
ESPOROTRICOSIS DISEMINADA, CON COMPROMISO CUTÁNEO Y VISCERAL

Alicia Arechavala, ¹ Tomas Orduna, ¹ Elena Maiolo, ¹ Maria Teresa Mujica, ²
Marisa Fernandez ¹ y Ricardo Negroni ¹.

RESUMEN

Se presenta un caso de esporotricosis cutánea diseminada, con compromiso visceral, en un hombre de 38 años, sin antecedentes de alteraciones previas de la inmunidad. Las lesiones cutáneas fueron nódulos y gomas que evolucionaron a úlceras y se acompañaron de adelgazamiento, fiebre, anemia, edemas, hepatosplenomegalia, adenomegalias múltiples, infiltrados pulmonares excavados, hipoalbuminemia, hematuria y albuminuria. El diagnóstico fue confirmado por el aislamiento de *Sporothrix schenckii* de la secreción de los gomas y la detección de anticuerpos específicos en las pruebas de inmunodifusión en el gel de agar y contra inmunolectroforesis con inmunodifusión secundaria en agarosa frente a una esporotriquina metabólica. La cepa aislada fue identificada como *Sporothrix schenckii sensu stricto*. Fue tratado con anfotericina B desoxicolato, anfotericina B en dispersión coloidal e itraconazol por vía oral con buena respuesta clínica.

PALABRAS CLAVE: Esporotricosis diseminada. *Sporothrix schenckii*. Gomas cutáneas.

INTRODUCCIÓN

La esporotricosis es una infección del hombre y los animales producida por hongos dimorfos del género *Sporothrix*. Actualmente se considera que *Sporothrix schenckii* es un complejo integrado por *S. schenckii sensu stricto*, *S. schenckii* var. *luriei*, *S. brasiliensis*, *S. globosa* y *S. mexicana* (13, 14, 15). Como saprobios, estos microorganismos viven en el ambiente, sobre restos vegetales, en plantas, en la tierra y en lagos de agua dulce (2, 3, 4, 11). La infección del hombre

1 Unidad Micología * y Unidad 9**, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz. Uspallata 2272. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

2 Centro de Micología del Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección para contacto: Dr. Ricardo Negroni: Email: ricnegroni@hotmail.com

Recibido para publicación en: 28/12/2010. Aceptado en: 13/01/2011.

y los animales se hace a través de traumatismos cutáneos o, menos frecuentemente, por inhalación de esporas.

La distribución geográfica de esta micosis es amplia, pero predomina en lugares de clima tropical o subtropical, tanto húmedo como semi-árido (2, 4). La presentación de casos clínicos es habitualmente esporádica, pero se han observado epidemias con miles de infectados (10, 11, 19). Si bien varias especies de animales pueden presentar esporotricosis, el gato doméstico y los armadillos de nueve cintas juegan un papel muy importante en la producción de esporotricosis humana (2, 10, 11, 19). También se han observado casos por mordedura de rata o picadura de hormiga (16).

Las formas clínicas de esporotricosis observadas con mayor frecuencia son la linfagítico-nodular y la fija, que habitualmente afectan a huéspedes sin alteraciones de la inmunidad; por el contrario las formas cutáneas diseminadas, con o sin compromiso visceral, las osteoarticulares, las pulmonares y las sinusales, son poco frecuentes y los pacientes suelen tener alteraciones de la inmunidad adaptativa mediada por células, tales como infección por VIH, linfomas, cirrosis hepática, etilismo, etc. (8,10, 11, 18, 20).

El propósito de esta presentación es dar a conocer un caso de esporotricosis cutánea diseminada, con compromiso visceral, en un hombre joven, sin alteraciones de la inmunidad documentadas.

