún una clara explicación acerca de la distribución transitoria y fugaz que tiene el hongo en el medio. A mediados de este siglo en Sudáfrica se produjeron en el transcurso de 2 años unos 3000 casos en mineros que se frotaban contra tabloneros en los cuales crecía el hongo. Al tratar dichas maderas con un fungicida desaparecieron los casos y así la epidemia.(21)

En los múltiples casos descritos, salvo pocas excepciones, el hongo penetró en el ser humano a través de un traumatismo en la piel. Las puertas de entrada han sido muy variadas: traumatismos con espinas, ramas, al manipular pasto, tierra de alfarería, al realizar un rascado contra la corteza de un árbol o maderas conteniendo el hongo. A su vez no se describió enfermedad producida por el hongo en los vegetales.

Otras descripciones de posibles puertas de entrada se relacionaban con el rasguño de gatos o armadillos, mordedura de perros, loros, picadura de insectos, al manipular pescados, golpes con martillo. Es muy probable que en estas fuentes ya estuviera presente el hongo o que la herida se contaminara secundariamente con el suelo.

También se describió enfermedad pulmonar primaria con lo cual quedó establecida la entrada aérea directa a los pulmones, para provocar una forma clínica.

Sin embargo resulta discordante cuales son las condiciones del medio que favorecen el desarrollo del hongo. Findley, luego de la relatada epidemia en mineros de Sudáfrica se abocó al estudio de dichas condiciones en las minas: encontró que el hongo se desarrolló bien en los postes no tratados con fungicidas a una temperatura de 26 °C a 27 °C con una humedad relativa de 92 al 100%. Afirmó además, que en áreas por fuera de las minas, la infección era más frecuente en la zona de tierras altas templadas, donde la humedad relativa promedio era de 65% y la precipitación pluvial al año era de 64 a 76 mm.(22,23)

En 1965 González Ochoa, en un estudio realizado en México, observó que la frecuencia más alta de la infección coincidió con las épocas más secas y frías del año. La meseta templada de México en donde la lluvia es escasa todo el año, es la región más endémica del país. En cuanto a la distribución estacional de los casos, observó que en invierno se producían el 51.4%, en otoño 23%, en verano 17% y primavera 9%.(24)

En Uruguay, Mackinnon estudió la epidemiología de la enfermedad en un área endémica (* Sabouradía 7:38-45, 1969 Isolation of *S. Schenkii* from nature, Mackinnon, Conti- Díaz) y halló distribución estacional de los casos, con aumento en la época del año que va de marzo a julio (lluviosa). Halló además que las condiciones que favorecían el crecimiento del hongo eran: humedad 90% y temperatura + 15° C. (42)

DISTRIBUCION GEOGRÁFICA

Es muy llamativo ver como en distintos países, esta micosis predomina en áreas de climas dispares e incluso antagónicos. En las Américas, en México, consideran la esporotricosis como la micosis subcutánea y profunda más frecuente. En Jalisco y Michoacán el área es muy seca y casi árida y tan frecuente que se ve fácilmente a los infectados en zonas de aglomeración de personas como en los mercados. La mayoría de estos pacientes tienen el antecedente de trabajar con pastos. A su vez en una zona endémica de Guatemala, cerca del Lago Ayarza, sólo los varones que manipulan el pescado adquieren la infección.

En Brasil, en 1964 Guimaraes describió esporotricosis familiar epidémica, donde la paja fue la fuente más común. El área donde se desarrolló la enfermedad era húmeda y cálida, contrastando con lo descrito de México. (59)

En EEUU, Francia, Canadá y otros países templados, la infección estuvo relacionada con la jardinería, y pasó a ser un riesgo ocupacional de los trabajadores de invernaderos y cultivadores de flores. El hongo pareció prosperar en la humedad, el barro y el humus.

En URUGUAY: se deben destacar los trabajos de investigación llevados a cabo por Mackinnon y Conti-Díaz y col. sobre las características de la esporotricosis en el Uruguay. (10, 37, 38, 39, 40, 41, 42)

El *S. Schenckii* vive sobre todo en maderas, paja y musgos, precisando para multiplicarse activamente, temperaturas superiores a 13°C y una humedad relativa ambiente elevada. En nuestro país, entre otros sustratos naturales se le halló en el nido vegetal seco que construyen los "Armadillos" (*Dasypus novemcinctus*) dentro de sus cuevas subterráneas. Las cepas que se aislaron fueron las mismas que las halladas en casos humanos.

Otros agentes patógenos humanos hallados en esos estudios ecológicos en diferentes áreas del país fueron *Nocardia* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Phialophoras* (productora de cromomycosis) etc.

En cuanto al número de casos, la inmensa mayoría de las esporotricosis en Uruguay están relacionadas con la antedicha cacería de "mulitas". Son los arañazos provocados por el animal al resistirse a ser extraído de su cueva, los que inoculan el hongo en la piel del ser humano. También se adquieren a través de traumatismo en la piel con otros objetos en la zona circundante a las cuevas de las mismas.

Otra característica especial de la esporotricosis en nuestro país es su distribución estacional: las cifras de los casos revelan un marcado incremento en los meses de marzo y abril ya que el verano y otoño lluviosos favorecerían el desarrollo del hongo en la naturaleza. Además, en estos 2 meses se ubica siempre la llamada: Semana Santa o Semana de Turismo en la cual se lleva a cabo especialmente la cacería de estos animales. La casuística demuestra que 80% de los casos denota el contagio en esta semana o cercana a ella.

A su vez en los meses de invierno, por las bajas temperaturas, disminuye el desarrollo del hongo y por tanto las posibilidades de contacto con el hombre. En primavera, la cacería de las mulitas se halla en receso debido a que las mismas están reproduciéndose, y el respeto a este período del animal es habitual en las personas de nuestra campaña. Los casos relacionados con la caza de las "mulitas" provienen sobretudo de los departamentos del Centro y Este del país.

Otra característica en Uruguay es que año tras año el número de casos ha ido aumentando. En la década del 60, se registró un promedio de 5 a 10 casos por año y en la década del 70 el promedio osciló entre 15 y 20 casos anuales.

La forma clínica linfagítica nodular ocupa 80% de los casos y de éstos, 90% se ubicaron en los miembros superiores.

El 90% o más de los casos suceden en el sexo masculino y sobre todo entre los 20 y 50 años.

Un cambio importante que seguramente afectará la incidencia de esta enfermedad es la reciente prohibición oficial de la caza de estos animales puesto que por la misma corre riesgo de extinción.

