

Esporotricosis: la micosis subcutánea más frecuente en México

Rimma Zurabian^{a,*}, Francisca Hernández Hernández^b



Resumen

La esporotricosis es una micosis causada por especies del complejo *Sporothrix schenckii*. Basado en estudios epidemiológicos y moleculares. Se reconocen seis especies de *Sporothrix* como causantes de la esporotricosis humana. Algunas especies de este complejo, tienen un potencial zoonótico relevante para la transmisión al humano, y muchas otras son exclusivamente fitopatógenas. Es considerada la micosis subcutánea más frecuente en México. El principal mecanismo de infección es el traumatismo con pérdida de continuidad de la piel seguido por la contaminación con el hongo *Sporothrix* spp. Las principales formas clínicas son la esporotricosis linfangítica, la forma cutánea fija y la forma diseminada. Los procedimientos de laboratorio más útiles para confirmar el diagnóstico, son el cultivo de especímenes como exudado y tejido, así como el estudio histopatológico. La forma parasitaria está representada por levaduras en el tejido o exudados. Los medicamentos más útiles en el tratamiento son el yoduro de potasio y el itraconazol. La prevención es difícil; sin

embargo, el uso de equipo protector durante las actividades laborales puede contribuir a evitar este padecimiento.

Palabras clave: Hongos-patógenos; complejo *Sporothrix schenckii*; esporotricosis.

Sporotrichosis: the most frequent subcutaneous mycosis in Mexico

Abstract

Sporotrichosis is a mycosis caused by fungal species that are part of the *Sporothrix schenckii* complex. Epidemiological and molecular studies have found only six species of the *Sporothrix schenckii* complex that cause infections in humans. Some species of this complex have a relevant zoonotic potential for transmission to humans, and some others only have phytopathogenic properties. It is considered the most frequent form of subcutaneous mycosis in Mexico. The main mechanism of infection a wound with loss of continuity of the skin followed by contamination with the fungus *Sporothrix* spp. The main clinical manifestations are lymphangitic sporotrichosis, fixed skin manifestation and disseminated manifestation. The most useful laboratory procedures to confirm the diagnosis are the cultivation of specimens such as exudate and tissue, as well as the histopathological study. The parasitic manifestation is represented by yeasts in the tissue or exudates. The most useful medications for its treatment are potassium iodide and itraconazole. Prevention is

^aLaboratorio de Microbiología. Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina. UNAM. CDMX, México.

^bUnidad de Micología. Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina. UNAM. CDMX, México.

Autor para correspondencia: Rimma Zurabian.

Correo electrónico: rimma@unam.mx

Recibido: 13-noviembre-18. Aceptado: 10-junio-2019.

difficult; however, the use of protective equipment during work activities can help prevent this condition.

Keywords: Pathogenic fungi; *Sporothrix schenckii* complex; mycosis.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las primeras menciones de la enfermedad infecciosa llamada esporotricosis, se hicieron a principio de siglo XIX. El aislamiento del agente causal de la esporotricosis fue obtenido en 1896 por B.R. Schenck, quien cursaba sus estudios de medicina en el Hospital John Hopkins, en Baltimore, Estados Unidos. En los años posteriores, el hongo recién descrito se consideró como un basidiomiceto del género *Sporotrichum*. Durante la década siguiente, entre Hektoen y Perkins (1900), quienes nombraron por primera vez al hongo *Sporothrix schenckii*, y De Beurmann y Gougerot (1911), surgen controversias acerca de la pertenencia del hongo a los basidiomicetos. Fue hasta 1962 que Carmichael y otros grupos de investigadores demostraron que el hongo no es un basidiomiceto, sino un representante de phylum *Ascomycota*^{1,2}.

En México, Gayón y Aguirre-Pequeño publicaron los primeros casos en 1913, y actualmente en nuestro país, la esporotricosis es considerada como la micosis subcutánea más frecuente. Los estados más afectados son Ciudad de México, Puebla, Jalisco, Michoacán, Estado de México y Guanajuato³⁻⁵.