CASO CLÍNICO

Paciente A.N., de sexo masculino, 38 años de edad, procedente de Paso de los Libres, Provincia de Corrientes, en el nordeste de Argentina, región de clima subtropical húmedo. Trabajaba en la marina mercante, navegaba por los ríos Uruguay, Paraná y de la Plata, efectuaba tareas de limpieza en los buques y solía limpiar pescado, mariscos y bivalvos. No refirió antecedentes patológicos previos, excepto una larva migrans cutánea 4 años antes. La enfermedad que motivó la consulta al Hospital Muñiz había comenzado 9 meses antes con mialgias, febrícula, astenia, anorexia, pérdida de peso y la aparición de lesiones nodulares en el glúteo izquierdo.

Fue estudiado en la ciudad de Corrientes donde fue tratado inicialmente con vancomicina e imipenem, sin experimentar mejoría. Se le practicó una biopsia cutánea y pruebas serológicas. La biopsia cutánea mostró un proceso granulomatoso con áreas de supuración, no se observaron hongos ni bacilos ácido-alcohol resistentes. La reacción de VDRL fue reactiva 1 dil y la FTA-ABS (inmunofluorescencia) fue reactiva; la serología para VIH $\frac{1}{2}$ fue no reactiva. Los cultivos del material obtenido por punción de uno de los nódulos, sembrado en medios de agar-glucosado de Sabouraud presentó el desarrollo de *Sporothrix schenckii*.

Durante su internación en Corrientes el paciente experimentó un notable empeoramiento de su micosis, perdió peso, aparecieron edemas de los miembros inferiores, anemia y nuevos nódulos cutáneos, en diversas partes del cuerpo, que

evolucionaron hacia gomas y se ulceraron. Recibió tratamientos con anfotericina B-desoxicolato por vía intravenosa e itraconazol por vía oral, a razón de 400 mg/día, sólo experimentó una ligera mejoría. Como su cuadro clínico continuaba siendo grave fue derivado al Hospital Muñiz para su mejor estudio y tratamiento.

Examen físico

Paciente lúcido, en decúbito activo indiferente, muy adelgazado, con palidez de piel y mucosas, edemas en los miembros inferiores y en la región lumbo-sacra. Impresionaba como gravemente enfermo. Frecuencia respiratoria 19 por minuto, frecuencia cardíaca 100 por minuto, tensión arterial 140/90 mm Hg, temperatura axilar 38,1 °C. Acusaba cefalea persistente.

Se observaron numerosas lesiones nodulares en la piel, distribuidas por todas las regiones del cuerpo, algunas eran de consistencia firme, adheridas a la piel que presentaba color rojo-violáceo, otras estaban ulceradas, con un fondo granulomatoso, rojizo, con abundante secreción purulenta y costras melicéricas, todas eran dolorosas espontáneamente y a la palpación (Figuras 1 a 3).



Figuras 1, 2 y 3. Úlceras cutáneas, secundarias al reblandecimiento de gomas, cubiertas por costras hemo-purulentas.

Presentaba adenopatías submaxilares, axilares e inguinales, duras, dolorosas a la palpación y adheridas a los planos superficiales y profundos y de diámetros variables entre 2 cm y 4 cm. Se constató hepatomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal, con borde romo y consistencia firme y discreta esplenomegalia.

Estudios por imágenes

Radiografía de tórax: presentó un infiltrado heterogéneo, difuso, en la base del pulmón derecho.

Tomografías computarizadas:

- Tórax: mostró infiltrado del lóbulo inferior del pulmón derecho, con una imagen cavitaria de 10 mm de diámetro, engrosamiento pleural vecino, con adherencias pleuro-diafragmáticas y adenopatías mediastinales de 2 cm de diámetro.

- Abdomen: hepatomegalia homogénea, esplenomegalia homogénea de 140 mm y adenopatías retroperitoneales.

- Encéfalo: ligera atrofia cerebral.

Ecocardiografía: presentó hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Ecografía de partes blandas: se observaron numerosos nódulos hipoeoicos, en los cuatro miembros, tórax y abdomen, con compromiso muscular.