En Maldonado, departamento en el que residimos, en nuestra experiencia: internistas, dermatólogos y médicos generales, observamos que todos los años aparecen nuevos casos de esporotricosis linfocutánea, sobre todo en los meses de abril a junio y relacionado a la caza de la mulita en la zona de las sierras. Todos los años se observan 6 a 8 casos nuevos a pesar de no existir un registro departamental oficial. Algunos casos son de años anteriores que se reactivaron, en general por abandono de tratamientos. Habitualmente las lesiones asientan en los miembros superiores.

EDAD, SEXO Y TERRENO DE LOS PACIENTES

Se observaron casos de esporotricosis en todas las edades desde recién nacidos de tan sólo 10 días (luego de ser mordidos por ratas) hasta la séptima y octava década de la vida.

Entre los sexos, la distribución parece estar más relacionada con la ocupación y la exposición. Aunque hay series estudiadas en que la relación varón- mujer fue de 3:1,(2) otras series tuvieron una distribución contraria, como en Brasil, donde el porcentaje en mujeres llegó a 70%. A su vez en México, los trabajos de González- Ochoa hallaron una relación 1:1. Los varones tenían lesiones en los pies y las piernas producidas por espinas o astillas, y en las manos al manipular la paja. Las mujeres tenían sus lesiones en los dedos de las manos al cultivar plantas y hacer canastos. Los niños presentaban lesiones en la cara por traumatismos accidentales con ramas.

La mayoría de las lesiones primarias se hallaron en personas menores de treinta años, y las lesiones crónicas en personas de más edad. Llamativamente el número de casos fue disminuyendo después de los 50 años de edad, lo que permitió deducir que muchas lesiones se curaron espontáneamente.

Como se vió, *S. schenckii* se halla en los suelos de todo el mundo, variando la frecuencia de la enfermedad en cada región. A su vez fue variando su presentación en el tiempo en una misma zona o país. Por ejemplo, en Francia, la esporotricosis a principios de este siglo, era muy frecuente con casos, incluso de formas extracutáneas. Hoy es una enfermedad rara en ese país y en toda Europa.

En los últimos años, la mayoría de los casos registrados provienen de México, América Central y América de l Sur, (en especial de Brasil).

Otro aspecto intrigante para los investigadores, en esta enfermedad, a través de los años, ha sido su forma de presentación y sus formas evolutivas con respecto al huésped.

Beurman y Gougerot en 1912 ya habían observado que la mayoría de los pacientes con esporotricosis padecían alguna otra enfermedad, y casi todos los casos de diseminación extracutánea presentaban un estado de repercusión general y desnutrición severos. Por ello dedujeron que esta enfermedad podría ser considerada como oportunista.

Mariat ya había sugerido por sus estudios en ratones, que al ser éstos, sometidos a dietas hipoproteicas, eran más susceptibles a la infección en su forma diseminada y grave.(43). Por tanto la desnutrición pudo desempeñar un rol importante en la infección, ya que la inmensa mayoría de los casos provinieron de las zonas rurales empobrecidas de México, Centroamérica y Brasil. En el ya mencionado caso de la epidemia de los mineros en Sudáfrica, los pacientes gozaban de buen estado general y no se hallaron formas diseminadas.

Algo similar se mostró con respecto a la relación con el alcoholismo en los pacientes con esta micosis. Se halló una altísima frecuencia de esta adicción en los casos pulmonares y extracutáneos en general en varias series como la de Molstud publicada en 1978,(45) la de Rippon en 1979,(53) la de Morrissey en 1983,(47) entre otros autores.

Parece evidente que en las personas bien nutridas e inmunocompetentes sometidas a inóculos medianos o moderados, la enfermedad rara vez se produce y de hacerlo muchos casos curan espontáneamente. También el aspecto histopatológico de las lesiones ha ido variando en el tiempo en una misma región. Como la observación del "cuerpo asterolde" (masa eosinófila, rodeando al hongo en los tejidos, que representa un complejo antígeno-anticuerpo) frecuente en los casos de Sudáfrica, pero raro en los casos en EE.UU., México y América Central. Se lo halló en casos de Brasil a principio de siglo para luego no observarse más y reaparecer en la década del 60 hasta la actualidad.

Las razones mencionadas hacen evidente que se trata de un microorganismo cuya virulencia es muy variable, no siendo esta la única explicación para la gran heterogeneidad demostrada en su incidencia, distribución geográfica, forma clínica y gravedad hallada desde su descubrimiento como una entidad definida a fines del siglo pasado.

2. ESPOROTRICOSIS CUTANEA FIJA: Esta forma clínica afecta la piel en la zona de inoculación sin comprometer los linfáticos locales. Son frecuentes las lesiones satélites. Consiste en lesión ulcerada, o placa verrugosa o eritema macular o papular y permanece fijo. En general esta forma expresa una reactividad a la exposición al hongo. En algunas áreas endémicas esta forma representa 40 a 60% de los casos. Los estudios de Honbo y col. en Japón mostraron que esta forma se halló en su serie en 51% de los casos y el linfocutáneo en 48%, siendo los miembros superiores las partes más frecuentemente afectadas y las mujeres más que los varones.

En la serie de Alborn (1), la cutánea fija no excedió 25%.

Esta forma, rara vez evoluciona a la forma generalizada. Puede curar espontáneamente o recaer o permanecer activa por años. Clínicamente puede ser similar a las lesiones por tuberculosis verrugosa, micobacteriosis atípica, sífilides, leishmanias cutánea.

3. ESPOROTRICOSIS MUCOCUTANEA.: Descrita desde los primeros informes de Beurmann y más recientemente por Agger (4, 5). Es una forma rara que compromete piel y mucosas, siendo las mucosas más frecuentemente afectadas: la bucal, la faríngea, la de la nariz y las cuerdas vocales. Se caracteriza por dolor y tumefacción de las zonas afectadas de las mucosas (las lesiones de piel no suelen doler). Hay compromiso de los ganglios linfáticos regionales. En general no van a la cronicidad y las lesiones suelen sanar dejando cicatrices no deformantes. Esta forma clínica es similar a otras entidades: histoplasmosis, úlceras aftosas, líquen plano bucal o leishmaniasis cutánea secundaria.