ECOLOGÍA

Los organismos de género *Sporothrix* forman parte del sistema saprofito natural y son ubicuos en el medio ambiente. Hasta la fecha no se han descrito las formas sexuales de este hongo, por lo que es considerado anamorfo. Los estudios moleculares actuales sugieren que *Sporothrix schenckii* y otros representantes del complejo pueden tener su contraparte sexual entre hongos de la familia *Ophiostomataceae*^{6,7}. En 2018, de Beer y cols. propusieron y demostraron diferencias entre los géneros *Sporothrix* y *Ophiostoma* a través de estudios filogenéticos¹. Hasta el día de hoy, no se conoce el morfotipo sexual de los hongos del complejo *Sporothrix*.

La división taxonómica actual hace referencia a 2 clados: ambiental y clínico o patogénico, basán-

dose en la taxonomía y ecotología^{1,8}. Algunas especies de *Sporothrix* pertenecen al grupo de patógenos primarios de animales, insectos y plantas. Entre estas se encuentran especies *Sporothrix* bien caracterizadas, pero también existen otras crípticas, con un potencial patogénico que requiere de estudios más profundos. Las especies *S. schenckii*, *S. brasiliensis*, *S. globosa* y *S. lurei* y, recientemente, *S. mexicana* y *S. chilensis*, han sido asignados al clado clínicamente relevante^{1,9,10}, y forman parte de complejo *S. schenckii*.

Además de estudios taxonómicos, es importante resaltar que la biología de hongos-patógenos es fuertemente asociada a regiones tropicales específicas.

BIOLOGÍA DE SPOROTHRIX SCHENCKII

Sporothrix schenckii es un hongo dimórfico, lo cual quiere decir que puede manifestarse en 2 formas diferentes dependientes de la fase de vida libre o parasitaria.

En medios de cultivo artificiales o en la naturaleza, a temperaturas alrededor de 25 °C, el hongo se desarrolla en forma micelial, formada por hifas y conidios. Los medios de cultivo microbiológicos permiten imitar la reproducción asexual del hongo. Así, el cultivo de *S. schenckii* en condiciones de laboratorio a 20-25 °C, resulta en colonias filamentosas planas, de aspecto húmedo, blancas, oscuras o mixtas, a veces con una superficie estriada¹¹ (**figura 1**). En el estudio microscópico de esta fase filamentosa, se observan hifas delgadas con un diámetro de 1-2 µm, septadas, con conidios hialinos, redondos, piriformes o triangulares, generados por un mecanismo simpodial, de pared gruesa, dispuestos sobre la hifa conidiógena o surgiendo desde conidióforos simples (**figura 2**). Con el tiempo, los cultivos pueden presentar una coloración oscura, característica que distingue la especie *S. schenckii* de las especies no patógenas² (**figura 3**).

Cuando *S. schenckii* es desarrollado en medios de cultivo enriquecidos y a temperatura entre 35 y 37 °C, la forma micelial se transforma en la forma de levaduras. Los sustratos enriquecidos en nutrientes como la infusión cerebro-corazón (BHI), el agar sangre o altas concentraciones de glucosa, favorecen la transformación a levadura. Las levaduras llegan a

Foto: Dra. Yolanda Romo Lozano



Figura 1. Esporotricosis linfangítica en extremidad superior, constituida por diversos nódulos siguiendo el trayecto de los vasos linfáticos.

Foto: Dr. Luis Javier Méndez Tovar



Figura 2. Esporotricosis cutánea diseminada.

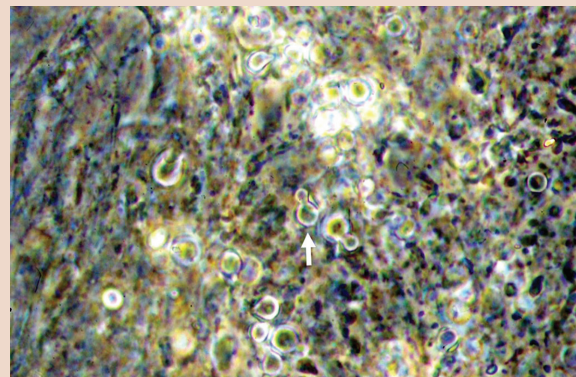


Foto: Dr. Luis Javier Méndez Tovar

Figura 3. Examen microscópico de exudado de lesiones de esporotricosis. Se aprecian numerosas levaduras de *Sporothrix* redondas, algunas de ellas en proceso de gemación.

medir de 2-6 mm y pueden desarrollar gemaciones únicas o múltiples. Los estudios de microscopía electrónica revelan la transición a estado de levadura a partir de la hifa: cercana a un septum, surge una gema en la posición media o terminal de la hifa sin aparente alteración a nivel de citoplasma celular, sin que el conidio origine la levadura¹².