Exámenes complementarios de laboratorio

Eritrosedimentación 125 mm en la 1° hora, hematocrito 23,8%, hemoglobina 7,9 g/dL, leucocitos 25.300/ μ L, neutrófilos 70,1%, eosinófilos 8,6%, basófilos 0%, linfocitos 16,1% y monocitos 5,2%, plaquetas 641.000/ μ L, glucemia 87 mg/dL, uremia 30 mg/dL, creatininemia 0,90 mg/dL, colesterolemia 186 mg/dL, bilirrubina total 0,94 mg/dL, bilirrubina directa 0,30 mg/dL, TGO 11 U/mL, TGP 13 U/mL, fosfatasa alcalina 376 U/mL, tiempo de protrombina 63 %, KPTT 39,5 segundos, VDRL no reactiva, serología para VIH $\frac{1}{2}$ no reactiva, albúmina sérica 1,6 g/dL, globulinas 3,3 g/dL, IgG 2889 mg/dL, IgM 123 mg/dL, IgE 91,3 mg/dL, se comprobó hipergammaglobulinemia policlonal con hipoalbuminemia. Auto-anticuerpos: anti-ADN: negativo y FAN: negativo.

Examen de orina: albuminuria, piuria y hematuria, con pH 6,5.

Recuento de subpoblaciones linfocitarias: células CD₄⁺ 1035/ μ L (27,3%); células CD₈⁺: 2097/ μ L (55,1%).

Estudio de LCR: no mostró alteraciones fisico-químicas ni citológicas y los cultivos para micobacterias y hongos no acusaron desarrollo.

Examen parasitológico de materia fecal: no se observaron parásitos.

Estudios microbiológicos e histopatológicos

Estudio micológico: se obtuvo material de aspecto gomoso por punción-aspiración de varios nódulos cutáneos. El examen microscópico directo no acusó

la presencia de hongos ni de bacilos ácido-alcohol resistentes; los cultivos en medios de agar-miel de Sabouraud, lactrimel de Borelli y agar infusión de cerebro y corazón, incubados a 28 °C y 37 °C, presentaron el desarrollo de las formas micelial y levaduriforme de *Sporothrix schenckii* (Figura 4).

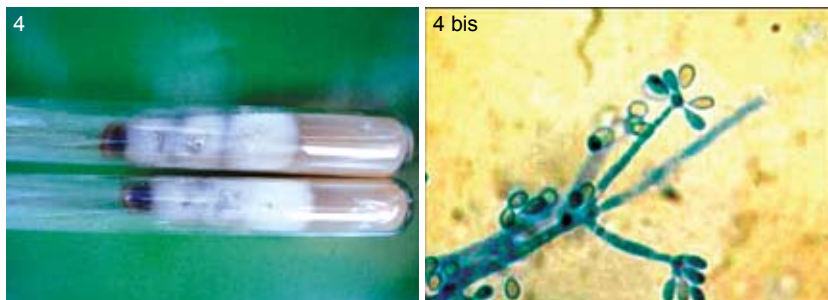


Figura 4 y 4 bis. Aspectos macroscópico y microscópico de la cepa aislada. Obsérvese la formación de esporas simpodiales en el extremo distal del esporóforo simple, característico de la fase micelial de *Sporothrix* spp.

Los hemocultivos para hongos por el método de lisis-centrifugación (17) y los mielocultivos dieron resultados negativos.

Los cultivos para bacterias comunes y micobacterias no presentaron desarrollo.

Estudios serológicos para micosis

Prueba de inmunodifusión con esporotriquina de la forma micelial (6) fue positiva hasta la dilución 1/32 (máxima empleada) (Figura 5) y la contraelectroforesis con inmunodifusión secundaria con el mismo antígeno presentó 3 bandas anódicas y 2 catódicas.

