

# *Sporothrix schenckii*

Josefina Ayats Ardite

Servicio de Microbiología. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

La esporotricosis es una infección fúngica crónica causada por el *Sporothrix schenckii*, que se caracteriza por la presencia de nódulos cutáneos o subcutáneos ulcerados, eritematosos y/o verrucosos, con frecuencia asociada a afectación linfática nodular. Aunque la vía de entrada del hongo es generalmente por inoculación cutánea, en ocasiones es por vía inhalatoria causando una neumonitis granulomatosa con frecuencia cavitada, que recuerda a la tuberculosis. También puede haber diseminación hematogena con posterior localización osteoarticular, en el sistema nervioso central, aparato genitourinario y ojos en el huésped inmunocompetente o enfermedad multifocal en el huésped inmunodeprimido.

## CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

*Sporothrix schenckii* es un hongo dimórfico, que crece de **forma filamentosa** a temperaturas inferiores a 37°C y en **forma de levadura** a 37°C en medios enriquecidos y en los tejidos parasitados. Las cepas aisladas en la naturaleza varían en su capacidad de crecer a 37°C, por lo que la infección podría ser un proceso de selección de aquellas cepas que crecen a mayores temperaturas y adaptarse al tejido animal. La **forma filamentosa** presenta colonias de crecimiento lento (3-5 días) inicialmente claras, húmedas o levaduriformes, que posteriormente se convierten en colonias duras y arrugadas de color marrón o negro en su totalidad o por zonas, debido a la producción de conidias pigmentadas. La coloración puede ser inconstante y variar no sólo entre los aislamientos, incluso perderse tras múltiples pases. En el examen microscópico, se observan hifas delgadas de 1-2 µm de diámetro, con conidióforos perpendiculares cuyo extremo distal se dilata formando una vesícula denticulada, de la que nacerán simpoidalmente conidias hialinas de 2-3 µm x 3-6 µm que se agrupan en forma de ramillete o margarita. A medida que el cultivo envejece, la conidiación aumenta y aparecen conidias sésiles a lo largo de los conidióforos e incluso hifas no diferenciadas. Algunas cepas forman conidias de mayor tamaño, triangulares, pigmentadas y de pared gruesa, más resistentes. La morfología saprofítica puede estimularse en medio de harina de maíz o Czapek. En la **forma levaduriforme** se observan levaduras ovales o en forma de cigarro, con varias gemaciones.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se aísla frecuentemente en el suelo y las plantas, por lo que aquellos trabajos que impliquen su manipulación predisponen a la infección. La infección se produce por inoculación del hongo en la piel, generalmente a través de objetos contaminados. Con frecuencia se encuentra en la historia clínica antecedentes de arañazos con plantas con espinas, fundamentalmente rosales, madera, juncos, paja, o la manipulación de pajares o cobertizos, hierba, armadillos, etc. La esporotricosis también se ha descrito tras arañazo de gato, picotazo de loro, mordedura de perro, picadura de insecto, manipulación de pescado, heridas por material metálico u otros traumatismos. En estos casos probablemente la infección sea debida a la contaminación de la herida con el suelo. El organismo también se ha aislado en animales como caballos y hormigas. También es posible la transmisión a través de la ropa contaminada e incluso está descrito un caso de transmisión madre-hijo por contacto directo de una lesión en el carrillo materno.

Aunque la esporotricosis es una enfermedad mundialmente extendida, es característica de regiones tropicales y subtropicales. En Méjico es la causa más frecuente de micosis subcutánea y profunda, observándose, sobretudo, en manipuladores de hierba. En Uruguay, la mayoría de los casos están relacionados con la caza del armadillo, en cuyas madrigueras se aísla el hongo. En Brasil es una enfermedad frecuente entre manipuladores de la paja y, a diferencia de otras zonas, es más frecuente en mujeres. Cabe destacar también la epidemia descrita en las minas de oro de Witwatersrand entre 1941 y 1943, donde la inoculación era a través de roces con los pilares de madera de la mina. En las demás zonas, la esporotricosis generalmente se asocia a trabajos de jardinería o agricultura. La esporotricosis puede presentarse a todas las edades y afecta principalmente a varones en una proporción 3:1, por el riesgo de exposición.