Una vez parasitados los tejidos, el hongo se expresa y parasita los tejidos exclusivamente como levadura (**figura 4**).

FACTORES DE VIRULENCIA

Los factores de virulencia son aquellas moléculas o estructuras morfológicas de los hongos que les permiten permanecer y proliferar dentro del organismo parasitado. Las moléculas de la pared fúngica son las primeras en interactuar con las células del hospedero. La quitina de *Sporothrix* spp. es el componente menor en las 3 formas de vida de hongo: hifa, espora o levadura, mientras que la b-glucanas y ramnomananas son las más abundantes⁹. La pre-

sencia de varios azúcares como manosa, ramnosa y galactosa caracteriza la pared celular de los hongos del complejo *S. schenckii*, y, en especial, la L-ramnosa asociada a péptido, tiene probables propiedades antigénicas¹³. Las glicoproteínas y las rutas biosintéticas de glicosilación proteica de *Sporothrix* están actualmente sujetas de diversos estudios. Las especies más virulentas como *S. brasiliensis* y *S. schenckii*, contienen en su genoma 9 y 10 genes respectivamente, que codifican para quitinasas, cuyo papel en la patogénesis no ha sido aún aclarado⁹.

La melanina y proteínas como adhesinas, así como glicoproteína, también son consideradas como factores de virulencia. La producción de melanina por *Sporothrix* spp. depende de la concentración de glucosa en el medio de cultivo¹⁴ o compuestos fenólicos como 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine (L-DOPA)², y protege al microorganismo de ser fagocitado¹⁵.

Otro factor de virulencia son las integrinas y adhesinas del hongo, que reconocen la matriz extracelular de la epidermis y, en particular, la fibronectina, laminina y colágeno tipo II^{16,17}. Recientemente una glicoproteína de 70 kDa (Gp70) fue reconocida como un nuevo factor importante para la adherencia¹⁸.

El peróxido de ergosterol, enzimas proteolíticas, catalasas, péptidos asociados a ramnomananas, lípidos y la capacidad de formar biopelículas, también son parte de factores de virulencia, pero han sido menos estudiados en comparación con las moléculas anteriormente mencionadas.

RESPUESTA INMUNE

La respuesta inmune hacia *S. schenckii* y *S. brasiliensis* ha sido la más estudiada debido a la mayor frecuencia con que son aisladas estas especies en humanos y otros animales. En la respuesta inmune innata se enfatiza la activación del complemento de ambas vías (clásica y alternativa), y la participación de TLR4 en el reconocimiento de componentes lipídicos considerados como posibles patrones moleculares asociados a patógenos (o PAMP, por sus siglas en inglés) de origen fúngico^{19,20}.

La respuesta inmune celular de tipo Th1 es considerada como principal en el control de la actividad patogénica del microorganismo y manifestaciones clínicas relativamente benignas. La respuesta Th1/

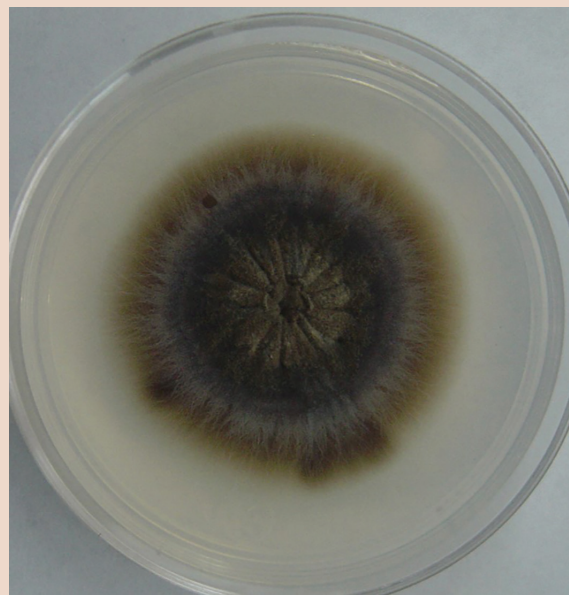


Foto: Autoras del artículo

Figura 4. Cultivo de una variedad pigmentada de *Sporothrix schenckii* en agar papa dextrosa, con colonia de aspecto veloso, plana.