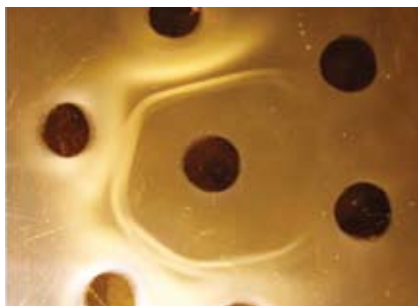


Figura 5. Inmunodifusión en gel de agar, cuantitativa frente a esporotriquina, con reacciones positivas desde el suero sin diluir hasta la dilución 1/32.

La intradermorreacción con esporotriquina de la forma micelial diluida 1/100, fue positiva con 10 mm de infiltrado y flictena.

Las reacciones de inmunodifusión en gel de agar con histoplasmina y paracoccidioidina presentaron resultados negativos.

El estudio histopatológico presentó una reacción inflamatoria con granulomas epitelioides flojos, con células gigantes y extensas áreas de supuración. Las tinciones especiales de P.A.S., metenamina de plata de Gomori-Grocott y para bacilos ácido-alcohol resistentes no permitieron observar ningún microorganismo.

Identificación molecular

El ADN genómico de la cepa aislada se extrajo con la metodología descrita por Yamakami y col. (24) con pequeñas modificaciones. Brevemente: el aislamiento de *Sporothrix* se cultivó en caldo YPD (1% extracto de levadura, 2% peptona y 2% dextrosa) a 28 °C. durante 96 h. La masa micelial se separó por centrifugación a 3.000 r.p.m. por 10 min y se lavó con sorbitol 1 M. La ruptura de la pared del hongo se realizó con nitrógeno líquido y la lisis de la célula fúngica se efectuó con proteinasa K (200 U/mL) y *buffer* de lisis (50 mM Tris HCl (pH 7,2), 2 mM EDTA, 3% dodecil sulfato de sodio y 1% mercaptoetanol). El ADN se extrajo con cloroformo-alcohol isoamílico, se precipitó con etanol y se disolvió posteriormente en *buffer* TE (10mM Tris HCl y 1 mM EDTA). La calidad y cantidad de ADN se estimó mediante lectura espectrofotométrica (SmartSpec™ 3000 Spectrophotometer. BIO-RAD) a 260 y 280 nm y electroforesis en gel de agarosa.

Una porción del gen de calmodulina (*CAL*) se amplificó mediante la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) con los siguientes cebadores CL1 (5'-GA(GA)T(AT)CAAGGAGGCCTTCTC-'3) y CL2A (5'-TTTTTGCATCATGAGTTGGAC-'3) (18). La PCR se realizó con: 1x *buffer* PCR, 3mM Mg₂Cl, 0,2 mM de cada dNTP y 0,4 mM de cada cebador (volumen final: 50 µL), 1,25 U de Taq ADN polimerasa (Invitrogen Buenos Aires, Argentina) y 12 ng ADN fúngico. Las condiciones de la PCR fueron 4 min a 94 °C seguido por 35 ciclos de 30 s a 95 °C, 1 min a 60 °C y 1 min a 72 °C y una extensión de 7 min a 72 °C. El producto de PCR se purificó con el equipo QIAquick (Qiagen AG, Basel, Suiza) y se secuenció en ambas direcciones con un ABI Prism 3100/3100-Avant Genetic Analyser (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.).

La secuencia de nucleótidos para el gen *CAL* del aislamiento de nuestro paciente se alineó con las secuencias depositadas en el GenBank pertenecientes a *Sporothrix schenckii* (números de acceso: AM399014, AM399012, AM117447, AM117445, AM117442, AM117444, AM490339, AM117431, AM117433 y AM117436), *Sporothrix brasiliensis* (números de accesos: AM116880, AM116889, AM116892, AM116875, AM116897, AM116877, AM116885, AM116886, AM116898), *Sporothrix albicans* (números de acceso: AM398382, AM398396), *Sporothrix mexicana* (números de accesos: AM398393 y AM398392), *Sporothrix globosa* (números de acceso: AM490358, AM116905, AM116902, AM116903,

AM116901, AM116907, AM490350, AM490351 y AM490359) y *Sporothrix schenckii* var. *luriei* (número de acceso: AM747302) con el programa CLUSTAL W. El análisis filogenético se realizó con el método Neighbor-joining (NJ) y el árbol filogenético se obtuvo con 100 replicas con el programa MEGA.