4. ESPOROTRICOSIS EXTRACUTANEA: Es la forma que afecta uno o más tejidos extracutáneos a partir de una lesión primaria de piel o una infección pulmonar primaria asintomática. Puede comprometer sistema osteoarticular, ojos, senos paranasales, meninges, pulmones o ser multivisceral.

a) Compromiso osteoarticular: Aparece como la afectación extracutánea más frecuente. En series llega a 80% de los casos.(15) En general tienen el antecedente de lesiones cutáneas o subcutáneas. Se expresa clínicamente por artritis destructiva, osteomielitis, fracturas patológicas, bursitis o tenosinovitis. Las formas unifocales en general cuentan con el antecedente cutáneo y las formas múltiples hacen presumir una diseminación hematogena. La artritis esporotricótica

afecte sobre todo las articulaciones metacarpianas y falángicas. Estas presentan dolor, tumefacción y progresiva rigidez articular crónica. Puede el dolor incluso no estar presente. En general hay derrame articular serohemático, exudativo, expresión de una sinovitis granulomatosa. El hongo puede ser aislado del líquido articular. En ocasiones suele no ser evidente el antecedente cutáneo o pulmonar y se presenta como una artritis de etiología desconocida. En estos casos la serología es de gran ayuda diagnóstica: casi 100% tiene serología positiva por las técnicas de inmunodifusión y aglutinación. Fue muy interesante observar como en las series de Crout (14) y Khan (33) el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico etiológico fue de 25 meses. Otras localizaciones óseas menos frecuentes fueron cúbito, radio, fémur y costillas. En éstas la expresión clínica consistió en dolor o fracturas patológicas. En todos los casos, además de la serología, el cultivo del líquido sinovial, el cultivo de la biopsia sinovial y la anatomía patológica de la misma aportaron mayor certeza diagnóstica.

(3)

- b) **Meningitis:** Muy rara. Existen pocos casos descritos, algunos de ellos sin claro conocimiento del sitio primario de infección. En todos los casos los pacientes presentaron vértigo, cefalea, confusión y adelgazamiento. El L. C. R. presentó elevación de las proteínas y pleocitosis con 200 a 400 células / ml., con predominio linfocitario. En todos los casos el cultivo del L.C.R. aisló el hongo y en aquellos en que se realizó serología ésta fue positiva. En las formas mortales, en que se realizó necropsia, se hallaron múltiples microabscesos granulomatosos dispersos en toda la corteza cerebral. Debido a la diseminación hematógena del hongo para llegar a esta forma clínica se planteó si ésta de por sí indicaba una inmunodeficiencia. En los últimos años empezaron a informarse de casos de meningitis esporotricósica en pacientes infectados con el VIH, como los informes de Penn (49) y Donabedián (19). Siempre se acompañaban de compromiso sistémico, como la forma cutánea diseminada.
- c) **Ojos y anexos:** En la literatura médica se describieron hasta el momento unos 50 casos de compromiso de estos órganos por el *S. schenckii*. Los dos tercios de los casos sin otro sitio conocido de infección. Afectó párpados, conjuntiva y aparato lagrimal, con lesiones ulceradas y gomosas. Fueron poco frecuentes las adenopatías satélites. Tiene una evolución similar a la infección cutánea primaria. Se presume que el contagio se debe a depósito en esos sitios de material orgánico conteniendo el hongo.

- d) Sinusitis Esporotricóica: Esta localización y su puerta de entrada son excepcionales estando descritos algunos pocos casos como el de Agger y col. de una sinusitis etmoidal necrotizante, similar a la mucormicosis rinocerebral . Puede asociarse a compromisos ocular de vecindad.
- e) Esporotricosis generalizada: Es una forma rara de presentación que compromete diferentes tejidos. Implica una inmunodeficiencia previa. Esta forma clínica fue descrita en pacientes con diabetes, sarcoidosis, neoplasias, alcoholismo, corticoterapia etc. Puede cursar con compromiso pulmonar o extrapulmonar como se evidencia en las descripciones de Matthay (44) y Morgan (46). Este último documentó la funguemia. En los últimos años, comenzaron las publicaciones describiendo casos de esta forma clínica en pacientes infectados con el VIH , (32, 49). En su mecanismo de diseminación es altamente probable la vía hematógica ya que la vía linfática se desarrolla lentamente y en forma loco-regional. Además la velocidad de diseminación debe ser rápida y extensa. En la mayoría de los casos afecta piel (multifocal), huesos, músculos, y se han descrito también afectación renal, testicular, intestinal, esplénica, cerebral, pancreática y tiroidea. Es clásica la descripción de Lynch y col. (36). de casos sistémicos unifocales y multifocales. A la afectación multiorgánica se agrega fiebre de hasta 39°C, anorexia y pérdida de peso. Es interesante la descripción de Severo y col., publicada en el presente año del caso de una mujer de 65 años que recibió corticoides en los últimos dos años por una lumbociatalgia, con test de inmunidad humoral y celular en límites normales que desarrolló 63 lesiones cutáneas esporotricóicas (57).

5. ESPOROTRICOSIS PULMONAR: Es la infección primaria del pulmón por inhalación de conidios. Hasta hace muy pocos años se han registrado en la literatura unos 150 casos. A partir del pulmón puede en ocasiones diseminarse a otros sistemas orgánicos. Es muy poco frecuente que el pulmón se vea afectado cuando el sitio de infección inicial se produjo en otro tejido. Predominan los casos descritos en alcohólicos crónicos. La expresión clínica y radiológica recuerda mucho a la tuberculosis y a otras micosis pulmonares, por lo cual entra en el diagnóstico diferencial de éstas. Tiene dos formas clínicas: la enfermedad cavitaria crónica y la enfermedad ganglionar primaria.

Enfermedad cavitaria crónica: Es la forma de presentación más frecuentemente descrita. Comienza con cuadro de traqueo-bronquitis aguda o neumonía. Las zonas apicales de los pulmones son las más

afectadas, simulando como dijimos una tuberculosis. En esas áreas presenta imágenes nodulares que luego se cavitan, siendo estas cavidades de paredes delgadas, acompañándose de fibrosis y en ocasiones de derrame pleural. Pueden estar afectados ambos vértices pulmonares. Estas lesiones se extienden pudiendo llegar a una cavitación masiva, con diseminación a otros tejidos siendo esta situación de mal pronóstico. Se han descrito también otros patrones radiológicos de afectación pulmonar, como el miliar y el segmentario. La serología en estos casos es positiva. Aún no se han descrito recuperaciones espontáneas de esta forma clínica. Es importante la advertencia que nos deja el trabajo de Zvetina (61) donde descubrió que en muchos de los casos de neumonía crónica no se arribó al diagnóstico definitivo hasta años después del inicio de los síntomas. La serología fue particularmente útil para aclararlos.