Th17 se relaciona con la actividad de células dendríticas e instalación del inflammasoma, que controla la limitación del patógeno en las infecciones cutáneas y subcutáneas^{21,22}. La exacerbación y curso clínico complicado es atribuido a la respuesta de tipo Th2. Las inmunodeficiencias desarrolladas a causa de infecciones o enfermedades crónicas, pueden causar diseminación distémica de hongo, con una grave afectación de órganos internos y fungemia.

EPIDEMIOLOGÍA

La esporotricosis puede ser adquirida a consecuencia de traumatismo con pérdida de continuidad de la piel asociado a la contaminación con cualquier material orgánico u objeto que contenga al hongo y, eventualmente, por arañazo o contacto con los gatos-portadores²³, la mordedura de artrópodos, armadillos, ardillas, víboras, aves o peces, entre otros⁸. Los casos asociados a la inhalación de conidios de *Sporothrix* spp. y en consecuencia el desarrollo de la enfermedad pulmonar y/o diseminada, también han sido reportados en la literatura médica, pero son poco frecuentes.

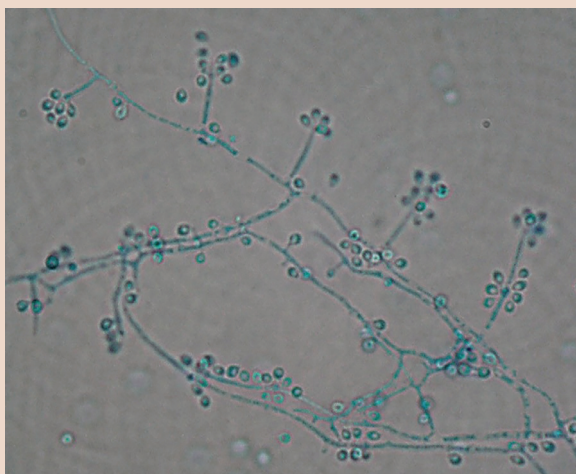


Figura 5. Aspecto microscópico de *Sporothrix schenckii* crecido en agar papa dextrosa, en el que se observan abundantes conidios redondos, hialinos, algunos formando la típica distribución en "flor de durazno" originadas por un mecanismo simpodial (100x).

Las personas ocupacionalmente expuestas (POE), relacionadas con las actividades agronómicas como colectores de heno, los comerciantes de materiales como madera o plantas, jardineros, etc., son las que forman parte relevante y más conocida de la epidemiología de esporotricosis. Aunque el hongo se encuentra en el medio ambiente y puede tener una interacción constante con el humano, la incidencia de infección relacionada con actividades de tipo ocupacional, es baja en las personas inmunocompetentes.

En las 2 últimas décadas la esporotricosis ha sido considerada como una enfermedad zoonótica emergente debido a 1,503 gatos reportados como portadores de *S. schenckii*^{2,24,25}. Otros mamíferos, roedores, perros, armadillos e insectos, han sido diagnosticados como portadores generalmente asintomáticos de *Sporothrix* sp. y han sido considerados en la transmisión zoonótica de patógena a humanos a través de mordedura y/o contacto abrasivo²⁶.

PATOGÉNESIS Y FORMAS CLÍNICAS DE LA ESPOROTRICOSIS

Un factor importante en la evolución clínica de la esporotricosis es el tamaño de inóculo y la profundi-

dad con la cual se depositan los conidios del hongo en el tejido del hospedero².