Resultados: Con los cebadores utilizados amplificamos y secuenciamos en nuestro aislamiento 667 bp correspondiente al gen *CAL*. El análisis filogenético se observa en la Figura 6 y muestra un alineamiento de nuestra cepa en estudio con los aislamientos correspondientes a *S. schenckii* y separada de otras especies consideradas agentes causales de esporotricosis como como *S. globosa*, *S. brasiliensis*, *S. mexicana* y *S. schenckii* var. *luriei* (14).

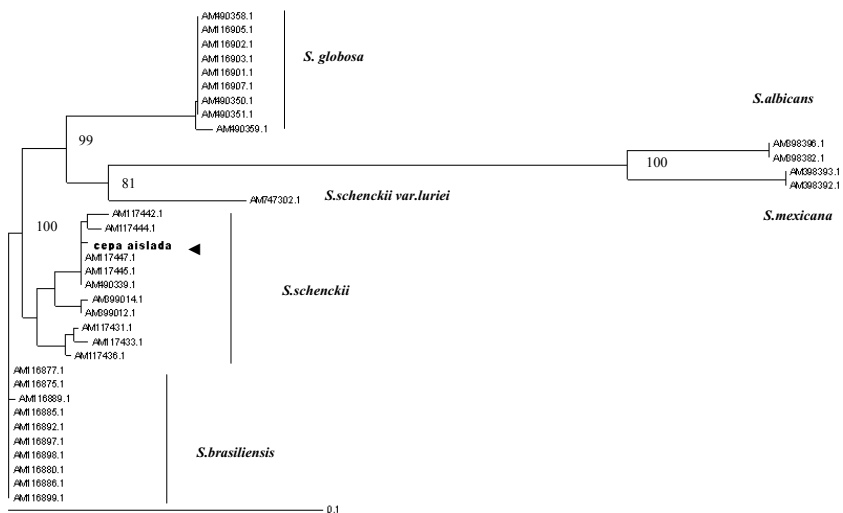


Figura 6. Árbol filogenético del hongo *Sporothrix* inferido a partir del análisis Neighbour-Joining (NJ) de la secuencia parcial del gen de camodulina. La marca ◀ señala la secuencia del nucleótido de la cepa correspondiente al paciente. Los números de los nodos corresponden al valor de *bootstrapp*. Estos valores se generaron a partir de 100 réplicas y al longitud de la barra horizontal representa la distancia genética.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Inicialmente fue tratado con anfotericina B desoxicolato, por vía intravenosa, en dosis crecientes de 0,25 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, cuando había recibido 550 mg en total el tratamiento fue suspendido por presentar aumento de los niveles de urea y creatinina en sangre, hipopotasemia y empeoramiento de la anemia.

A continuación recibió anfotericina B en dispersión coloidal, a razón de 2 mg/kg/día, durante 6 semanas. Con este tratamiento experimentó una importante mejoría de las lesiones cutáneas y de su estado general.

Este cambio en su evolución permitió la indicación de un tratamiento oral con itraconazol en cápsulas, a la dosis diaria de 400 mg, suministrados en dos dosis después del almuerzo y de la cena, durante un año. Al cabo de este lapso cicatrizaron todas las lesiones cutáneas, desapareció el infiltrado pulmonar, se redujeron las adenopatías, disminuyeron los edemas y aumentó la concentración de albúmina sérica. Su estado general era excelente y había aumentado 15 kg de peso (Figuras 7 y 8).



Figuras 7 y 8. Aspecto de las lesiones cutáneas cicatrizadas al final del tratamiento.