Enfermedad ganglionar primaria: Presenta una afectación ganglionar del sector tráqueo- bronquial con indemnidad del parénquima pulmonar, salvo una muy pequeña área adyacente a las adenopatías. Estas, a nivel hilar pueden adquirir un tamaño que provocan la obstrucción de bronquios (síndrome de adenopatía masiva). Se presenta como un cuadro agudo febril y rápidamente progresivo. Sin embargo es frecuente la resolución espontánea de esta forma clínica. Las adenopatías pueden persistir en forma estacionaria durante mucho tiempo. El test cutáneo con PPD es negativo permitiendo diferenciarla de la tuberculosis primaria. También es importante diferenciarla de otras micosis profundas como la histoplasmosis y la coccidioidomicosis, para lo cual las reacciones cutáneas y la serología son muy útiles. La sarcoidosis es otra entidad que se asemeja a esta forma clínica. La radiología muestra imágenes de adenomegalias mediastinales, que pueden persistir incluso luego de la resolución de los síntomas. La confirmación diagnóstica se obtiene a través de los cultivos de lavados bronquiales y la serología positiva. La prueba cutánea de la esporotriquina suele ser intensamente positiva en los casos pulmonares. No existe una tendencia a la calcificación de las lesiones pulmonares o ganglionares residuales luego de haberse resuelto el cuadro. Sólo quedan trazos lineales de fibrosis en el parénquima o residuos fibróticos ganglionares.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Durante el desarrollo de las diferentes formas clínicas, se fueron citando algunos diagnósticos diferenciales. En general podemos afirmar que la forma linfo-cutánea puede ser imitada por tularemia, carbunco, u otras infecciones

bacterianas como la linfangitis estafilocócica, pero son estas de evolución más aguda. Las micosis a diferenciar son: blastomicosis, cromoblastomicosis, paracoccidioidomicosis, micetoma y tricofitosis granulomatosa. También deben considerarse sífilis gomosa, micobacterias atípicas, tuberculosis cutánea y linfática. En todos estos casos el exámen directo y cultivo del material obtenido de las lesiones aportan el principal método diagnóstico, ya que la serología puede ser negativa en las formas cutáneas de la esporotricosis. A nivel de la enfermedad pulmonar como ya se expresó, la tuberculosis, otras micosis profundas, la sarcoidosis y los tumores deben ser las principales patologías a considerar en la diferenciación diagnóstica.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Para diagnosticar una esporotricosis se cuenta con:

- a) El exámen directo del material obtenido de las lesiones.
- b) El cultivo en medio de Sabouraud
- c) La intradermo- reacción con esporotriquina
- d) La serología
- e) El aspecto histopatológico.

a)) Examen directo: Es útil para las formas cutáneas. En estas lesiones no existe abundancia de levaduras, pero se puede realizar un examen directo del pus o exudados, del material de biopsia o aspirados del chancro de inoculación, o de los nódulos reblandecidos. El porcentaje de positividad según los autores varía. En la experiencia en Uruguay de Conti-Diaz, la efectividad llega a 70% (12). Consiste en el hallazgo de los llamados "cuerpos asteroides". Estos se forman por levaduras esféricas rodeadas de estructuras radiadas hialinas llamadas "clavas" que son depósitos de inmunoglobulinas del huésped. Estos son de aspecto muy típico y fáciles de ver incluso con aumentos pequeños. La coloración de gram no es útil ya que las levaduras se colorean mal y puede conducir a confusión. Kaplan y col (30) y Chuang y col.(16) publicaron una técnica de coloración de anticuerpos fluorescentes, que es específica para usarlo con material obtenido de las lesiones o de los cultivos. En los casos de sospecha de enfermedad pulmonar, la expectoración, es mejor que sea procesada a través de una placa de agar de Smith que debe ser examinada en forma directa en frotis teñidos con PAS (53) o en una preparación de Calcaflulor.

b)) Métodos de cultivo: El *S. schenkii* crece bien en general en casi todos los medios de cultivo. Todos los materiales ya descritos para el examen directo se pueden sembrar en agar-glucosa de Sabouraud o en

agar-sangre e incubar a 25 a 27°C. En caso de que el paciente padezca esporotricosis la positividad del cultivo es muy elevada, siendo por ello el método más seguro para el diagnóstico. El crecimiento en general se evidencia entre 3 a 5 días, pero deben conservarse al menos por 4 semanas antes de considerarlo negativo, interrumpiéndolo. La morfología de la colonia al inicio del desarrollo puede ser variable. Si el material proviene de lesiones cutáneas o aspirados articulares, la colonia es negra y brillante volviéndose luego vellosa. Las colonias jóvenes de muchos de aquellos aislados y las de los casos pulmonares son de color blanco, no vellosas y levaduriformes en todas las temperaturas (55). Con el tiempo la colonia se vuelve rugosa, membranosa y con áreas negras. Es importante destacar que las cepas varían de color, incluso la misma cepa puede hacerlo en cada transferencia. Las colonias blancas y sin vellos en ocasiones pueden ser confundidas con colonias de *Geotrichum* y ser desechadas como contaminación. Por ello es importante demostrar el "dimorfismo" (transformación de micelio a levadura) del *S. schenckii* para identificarlo específicamente. Para inducir esta transformación, el hongo es inoculado en tubos de agar-sangre húmedos incubados a 37°C. Con ello se observa el pasaje a levadura que a veces se limita al borde externo de la colonia. Cuando es difícil convertirlo a la fase de levadura in vitro, se puede utilizar la inoculación en animales para la identificación. No existen pruebas fisiológicas importantes para identificar al *S. schenckii*, a diferencia de otras especies de hongos que requieren de tiamina.

Morfología microscópica: En Sabouraud a 25°C, se forman hifas delgadas, tabicadas, ramificadas cuyo diámetro es de 1 a 2 μ , como cordones torcidos con varias hebras de micelio. A 37°C, en la forma de desarrollo como levadura, las células son esféricas o blastoconidios aovados, con un tamaño promedio de 1 a 3 μ , por 3 a 10 μ , que pueden contener varias yemas.

c)) La intradermorreacción con esporotriquina: Consiste en la inyección intradérmica de una dilución al 1:1000 de células de levadura aglomeradas y muertas por calor. La induración con un diámetro de 5mm o mayor a las 24 hs. se considera prueba positiva. Esta prueba de ser positiva, determina, la exposición al hongo. Su principal utilidad son las encuestas epidemiológicas para determinar índices de prevalencia en la población general, aunque es un elemento diagnóstico auxiliar para las formas extracutáneas.

d)) Serología: La serología es un método de primer orden sobre todo para los casos en que se sospecha esporotricosis extracutánea. Tiene

valor diagnóstico, pronóstico y de evaluación terapéutica. Existen varias técnicas con sensibilidad y especificidad diferentes:

- ✓ .Aglutinación de células de levadura en tubo
- ✓ .Aglutinación con partículas de látex
- ✓ .Fijación de complemento
- ✓ .Inmunodifusión
- ✓ .Prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes.

La primera de ellas consiste en confrontar una suspensión de levaduras liofilizadas (a una concentración de 0,1mg/ml) con diluciones seriadas del suero del paciente. Con esta técnica un título de 1:40 o inferior es sospechoso de infección; un título superior a 1:40 indica alta chance de presencia de la infección. Siempre que sea posible debe confirmarse con el exámen micológico.