Existen 3 principales formas clínicas en esporotricosis de acuerdo a la localización de la lesión: la cutánea, mucocutánea y extracutáneas. En la forma cutánea, el menor traumatismo en la epidermis puede ser el motivo de entrada de esporas e hifas infectantes, las cuales, al ser introducidas, no tardan en sufrir el cambio dimórfico, es decir, convertirse en levadura. El hongo, ahora en su fase levaduriforme, puede permanecer en el sitio de entrada o diseminarse a otros sitios siguiendo los vasos linfáticos (**figura 5**). La primera forma clínica corresponde a la forma cutánea fija o localizada, mientras que la segunda corresponde a la forma linfocutánea o linfangítica. La forma cutánea fija inicia como una lesión de tipo pápula o pústula, posteriormente se forma un nódulo subcutáneo. El nódulo se reblandece, se convierte en goma, se ulcera y secreta contenido purulento. Esta forma clínica se caracteriza por una sola o pocas lesiones cerca del sitio de inoculación. Lesiones pueden ser ulcerativas, con bordes eritematosos o tener aspecto vegetativo, verrugoso, de tipo placa infiltrada y sin participación de las vías linfáticas. Las lesiones de tipo linfangítico se presentan en un 70% de los individuos infectados por *Sporothrix* spp., en quienes aparecen nuevas lesiones que siguen la circulación linfática regional y constituyen la forma linfangítica².

La forma cutánea diseminada puede tener diferentes componentes: lesiones linfangíticas y lesiones cutáneas no contiguas (**figura 6**). Las lesiones en las mucosas de pacientes, son otra forma de esporotricosis cutánea. Se sospecha auto-inoculación a partir de una lesión cutánea previa, una probable diseminación hematógena o, eventualmente, entrada de conidios del hongo por vía aérea y su diseminación a las mucosas²⁷.

Las formas diseminadas de esporotricosis son difíciles de diagnosticar e inciden con el desarrollo de la enfermedad por inmunodeficiencia primaria, como la infección por VIH-sida. La vía de diseminación es hematógena, con afectación de piel y tejido óseo. Los individuos con alcoholismo, inmunodepresión por corticoides u otras causas de inmunosupresión idiopática, pueden desarrollar formas de esporotricosis pulmonar, con sintomatología

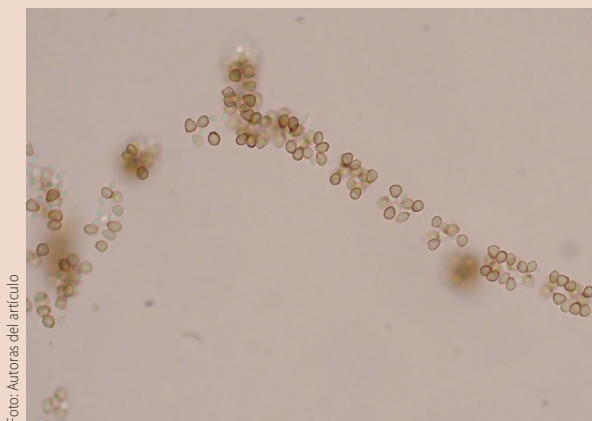


Foto: Autoras del artículo

Figura 6. Aspecto microscópico de *Sporothrix schenckii* crecido en agar harina de maíz, en el que se intensifica la producción de pigmento de los conidios (100x).

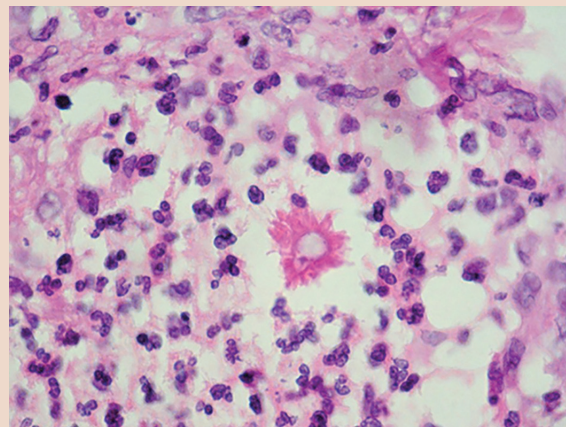


Foto: Dr. Luis Javier Méndez Tovar

Figura 7. Imagen de un cuerpo asteroide (flecha) de hongo *Sporothrix* observado en un corte histológico teñido con PAS.

que semeja la tuberculosis. La forma diseminada con el involucramiento del tejido osteoarticular es especialmente importante en los individuos con respuesta inmune debilitada o ausente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio se basa en el estudio micológico. Un primer procedimiento es el examen directo del exudado de las lesiones o del líquido de lavado bronquioalveolar cuando se sospecha de una esporotricosis pulmonar. Este material se procesa con hidróxido de potasio (KOH) y se observa al microscopio, o puede hacerse un frotis y teñirse con Gram, Giemsa o PAS. Una tinción más específica para hongos es la de plata-metamina (Gomori-Grocott). En este estudio se debe buscar la forma de levadura del hongo.