Los estudios de laboratorio mostraron las siguientes modificaciones: la velocidad de la eritrosedimentación descendió a 20 mm, el hematocrito y la hemoglobina subieron a 45,2 % y 15,1 g/dL respectivamente, el recuento de leucocitos fue de 7.700/ μ L con la siguiente fórmula: neutrófilos 53,4%, linfocitos 36,4%, monocitos 6,8%, eosinófilos 3,3% y basófilos 0,1%, la albúmina sérica subió a 4,4 g/dL y la albuminuria de 24 horas descendió a sólo 184 mg para una diuresis total de 2.200 mL. El recuento de subpoblaciones linfocitarias presentó el siguiente resultado: células CD₄+ 609/ μ L (35%) y células CD₈+ 870/ μ L (50%). Las pruebas serológicas con esporotriquina metabólica dieron resultados positivos, con títulos en descenso, inmunodifusión en gel de agar positiva $\frac{1}{4}$ y contraelectroforesis con inmunodifusión secundaria 2 bandas anódicas y 2 bandas catódicas.

DISCUSIÓN

Como señalamos en la introducción la esporotricosis diseminada es una afección de presentación poco común, con compromiso cutáneo, visceral, pulmonar, osteoarticular, ocular, hepatosplénico, del SNC, etc. Los pacientes son habitualmente huéspedes inmunocomprometidos debido a infección avanzada por VIH, trasplantes de órganos sólidos con rechazo crónico, cirrosis hepática, alcoholismo, tratamientos prolongados con inmunosupresores, antagonistas de citoquinas, tratamientos antiblásticos, etc. La causa más frecuente es la infección por el VIH que ha dado origen a numerosos casos en los últimos 20 años (1, 5, 8, 18, 19, 21, 22, 23), a veces es la primera enfermedad asociada al sida. Se han descrito casos en que las lesiones cutáneas empeoraron como consecuencia de la aparición de un síndrome de reconstitución inmune-inflamatoria debido a empleo temprano de antirretrovirales (7). En estos pacientes la esporotricosis se comporta como una micosis oportunista con lesiones múltiples, elevada cantidad de hongos en los tejidos, grave compromiso del estado general y mal pronóstico, incluyendo casos de evolución fatal (1, 5, 21, 22, 23).

El diagnóstico de esta micosis suele verse dificultado por lo inespecífico de sus manifestaciones clínicas, ya que debe hacerse el diagnóstico diferencial con infecciones bacterianas graves, sífilis terciaria, tuberculosis y otras micosis. Fuera de las enfermedades infecciosas ha sido confundida con psoriasis artropática y sarcoidosis (1, 2, 3, 10, 16). Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en los pacientes inmunocompetentes, los estudios histopatológicos suelen demostrar la presencia de elementos levaduriformes de *S. schenckii* en los tejidos. En los casos asociados al sida ha sido posible obtener hemocultivos positivos en la mayor parte de los casos en que se intentó este procedimiento de diagnóstico (1, 20, 21, 22, 23).

Se considera que la puerta de entrada más probable de la esporotricosis diseminada con compromiso visceral es la inhalatoria. En este enfermo la presencia de un infiltrado heterogéneo en el lóbulo inferior del pulmón derecho, acompañado de adenopatías mediastinales y la mejoría radiológica de estas lesiones observada después del tratamiento antifúngico, hace sospechar en esta puerta de entrada.

El paciente que presentamos ofrece varias peculiaridades, no tenía antecedentes claros de alteraciones de la inmunidad, la cantidad de hongos en los tejidos fue relativamente baja, como la demuestra el hecho que en los exámenes microscópicos de los estudios micológicos e histopatológicos no fue posible observar la presencia de hongos, los hemocultivos y mielocultivos fueron negativos, las pruebas serológicas fueron positivas, al igual que la intradermoreacción específica y la respuesta al tratamiento fue buena aunque lenta. Esto diferencia claramente la situación de este enfermo de la que presentan los pacientes con inmunocompromiso documentado (1, 11). Sin embargo, este caso fue grave con lesiones en la piel, los ganglios linfáticos de diversos territorios, los músculos esqueléticos, el pulmón