La técnica de partículas de látex, sobre todo la sensibilizada, tiene una alta sensibilidad y especificidad, similar a la técnica anterior. La fijación de complemento tiene una sensibilidad inferior a las anteriores.

La inmunodifusión, junto con la técnica de aglutinación de partículas de látex, son las más específicas. Es de fácil realización. Casi siempre es positiva en cualquier forma de esporotricosis extracutánea, al punto que es usada como base para exámenes de selección de enfermedad pulmonar, articular, ósea y diseminada (53, 61). Esta técnica es positiva sólo en el 50% de los casos de infección cutánea localizada. Alborno y col.(1) hallaron en la inmunodifusión dos arcos anódicos que fueron específicos de *S. schenckii*. Esto fue comprobado en Uruguay por Conti-Díaz(12). Blumer y col. realizaron una comparación de varias pruebas serológicas, para todas las formas de esporotricosis. Llegaron a la conclusión que la prueba de aglutinación de látex fue superior a las demás, en la sensibilidad (positiva en 94% de 80 casos de diversos tipos de esporotricosis). Además junto con la Inmunodifusión, fueron las más específicas ya que no produjeron reacciones cruzadas con el suero de otras infecciones micóticas, bacterianas y parasitarias(6).

La prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes (IFA) tuvo sin embargo un número importante de falsos positivos, así como, la de fijación de complemento y la de aglutinación de tubo, aunque en estas dos últimas técnicas la cantidad de falsos positivos fue mucho menor.

En suma, las técnicas serológicas sirven especialmente para el diagnóstico de las formas de esporotricosis extracutáneas, y son las técnicas de Aglutinación de Látex y la Inmunodifusión las de mayor sensibilidad y especificidad. Incluso son los mejores indicadores serológicos de respuesta terapéutica.

HISTOPATOLOGÍA:

En la esporotricosis es difícil hallar los microorganismos en cortes histológicos. Aún más si el índice de sospecha es bajo.

La histología de la esporotricosis cutánea primaria combina reacciones granulomatosas y piógenas. Fue Lurie (34) en 1963 el que clasificó los diferentes patrones granulomatosos que se observan en las lesiones.

La reacción granulomatosa piógena básica se compone de masas de histiocitos epitelioides en disposiciones concéntricas, con un área central de neutrófilos o de material necrótico, rodeado de neutrófilos, plasmocitos y algunos linfocitos. (Patrón esporotricósico)

Cuando el área central se mezcla con fibroblastos, linfocitos y células gigantes de Langhans, el patrón histológico se denomina tuberculoide.

En algunos casos se puede observar el cuadro de un granuloma de cuerpo extraño, sin componente piógeno (patrón de "cuerpo extraño")

En las lesiones esporotricósicas crónicas la hiperplasia pseudoepiteliomatosa puede ser muy extensa y sugerir un neoplasma. La combinación de hiperplasia pseudoepiteliomatosa y una reacción granulomatosa y piógena sugiere micosis profundas. Por tanto debe hacerse diagnósticos diferenciales entre ellas: a través de cultivos, serología, o utilizando técnicas histológicas para descubrir el hongo como la de la diástasa (7) o la de anticuerpos fluorescentes (16). Cuando los hongos son hallados en gran cantidad son células levaduroides de 3 a 5 μ y con gemación múltiple, en ocasiones adoptan forma de cigarro de igual diámetro con tres yemas. Carecen de cápsula pero artefactos en la técnica le pueden atribuir erróneamente una cápsula.

Como característica de esporotricosis, se describió el "cuerpo asteroide", aunque se ve en otras micosis. Consta de un cuerpo redondo u oval basófilo levaduroides de 3 a 5 μ de diámetro, rodeado por "rayos" de sustancia eosinófila (34) que en la actualidad se ha establecido se compone de un complejo antígeno- anticuerpo.

Este fenómeno no es constante, pero se ha visto que es más frecuente en los casos descritos en Sud América, Africa y Japón. En numerosas ocasiones son necesarios muchos cortes de tejidos para hallarlos (esto podría explicar la escasez de informes sobre su existencia). Se los halla frecuentemente en las esporotricosis cerebral y meníngea. Es común hallar material eosinófilo similar alrededor de los granos de actinomicosis y más raramente en paracoccidiodomicosis, coccidiodomicosis y aspergilosis. Es probable que también en estas enfermedades el fenómeno resulte de una reacción inmune.

En la esporotricosis diseminada es rara la ulceración de los nódulos cutáneos que mantienen el mismo aspecto del granuloma de las lesiones primarias. Los "cuerpos asteroides" son más frecuentes en estas lesiones secundarias.

En pacientes muy debilitados con enfermedad diseminada se pueden hallar microabscesos, algunos con centros necróticos, en varios órganos.

PRONOSTICO

La esporotricosis linfocutánea, cutánea fija y mucocutánea pueden progresar y regresar espontáneamente, durante años, en pacientes no tratados. En estas formas, la curación espontánea es frecuente, sobre todo en la variedad fija de la enfermedad.

La forma pulmonar, limitada a ganglios linfáticos hiliares puede permanecer sin actividad y frecuentemente se resuelve en forma espontánea.

Cuando se desarrolla neumonía crónica, lo frecuente es que progrese hasta provocar la muerte si no se establece un tratamiento.

La forma diseminada, siempre es grave y no se han descrito curaciones espontáneas.

TRATAMIENTO

Desde las primeras descripciones de la enfermedad, hasta la actualidad, el tratamiento farmacológico y no farmacológico ha experimentado una evolución favorable. Se pasan a describir las diferentes modalidades terapéuticas.

A) IODURO DE POTASIO:

Fue el ioduro de potasio (IK) introducido por Beurmann a principios del siglo la primera quimioterapia de la esporotricosis (5). Con ello obtuvo un éxito importante, por lo cual continúa siendo muy útil, aunque como veremos, por sus efectos secundarios frecuentes y la aparición de nuevos antifúngicos ha disminuido su uso. A pesar de nueve décadas de su utilización contra el *S. schenckii*, no se conoce aún el mecanismo exacto de su acción contra el hongo. Se sabe que el hongo puede crecer in vitro en un medio que contenga el IK en concentración de hasta 10%. Además, es conocido que contribuye a la resolución de granulomas y otros abscesos, sugiriéndose que esto se debe a que refuerza la proteólisis y la depuración de los desechos por las enzimas proteolíticas. Otra teoría afirma que estimularía la mieloperoxidasa para aumentar el poder microbicida de los leucocitos. Además no puede descartarse el efecto directo del yodo sobre el hongo. Sin

embargo Rippon JW, en 1988, demostró que el IK no inhibe ni mata directamente al *S. schenckii* (54). Rex JH y Bennett JE a su vez, en 1990 demostraron que la administración de IK a voluntarios normales no aumentó la muerte del *S. schenckii* por sus neutrófilos o monocitos. (52).