El procedimiento considerado el estándar de oro en el diagnóstico de la esporotricosis es el cultivo del material obtenido de las lesiones, secreciones, pus y/o tejido. Estos materiales pueden ser inoculados en agar-dextrosa Sabouraud con gentamicina o cloranfenicol, o agar Mycosel con cicloheximida, para obtener fase micelial del hongo. Si se desea recuperar la fase levaduriforme, esta se logra en medio agar infusión cerebro-corazón incubado a 37 °C⁸. En el agar-dextrosa Sabouraud generalmente se desarrollan colonias de aspecto húmedo, membranosas,

de color blanco o pigmentadas. En los últimos años, ha sido más frecuente observar colonias de aspecto velloso. Microscópicamente se aprecian conidios redondos u ovoides, hialinos o pigmentados, que nacen directamente de la hifa, en conidióforos cortos o largos, tomando la distribución en forma de “flor de margarita” o “flor de durazno”. La producción de pigmento es estimulada al crecer al hongo en agar-harina de maíz.

Un estudio adicional con menor sensibilidad diagnóstica, es la histopatología; en general, se observa una escasa distribución o presencia de estructuras levaduriformes en el tejido. La observación del cuerpo asteroide (una representación del fenómeno de Splendore-Hoepli), constituido por una levadura central rodeada de membranas celulares del hospedero eosinofílicas, aunque no son patognomónicas, sí representan una alta probabilidad diagnóstica de esporotricosis⁸ (**figura 7**).

Algunos métodos serológicos como ELISA o Western blot, han sido implementados para detectar anticuerpos dirigidos contra SsCBF (*S. schenckii* Con A-Binding Fraction) en casos de sospecha de esporotricosis cutánea. Otros biomarcadores antigénicos como Gp70 o Gp60, considerados también como factores de virulencia para *Sporothrix* spp. han sido propuestos^{28,29}.

La aplicación intradérmica del antígeno metabó-

lico de *Sporothrix*, conocido como esporotricina, es un recurso útil para reforzar el diagnóstico cuando se tiene un caso con lesiones sugestivas de esporotricosis. Se considera positiva una respuesta de induración de 5 mm o más, a las 24 o 48 h después de aplicado este antígeno. Es importante recordar que una respuesta positiva también indica contacto previo con el hongo, no necesariamente infección actual.

Considerando que el hongo forma un complejo de organismos con mayor o menor virulencia, es importante usar métodos moleculares para la identificación de especie a partir del cultivo. Los genes para calmodulina (CAL), b-tubulina (BT2) y factor de elongación 1a (EF-1a), han sido utilizados para la resolución taxonómica de las especies clínicamente relevantes⁸.

TRATAMIENTO

El tratamiento para la esporotricosis depende esencialmente de la forma clínica y del estado inmunológico del paciente, y los fármacos incluyen principalmente itraconazol, yoduro de potasio (KI), terbinafina y anfotericina B. El yoduro de potasio ha estado en el uso desde 1903 y fue sugerido por Sabouraud. Sin conocer la acción específica de KI sobre las levaduras de *Sporothrix*, esta sal aumenta la quimiotaxis de los neutrófilos hacia el granuloma, por lo que sigue siendo considerada como el tratamiento de elección. Cuando el KI causa intolerancia en el paciente, el itraconazol es la mejor alternativa; este medicamento inhibe la síntesis de la pared fúngica. Los fungicidas como la terbinafina o la anfotericina B liposomal, se usan cuando hay contraindicaciones del itraconazol, del KI o cuando se trata de una enfermedad diseminada⁸.

Además de los antifúngicos convencionales, existen terapias alternativas como la crioterapia y el tratamiento fotodinámico; este último se encuentra en fase de investigación experimental e *in vitro*.