derecho y probablemente el hígado, el bazo y las vías urinarias. Respecto a esta última posibilidad, lamentamos no haber efectuado urocultivos en búsqueda de hongos, dado que la presencia de una piuria con pH ácido debe hacer sospechar sistemáticamente en tuberculosis o micosis sistémicas. Se ha comprobado que en casos graves de esporotricosis diseminada puede haber lesiones tanto en el sistema urinario como en los genitales internos masculinos, incluyendo epidídimo, próstata y testículos (21). La literatura informa sobre muy pocos casos similares a los de este paciente en los cuales no fue posible documentar causas de déficit de la inmunidad y cuyo comportamiento histopatológico, micológico, serológico y la evolución terapéutica fue parecido (12).

Las formas pulmonares de esporotricosis presentan una evolución crónica, con características clínicas y radiológicas idénticas a la tuberculosis pulmonar, se la suele observar en el centro-este de los EE.UU. y afecta particularmente a pacientes alcoholistas y diabéticos (8, 10, 11, 19, 20).

Se han observado formas cutáneas diseminadas sin compromiso visceral que se presentan en personas con la inmunidad indemne (2, 3, 16).

Los estudios filogenéticos del aislamiento que provocó esta infección demostraron que pertenece a *S. schenckii sensu stricto*, que es la más frecuentemente aislada en la República Argentina.

El tratamiento secuenciado con anfotericina B por vía intravenosa, incluyendo el uso de anfotericina B en dispersión coloidal, seguido de itraconazol por vía oral, es el más frecuentemente indicado en las formas graves de esporotricosis (9). En ellas no se considera suficiente ni el yoduro de potasio, ni la termoterapia, tampoco hay experiencia con el empleo de la terbinafina, que ha sido utilizada con éxito en algunos casos de esporotricosis cutánea.

ABSTRACT

Disseminated sporotrichosis, with cutaneous and visceral involvement

A case of cutaneous disseminated sporotrichosis with visceral involvement is presented. The patient was a 38 year old man, without previous immunological alterations. He presented several skin nodules and gummata which evolved to skin ulcers. He also exhibited fever, weight loss, anemia, edema, hepatosplenomegaly, and multiple adenomegalies, excavated infiltrates in the right lung, hypoalbuminemia, albuminuria and hematuria. *Sporothrix schenckii* was isolated from gummata secretion of several skin lesions and specific antibodies were detected by immunodiffusion in agar gel and counterimmunoelectrophoresis with secondary immunodiffusion in agarose, using a *S. schenckii* metabolic antigen. The isolate was identified as *Sporothrix schenckii sensu stricto*, which is the most frequently isolated in Argentina. The patient was treated with amphotericin B-deoxycholate and

amphotericin B colloidal dispersion intravenously, later he received itraconazole by oral route with good clinical response.

KEY WORDS: Disseminated sporotrichosis. *Sporothrix schenckii*. Skin gummata.