El Ioduro de Potasio se administra en forma de solución saturada 1g/ml (20 gotas). Se inicia con dosis pequeñas (5 gotas 3 veces al día) que se ingiere junto con leche para mejorar la tolerancia digestiva. Luego se va aumentando lentamente 3 a 5 gotas por dosis por día, según se tolere, hasta administrar en cada dosis 40 a 50 gotas, tres veces al día.

Los efectos secundarios más frecuentes son: anorexia, náuseas, gusto metálico, inflamación de glándulas salivales, lagrimeo, rash y fiebre. Esto lleva a frecuente abandono del tratamiento.

La terapia debe continuar por 3 a 6 meses, y hasta 20 a 30 días después de la aparente cura clínica.

Está indicado su uso en la esporotricosis cutánea y en la linfocutánea, y debido a su bajo costo, es el tratamiento de primera línea en estas formas clínicas en muchos países.

La mayoría de los pacientes con buena adherencia al tratamiento, responderá a la terapia, pero las recaídas pueden ocurrir.

El IK no es efectivo en la esporotricosis pulmonar, osteoarticular ni diseminada, por tanto debería evitarse su uso en esas formas clínicas.

B) TERMOTERAPIA LOCAL:

Se trata de una modalidad terapéutica no farmacológica que cobró relevancia en los casos de intolerancia a los ioduros o en la situación de esporotricosis y embarazo. Es útil en los casos de esporotricosis localizada, como adyuvante a la terapéutica farmacológica y como dijimos antes, en ocasiones, como monoterapia.

Ya Mackinnon, en 1949, describía la importancia del tiempo, incluida la temperatura ambiente claro está, en la incidencia de la esporotricosis (37). Múltiples trabajos experimentales, de infecciones micóticas provocadas en animales, por vinculaciones demostraron el efecto inhibitorio de la alta temperatura ambiental sobre el curso de las mismas (38,41).

En 1951, Thomas y col. observaron que un paciente con esporotricosis linfocutánea sometido a tratamiento con termoterapia (fiebre provocada) debido a una iridociclitis, mejoró de sus lesiones micóticas(60).

Mackinnon y col. en 1962 describieron la curación de las lesiones de una esporotricosis linfocutánea en un paciente de 63 años, que al discontinuar el tratamiento con IK por intolerancia, uso toallas húmedas y calientes

sobre las lesiones por 30 a 40 minutos, 2 a 3 veces al día, durante 3 meses (41).

Múltiples dispositivos fueron luego ideados para lograr una constancia en el tratamiento de termoterapia, que siempre mostraron alto índice de curación y bajo de recaídas, pero con frecuente riesgo de lesión por calor de la piel sana circundante (26,27).

El mecanismo por el cual el calor causa la regresión de las lesiones cutáneas aún es desconocido. Aunque se ha demostrado que todas las formas de *S schenckii* disminuyen francamente su germinación in vitro con temperaturas de 40°C o superiores.

C) ANFOTERICINA B:

Por muchos años ha sido el tratamiento standard para las formas sistémica y osteoarticular de la esporotricosis. Sin embargo la tasa de cura en ambas formas clínicas no fue tan buena como se esperaba: por ejemplo, con Anfotericina B en la esporotricosis pulmonar la tasa fue inferior a 50%, pero combinando con cirugía (extirpando tejido infectado) la tasa subió a 70 u 80 % (29, 50). En la esporotricosis osteoarticular sucedió algo similar: la cura se halló en el 74% de los casos en la revisión de Bayer y col. (3) y la recaída fue frecuente cuando la dosis total de Anfotericina B fue inferior a 1 gr.

Con respecto a la esporotricosis sistémica en pacientes con infección VIH, el uso de esta droga dió resultados desconcertantes: Bolao F. (8) y Donabedian H. (19) demostraron por separado, en casos de formas sistémicas en pacientes VIH + que la Anfotericina B no evitó la progresión de la enfermedad.

Penn C. (49) describe un caso similar con recaída meníngea a pesar de la terapéutica con esta droga.

D) DROGAS ANTIFÚNGICAS AZOLES:

Este grupo de drogas se mostró más efectivo tanto para las formas localizadas como sistémicas de la esporotricosis. Progresivamente fueron apareciendo el Ketoconazol, el Fluconazol y el más reciente Itraconazol. Pero no todos fueron igualmente efectivos. Diversos investigadores han observado que el Ketoconazol tanto en la forma linfocutánea como en la osteoarticular, fue pobremente efectivo. Sin embargo en la serie de Calhoun y col. en casos de esporotricosis en tejidos profundos, cuando la dosis se aumentó a 400 a 800 mg/día se

reportaron 64% de casos curados, pero con alta tasa de efectos secundarios.

Con el advenimiento del Itraconazol, un triazol oral, cambió en forma ampliamente favorable la terapéutica de las diferentes formas de la esporotricosis.

Restrepo y Col. (51) ya en 1986 demostraron que en su serie de pacientes con formas cutánea y linfocutánea, al administrarles 100mg/día de esta droga por 3 a 6 meses obtuvieron una tasa de cura del 100%.

Conti- Díaz y Col. (13) hallaron una respuesta similar en las formas localizadas, tratadas con 100 a 200 mg por día de Itraconazol por un período entre 15 a 75 días.

Sharkey - Mathis y Col. (58) en el "Grupo de Estudio sobre Micosis" hallaron que los nueve pacientes con formas localizadas tratados con 100 a 400 mg/día de itraconazol respondieron a la terapia. Un paciente sufrió una recaída pero respondió a un segundo curso de terapia con esta droga. El itraconazol ya ha probado su efectividad en las formas sistémica y osteoarticular de la esporotricosis.

El mismo grupo de estudio de micosis antedicho halló que de 15 pacientes con compromiso osteoarticular, 73% (11 pacientes) respondió a una terapia con dosis entre 200 a 600 mg/día, pero 4 sufrieron recaída. Es importante acotar que muchos de estos 15 paciente tuvieron recaídas severas y ya fueron tratados con anfotericina B, IK, Ketoconazol, o Fluconazol y fallaron.

Sin embargo en la esporotricosis pulmonar el Itraconazol se mostró menos efectivo, como ocurrió con la Anfotericina B. el Ketoconazol, Fluconazol y otras modalidades terapéuticas.