PREVENCIÓN

La transmisión zoonótica es considerada de manera muy importante para al menos uno de los integrantes más virulentos de complejo de *Sporothrix*: *S. brasiliensis*. En el manejo de animales domésticos

o silvestres se deben seguir las normas de higiene adecuadas, debido a diferentes enfermedades infecciosas relacionadas con estos. La esporotricosis detectada en animales debe ser tratada. El uso de guantes durante el manejo de animales con lesiones típicamente esporotricóticas, es indispensable todo el tiempo y hasta una completa curación del animal en cuestión. Los gatos domésticos infectados deben ser incinerados *post-mortem* con la finalidad de prevenir un foco infeccioso saprofítico por *S. brasiliensis*.

Debido a que la esporotricosis es considerada como una enfermedad ocupacional, se recomienda el uso de guantes o ropa con manga larga al realizar actividades relacionadas con el manejo de cualquier material que pudiese herir y contaminar las zonas corporales expuestas.

CONCLUSIONES

La esporotricosis es una micosis subcutánea causada por hongos dimórficos del complejo *S. schenckii*. Es endémica de México y está considerada como una enfermedad ocupacional debido a las diferentes fuentes de infección. Las formas clínicas más frecuentes en el humano son la forma cutánea fija, la forma linfangítica y la forma diseminada; esta última de mal pronóstico debido a su asociación con inmunodeficiencias. La transmisión zoonótica de la esporotricosis debe considerarse epidemiológicamente relevante.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es un producto del XII Diplomado de Micología Médica “Dr. Oliverio Welsh Lozano”, realizado del 28 de mayo al 22 de junio de 2018, organizado por el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno. ●

REFERENCIAS

1. De Beer ZW, Duong TA, Wingfield MJ. The divorce of *Sporothrix* and *Ophiostoma*: solution to a problematic relationship. *Stud Mycol.* 2016;83:165-91.
2. Barros BLM, de Almeida Pae R, Oliveira Schubach A. *Spo-*