REFERENCIAS

1. Al-Tawfiq JA, Wools KK. Disseminated sporotrichosis and *Sporothrix schenckii* fungemia as initial presentation of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis* 26: 1403-1406, 1998.
2. Arenas R. Esporotricosis. En: Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 3ra. Edición, Interamericana Mc Graw Hill. México, 2008. p. 146-160.
3. Campbell I, Valente Pacheco TM. En: Zaitz C, Campbell I, Marques AS, Souza Framil VA. *Compendio de Micología Médica*. 2º Edição. Guanabara. Koogan. Rio de Janeiro, 2010. p. 339-351.
4. Conti Díaz I. 1.8. Esporotricosis. En: Conti Díaz I. *Micología Médica*. Oficina del Libro FEFMUR. Montevideo, 2009. p.103-108.
5. Curi ALL, Felix S, Azevedo KML, Estrela R, Villar EG, Saraçca G. Retinal granuloma caused by *Sporothrix schenckii*. *Amer J Ophthalmology* 136: 205-206, 2003.
6. Elías Costa MRI, Iovannitti C, Negroni de Bonvehí MB, Negroni R, Robles AM, Lascano González J. Estudio de un antígeno celular de *Sporothrix schenckii* útil para reacciones serológicas. *Rev Argent Micología* 2: 10-17, 1979.
7. Gutierrez-Galhardo MC, Francesesconi de Valle A, Lima Barros B, Schubach AO, de Siquiera Hoagland BR, Monteiro PC, de Lima Barros MB. Disseminated sporotrichosis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Mycoses* 53: 78-80, 2010.
8. Kauffman CA. Sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 29: 231-237, 1999.
9. Kauffman C, Bustamante B, Chapman S, Pappas P. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: Updated by Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 45: 1255-1265, 2007.
10. Lacaz C. da S, Porto E, Costa Martins JE, Heins-Vaccari EM, Takahashi de Melo N. Capítulo 20. Esporotricose e otras micosis gomasas. En: *Tratado de Micología Médica*. Lacaz. SARVIER Editora de livros médicos. São Paulo, 2002. p. 479-497.
11. Lopes Becerra L, Schubach A, Costa RO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *An Acad Bras Ciências* 78: 293-308, 2006.
12. Lin X, Lin X. A case of cutaneous disseminated sporotrichosis. *J Dermatol* 28: 95-99, 2001.
13. Marimon R, Cano J, Sutton D, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa* and *S. mexicana*. Three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol* 45: 3198-3206, 2007.
14. Marimon R, Serena C, Gené J, Cano J, Guarro J. "In vitro" antifungal susceptibilities of five species of *Sporothrix*. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 732-734, 2008.
15. Moncrieff IA, Capilla J, Fernández AM, Fariñas F, Mayayo E. Diferencias de patogenicidad del complejo de especies *Sporothrix* en un modelo animal. *Rev Patología Latinoamer* 48: 82-87, 2010.
16. Negroni Briz R. Capítulo 16. Esporotricosis. En: Torres Rodríguez JM, del Palacio A, Guarro-Artigas J, Negroni Briz R, Pereiro-Miguenz M. *Micología Médica*. Masson S.A. Barcelona, 1993. p. 157-166.
17. Negroni R, Guelfand L. Manual de procedimientos para laboratorios de Micología Médica. *Acta Bioquím Clin Latinoamer Supl I*: 1-57, 1999.
18. O'Donnell K, Nirenberg H, Aoki T, Cigelnik E. A multiple phylogeny of *Gibberella fujikuroi* species complex: detection of additional phylogenetically distinct species. *Mycoscience* 41: 61-78, 2000.

19. Pappas PG. Sporotrichosis. En: Dismukes W, Papas PG, Sobel JD. *Clinical Mycology*. Oxford University Press. Oxford, New York, 2003. p. 346-354.
20. Queiroz-Telles F, Mc Ginnis M, Salkin I, Graybill JR. Subcutaneous Mycoses. *Infect Dis Clin N Am* 17: 59-85, 2003.
21. Silva-Vergara ML, Zago Maneira FR, De Oliveira RM, Barbosa Santos CT, Etchebehere RM, Adad SJ. Multifocal sporotrichosis with meningeal involvement in a patient with AIDS. *Med Mycol* 43: 187-90, 2005.
22. Vilela R, Souza GF, Fernández Cota G, Mendoza L. Cutaneous and meningeal sporotrichosis in a HIV patient. *Rev Iberoam Micol* 24: 161-163, 2007.
23. Ware AJ, Cockerell CJ, Skiest DJ, Kussman H. Disseminated sporotrichosis with extensive cutaneous involvement in a patient with AIDS. *J Amer Acad Dermat* 40 (Suppl. 2): 350-355, 1999.
24. Yamakami Y, Hashimoto A, Tokimatsu I, Nasu M. PCR detection of DNA specific for *Aspergillus species* in serum of patients with invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 34: 2464-2468, 1996.