Con el Fluconazol la experiencia es más limitada, pero la tasa de respuesta es inferior a la del Itraconazol en dosis de 200 a 800 mg/día para las distintas formas de esporotricosis. Las formas linfocutáneas fueron las de mejor respuesta (82% de los casos).

Otro agente azol es el Saperconazol que en los estudios in vitro y en los estudios iniciales en humanos demostró excelentes resultados, pero provocó tumores en roedores y ello evitó proseguir estudios clínicos(31).

OTROS AGENTES:

La Terbinafina, un compuesto allelaminado, es usado en Europa para la onicomycosis. Hull (31) en un pequeño número de pacientes con esporotricosis linfocutánea observó un excelente respuesta. Pero aún faltan estudios más extensos y con otras formas clínicas para definir su rol en esta enfermedad.

REGIMENES TERAPEUTICOS PARA LA ESPOROTRICOSIS

En base a lo anteriormente expuesto y por la experiencia hasta la actualidad se podría establecer un régimen de elección y otro alternativo para las principales formas clínicas de la esporotricosis. La siguiente tabla resume estas posibilidades

Forma Clínica	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
LINFOCUTÁNEA	Itraconazol (100-200 mg/día) Por 3 a 6 meses	Solución saturada de ioduro de potasio. 3 a 6 meses, Hipertemia
OSTEOARTICULAR	Itraconazol (200mg cada/12 hs) por 1 a 2 años	Anf B.: 1 a 2 gr
PULMONAR	Itraconazol (200 mg cada/ 12hs por 1 a 2 años	Anf B.: 1 a 2 gr. Cirugía
DISEMINADA	Itraconazol (200 mg cada/ 12hs por 1 a 2 años	Anf B.: 1 a 2 gr
MENINGEA	Anfotericina B: 1 a 2 gr.	Itraconazol: ?

En la forma Linfocutánea: el Itraconazol debe ser tomado 1 vez al día con las comidas (aumenta su absorción). Debe evitarse la asociación: antiácidos bloqueantes H₂, y omeprazol ya que disminuyen su absorción. Las lesiones suelen empezar a mejorar al mes del inicio del tratamiento, y se debe continuar el mismo hasta varios meses después de la resolución clínica.

En la forma osteoarticular: el Itraconazol debe ser dado 200 mg c/12hs con las comidas, por 1 a 2 años pues tratamientos más cortos, presentaron frecuentes recaídas. Las otras drogas son menos efectivas, y la Anfotericina B solo se justifica si hay asociada enfermedad diseminada. En una pequeña serie se demostró (20) que la Anfotericina intrarticular ha tenido buena respuesta clínica y la termoterapia pudo colaborar con el tratamiento farmacológico (45).

En la forma pulmonar: Si el paciente se halla críticamente enfermo, debería recibir terapia de inducción con Anfotericina B y al mejorar su estado clínico se puede cambiar a Itraconazol. Se debe realizar un estrecho control del tratamiento a través de repetidos cultivos de expectoración y radiografías de tórax. La cirugía juega un rol coadyuvante para la terapéutica farmacológica, siempre que no exista contraindicación por los estudios funcionales respiratorios en pacientes con EPOC.

En la enfermedad diseminada Si el paciente se halla agudamente enfermo debería recibir Anfotericina B, pero si el cuadro es subagudo o crónico puede recibir Itraconazol inicialmente, aunque la experiencia con los azoles es aún limitada en esta rara forma clínica.

En pacientes con SIDA y forma diseminada y o meningitis el resultado del tratamiento con Anfotericina B y drogas azoles fue muy incierto, aunque aún el número de casos es pequeño. De ser favorable el resultado, se plantea que habría que continuar indefinidamente con itraconazol pues el riesgo de las recaídas es muy alto.

Embarazo: Esta situación, así como la intolerancia a drogas, da lugar a la terapéutica de hipertermia local en la forma cutánea y linfocutánea, que debe cumplirse diariamente y por varios meses.

PREVENCIÓN

Se debe evitar toda producción de heridas cutáneas que se contaminen con productos vegetales (eventuales portadores del *S. schenckii*). En nuestro país, el evitar heridas durante la cacería de mulitas, disminuirá la frecuencia de la esporotricosis, a esto contribuirá la reciente disposición oficial que prohíbe la cacería de estos animales como protección de la fauna.

CASOS CLINICOS

Caso 1

J.C. 30 años Sexo Masculino. Domiciliado en la ciudad de San Carlos, Depto. de Maldonado

Paciente que consulta por lesión pápulo-eritematosa en antebrazo derecho en el lugar donde sufrió tres semanas antes un traumatismo durante una cacería de "mulitas", en las sierras del Departamento de Maldonado, en el mes de abril de 1998. Dicha lesión fue aumentando de tamaño en las semanas siguientes a la vez que observó la aparición de nódulos palpables en la cara interna del mismo brazo. Por esto decidió consultar.

Por las características clínicas y epidemiológicas del caso, se planteó una esporotricosis linfocutánea y se inició tratamiento con termoterapia local (pañños húmedos calientes) e Itraconazol 200 mg/ día. Al mes ya se evidenció franco retroceso en los nódulos y la lesión inicial de inoculación. Se prosiguió igual tratamiento por cuatro meses (un mes más después que las lesiones prácticamente habían desaparecido). Hasta la fecha no tuvo recaída. Se trata de un caso típico de esporotricosis linfocutánea de miembro superior que remitió con tratamiento farmacológico y termoterapia.

Caso 2

M.R. 17 años, Sexo Masculino Domiciliado en Maldonado.

Consulta en junio de 1998 por lesión ulcerovegetante en dorso del dedo anular de mano derecha. Con 4 a 5 semanas de evolución. Dicha lesión evolucionó a partir de una herida sufrida en dicho dedo al intentar sacar una "mulita" de su cueva durante una cacería. Recibió tratamiento con itraconazol 200mg/ día y termoterapia. Obtuvo mejoría pero al mes de iniciado el tratamiento lo abandonó. Meses después consulta por empeoramiento de la lesión. No presentaba nódulos subcutáneos vecinos. Se planteó una esporotricosis cutánea. Se reinició itraconazol (200 mg/ día) por 4 meses y termoterapia local. La lesión curó, sin recaída hasta la fecha. También este caso muestra una típica esporotricosis cutánea.