- rothrix schenckii* and Sporotrichosis. Clin Microbiol Rev. 2011;24(4):633-54.
3. Bonifaz A. Esporotricosis. En: Bonifaz Trujillo AJ (ed.). Micología Médica Básica. Forth Edition, McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.;2012. p.p. 214-30.
 4. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. Med Micol. 2015;53:3-14.
 5. Vásquez-del-Mercado E, Arenas R, Padilla-Desgarenes C. Sporotrichosis. Clin Dermatol. 2012;30(4):437-43.
 6. Zhang N, Castlebury LA, Miller AN, Huhndorf SM, Schoch CL, Seifert KA, Rossman AY, Rogers JD, Kohlmeyer J, Volkmann-Kohlmeyer B, Sung GH. An overview of the systematics of the *Sordariomycetes* based on a four-gene phylogeny. Mycologia. 2006;98:1076-87.
 7. López-Romero E, María del Rocío Reyes-Montes MR, Pérez-Torres A, Ruiz-Baca E, Villagómez-Castro JC, Héctor M Mora-Montes HM, Flores-Carreón A, Toriello C. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problema. Fut Microbiol. 2011;6(1):85-102.
 8. Orofino-Costa R, Macedo PM, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. An Bras Dermatol. 2017;92(5):606-20.
 9. Lopes-Bezerra LM, Mora-Montes HM, Zang Y, Nino-Vega G, Rodrigues AM, Pires de Camargo Zde Hoog S. Sporotrichosis between 1928 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. Medical Micol. 2018;56:S126-43.
 10. Marimon R, Cano J, Gené J, Sutton D, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*. Three new *Sporothrix* species of clinical interest. J Clin Microbiol. 2007;45:3198-206.
 11. López Martínez R, Méndez Tovar LJ, Hernández Hernández F, Castañón Olivares LR. Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. 3era ed. Trillas S.A. de C.V.; 2012.
 12. Garrison RG, Boyd KS, Mariat F. Ultrastructural studies of the mycelium-to yeast transformation of *Sporothrix schenckii*. J Bacteriol. 1975;124:959-68.
 13. Lloyd KO, Bitoon MA. 1971. Isolation and purification of a peptido-rhamnomannan from the yeast form of *Sporothrix schenckii*. Structural and immunochemical studies. J Immunol. 1971;107:663-71.
 14. Almeida-Paes R, Frases S, Fialho Monteiro PC, Gutierrez-Galhardo MC, Zancopé-Oliveira RM, Nosanchuk JD. Growth conditions influence melanization of Brazilian clinical *Sporothrix schenckii* isolates. Microbes Infect. 2009;11:554-62.
 15. Romero-Martinez R, Wheeler M, Guerrero-Plata A, Rico G, Torres-Guerrero H. Biosynthesis and functions of melanin in *Sporothrix schenckii*. Infect Immun. 2000;68:3696-703.
 16. Lima OC, Figueiredo CC, Pereira BA, Coelho MG, Morandi V, Lopes-Bezerra LM. Adhesion of the human pathogen *Sporothrix schenckii* to several extracellular matrix proteins. Braz J Med Biol Res. 1999;32:651-57.
 17. Lima OC, Figueiredo CC, Previato JO, Mendonça-Previato L, Morandi V, Lopes Bezerra LM. Involvement of fungal cell wall components in adhesion of *Sporothrix schenckii* to human fibronectin. Infect Immun. 2001;69:6874-80.
 18. Ruiz-Baca E, Toriello C, Perez-Torres A, Sabanero-Lopez M, Villagomez-Castro JC, Lopez-Romero E. Isolation and some properties of a glycoprotein of 70 kDa (Gp70) from the cell wall of *Sporothrix schenckii* involved in fungal adherence to dermal extracellular matrix. Med Mycol. 2009;47:185-96.
 19. Torinuki W, Tagami H. Complement activation by *Sporothrix schenckii*. Arch. Dermatol Res. 1985;277:332-3.
 20. Scott EN, Muchmore HG, Fine DP. Activation of the alternative complement pathway by *Sporothrix schenckii*. Infect Immun. 1986;51:6-9.
 21. Goncalves AC, Ferreira LS, Manente FA, Gonçalves AC, Polesi MC, Batista-Duarte A, Carlos IZ. The NLRP3 inflammasome contributes to host protection during *Sporothrix schenckii* infection. Immunol. 2017;151:154-66.
 22. Verdan FF, Faleiros JC, Ferreira LS, Monnazzi LG, Maia DC, Tansine A, Placeres MC, Carlos IZ, Santos-Junior RR. Dendritic cell are able to differentially recognize *Sporothrix schenckii* antigens and promote Th1/Th17 response in vitro. Immunobiol. 2012;217:788-94.
 23. Barros MB, Schubach AO, do Valle AC, Gutierrez Galhardo MC, Conceição-Silva F, Schubach TM, Reis RS, Wanke B, Marzochi KB, Conceição MJ. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. Clin Infect Dis. 2004;38:529-35.
 24. Barros MB, Schubach TM, Gutierrez Galhardo MC. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001;96:777-9.
 25. Schubach TMP, Schubach A, Okamoto T, Barros MB, Figueiredo FB, Cuzzi T, Fialho-Monteiro PC, Reis RS, Perez MA, Wanke B. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). J Am Vet Med Assoc. 2004;224:1623-29.
 26. Kauffman CA. Sporotrichosis. Clin Infect Dis. 1999;29:231-7.
 27. Barros MBL, Schubach AO, Schubach TM, Wanke B, Lambert-Passos SR. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a series of cases. Epidemiol Infect. 2008;136:1192-6.
 28. Fernandes GF, dos Santos PO, Rodrigues AM, Sasaki AA, Burger E, de Camargo ZP. Characterization of virulence profile, protein secretion and immunogenicity of different *Sporothrix schenckii sensu stricto* isolates compared with *S. globosa* and *S. brasiliensis* species. Virulence. 2013;4: 241-9.
 29. Alba-Fierro CA, Pérez-Torres A, Toriello C, Pulido-Camarillo E, López-Romero E, Romo-Lozano Y, Gutiérrez-Sánchez G, Ruiz-Baca E. Immune response induced by an immunodominant 60 kDa glycoprotein of the cell wall of *Sporothrix schenckii* in two mice strains with experimental sporotrichosis. J Immunol Res. 2016;6525831.