REFERENCIAS

1. Alborno, Col. 1984 Application of immunoprecipitation techniques to the diagnosis of cutaneous and extracutaneous forms of sporotrichosis. *Mycopathologia*, 85: 177-183.
2. Auld, J.C. y Col. 1979. Sporotrichosis in Queensland: a review of 137 cases at the Royal Brisbane Hospital. *Aust. J. Dermatol.*, 20: 14-22
3. Bayer AS, Scott y col. Sporotrichal arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1979, 9:66-74.
4. Beurmann y Col. 1903 Abscés sous-cutanés multiples d'origine mycosique. *Ann. Dermatol. Syphilligr.* IV, 4: 678-685.
5. Beurmann, L. De, and H. Gougerot. 1912, *Les sporotrichoses*. París, Felix Alcan.
6. Blumer, S. O., L. Kaufman, et al. 1973. Comparative evaluation of five serological methods for diagnosis of sporotrichosis. *Appl. Microbiol.*, 26:4-8.
7. Boggs, T.R. and Fried. 1925 Sporothrix infection of large intestine and fingernails. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 37: 164-169.
8. Bolao F, y col. Itraconazole in an AIDS patient with sporotrichosis. *Eur J. Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 609-12.
9. Carmichael, J.W. 1962. *Chryso sporium* and some other aleurosporidic hyphomycetes. *Can J. Bot.*, 40:1137-1173
10. Conti-Díaz y Mackinnon. 1961 *An. Fac. Med: Montevideo*; 46, 280-282.
11. Conti-Díaz y col. 1969. Exposure of mice to inhalation of pigmented conidia of *Sporothrix schenckii*. *Mycopathologia*, 38:1-6.
12. Conti Díaz . *Sporotrichosis* . *Rev. Méd. Uruguay* 1987;3: 135-147
13. Conti-Díaz y col. *Mycosis* 1992; 35:153-6.
14. Croust, y col. 1977 Sporotrichosis arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 86: 294-297.
15. Chang, A.C, y col. 1985. Musculoskeletal sporotrichosis. *Skeletal Radiol.*, 12:23-28.
16. Chuang, y col. 1975. Rapid diagnosis of sporotrichosis by immunofluorescent methods. *Chinese J. Microbiol.*, 8:259-261.
17. Davis, D. J. 1921. The identity of American and French sporotrichosis. *U. Wis: Studies Sci.*, 2: 104-130.
18. Dismukes WE, y col. *Ann Intern Med.* 1983; 98:13-20.
19. Donabedian H. y col. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 18:111-5.
20. Downs NJ y col. *Arch Intern Med* 1989; 149:954-5.
21. Du Toit, C. J. 1942. Sporotrichosis on the Witwatersrand. *Proc. Mine Med. Offrs. Assoc.*, 22: 111-127.
22. Findley, G. H. 1970. The epidemiology of sporotrichosis in the Transvaal. *Sabouraudia*, 7: 231-236.
23. Findley, G. H. Y col. 1984. Studies on sporotrichosis. Pathogenicity and morphogenesis in the Transvaal strains of *Sporothrix schenckii*. *Mycopathologia*, 87: 85-93.
24. González-Ochoa, A. 1965. Contribuciones recientes al conocimiento de la esporotricosis. *Gac. Med. Mex.*, 95: 463-474.
25. Hektoen, L, y col. 1900. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*. *J. Exp. Med.*, 5: 77-79
26. Hiruma M, y col. *Mykosen* 1987; 30:315-21

27. Hiruma M. Y col. Hyperthermic treatment of sporotrichosis:... *Mycoses* 1992; 35:293-9.
28. Hosburgh CR Jr, y col. *J. Infect. dis.* 1983; 147: 1064-9.
29. Jung JY, y col. Role of surgery in the management of pulmonary sporotrichosis. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:234-9
30. Kaplan, y col. 1961. Fluorescent antibody staining of *Sporotrichum schenckii* in cultures and clinical material. *J. Invest. Dermatol.*, 35 : 151-159.
31. Kauffman Carol . Old and new therapies for Sporotrichosis. *Clinical Infectious Diseases*.1995; 21:981-5.
32. Keiser P, y col. Sporotrichosis in VIH. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 13:1027-8.
33. Khan, y col. 1983. Sporotrichosis arthritis. *S. Af. Med. J.*, 64 : 1099- 1101
34. Lurie, H. L. 1963. Histopathology of sporotrichosis. *Arch. Pathol.*, 75: 121-137.
35. Lutz, A., and Splendore 1907 *Bakteriol.*, 1, 45: 631-:46(1908): 21 and 97.
36. Lynch, Peter y col. Systemic Sporotrichosis. *Annals of Internal Medicine* 73: 23-30, 1970.
37. Mackinnon, 1949. *Mycopathología (Den Haag)*; 4, 367-374.
38. Mackinnon ,Conti-Díaz y col. 1960 *A. Fac. Med. Montevideo*; 45, 310-318.
39. Mackinnon Sabouradia. 1972; 10:266-273
40. Mackinnon, Conti-Díaz 1962 *Sabouradia*; 2, 31-34.
41. Mackinnon, JE; Conti Díaz, IA: The effect of temperature of sporotricosis. *Sabouradia*, 1962;2: 56-59.
42. Mackinnon, J. Conti- Díaz y col. 1969. Isolation of S.S. from nature. *Sabouradia*, 7:38-45.
43. Mariat, F. 1968. The epidemiology of sporotrichosis. London, A. Churchill, pp. 144-159.
44. Matthay, y col. 1980 *Med. Clin. North Am.*, 64: 529-551.
45. Molstud, B., y col 1978. Multiarticular sporotrichosis. *J. Am. Med. Assoc.*, 240: 556-557.
46. Morgan, y col. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2: 151-155.
47. Morrissey, y col 1983. Pleural sporotrichosis. *Chest*, 84:507.
48. Pappas PG, Kauffman y col. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1992.
49. Penn CC y col. S.S. meningitis in a patient with AIDS . *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15:741-3.
50. Pluss JL, Pulmonary sporotrichosis *Medicine (Baltimore)* 1986;65: 143-53.
51. Restrepo A y col. *Arch Dermatol* 1986; 122 :413-7.
52. Rex JH, y col. *J. Med. Vet. Mycol* 1990; 28:185-9.
53. Rippon, ycol 1979. *Clin. Microbiol. Newsletter*, Vol. 1, N 15, pp. 5-6.
54. Rippon JW Philadelphia: W.B. Saunders, 1988:325-52.
55. Rippon, J:W. *Medical Mycology: The pathogenic actinomycetes.* 3 ra ed..Philadelphia 1990 351-380.
56. Schenck, R. B. 1898. *Johns Hopkins Hosp.*, 9:286-290.
57. Severo, Luis Carlos y col. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 41 (1): 59-62, January- February, 1999
58. Sharkey-Mathis y col. *Am J. Med.* 1993; 95:279-85.
59. Silva, y col. 1964. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 66: 573-579.
60. Thomas CC, y col. *JAMA* 1951; 147: 1342-3.
61. Zvetina, J 1978 *Mycopathologia*, 64:53-57