## SÍNDROMES CLÍNICOS

Aunque *Sporothrix schenckii* puede causar múltiples síndromes, el más frecuente es la forma cutánea (75% de los casos) que se caracteriza por la aparición de nódulos ulcerativos o verrucosos que afectan a piel, tejido subcutáneo y sistema linfático adyacente.

### Esporotricosis linfocutánea

La **forma cutánea** se inicia en el lugar de la inoculación traumática, con la aparición de una lesión papulonodular eritematosa, generalmente indolora, que crece durante días o semanas. El tiempo de incubación es de, aproximadamente, tres semanas, pero en algunos casos puede llegar a ser de meses. Las lesiones pueden ser lisas o verrucosas pero con tendencia a la ulceración, supuración y desarrollo de bordes eritematosos. La localización más frecuente es en las extremidades inferiores, aunque pueden presentarse en cualquier lugar. Pueden desarrollarse adenopatías regionales o locales. A pesar de que la lesión inicial puede persistir como única, la tendencia es al desarrollo de otras lesiones que siguen el trayecto de la diseminación linfática. En los días posteriores a la aparición de la lesión primaria, aparecen múltiples nódulos a lo largo de los vasos linfáticos con una evolución similar a la inicial, pero con tendencia a ser más granulomatosas y persistir durante más tiempo. Puede haber regresión espontánea, si bien existe una tendencia a la cronicidad.

La **esporotricosis linfocutánea** debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de cualquier afección cutánea que curse con lesiones o úlceras múltiples y diferenciarse de la nocardiosis, leishmaniasis e infecciones por micobacterias atípicas (especialmente, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium marinum*). El cultivo es el principal método diagnóstico: los cultivos del drenado de las lesiones en ocasiones son útiles, siendo la muestra más rentable el material de biopsia. El examen histopatológico puede revelar la presencia de granulomas en la dermis, pero puede ser necesario el examen de múltiples cortes para visualizar el organismo. Las pruebas serológicas generalmente son negativas en la esporotricosis cutánea.

La forma cutánea llamada **fija o en placa** no tiene tendencia a extenderse localmente y es característica de áreas endémicas con un elevado tanto por ciento de la población sensibilizada, pero sin enfermedad. Cursa con el desarrollo de placas eritematosas, ulceradas, infiltradas o verrucosas sin afectación del sistema linfático. Son frecuentes las lesiones satélites de pequeño tamaño. Hay casos descritos de curación espontánea, pero generalmente se trata de lesiones que evolucionan durante meses o incluso años. La **forma fija** de la esporotricosis puede confundirse con el pioderma bacteriano, los granulomas por agentes extraños, infección inflamatoria por dermatofitos (granuloma de Majocchi), blastomicosis, cromoblastomicosis, lobomicosis y tuberculosis cutánea.

### **Esporotricosis mucocutánea**

La **afectación mucosa** sin afectación cutánea es una enfermedad rara, aunque no es infrecuente como forma secundaria a la diseminación. Inicialmente se trata de lesiones eritematosas, supurativas y ulcerativas que posteriormente se convierten en granulomatosas, vegetativas o papilomatosas. Se localizan fundamentalmente en boca, faringe, cuerdas vocales y nariz. Las lesiones son típicamente dolorosas a diferencia de la forma cutánea y con tendencia al sangrado.

### **Esporotricosis extracutánea**

La **afectación osteoarticular** es la forma más frecuente de de esporotricosis extracutánea. Se caracteriza por una artritis destructiva con lesiones osteolíticas, tenosinovitis y periosteítis. Las localizaciones más frecuentes son las articulaciones mayores de las extremidades: mano, codo, tobillo y rodilla. Generalmente afecta a una única articulación, es de inicio insidioso y, en un 30% de los casos, también se observan lesiones cutáneas o subcutáneas. Clínicamente cursa con inflamación, dolor, limitación motora progresiva y, con frecuencia, derrame articular. La sintomatología sistémica es escasa y aparte de la elevación de la VSG no existen otros datos de laboratorio de interés. Para llegar al diagnóstico son necesarios cultivos repetidos del líquido articular y cultivo y examen histopatológico de la biopsia sinovial, que revela inflamación granulomatosa. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con la tuberculosis, gota, artritis reumatoide y sinovitis pigmentada vellonodular.

La afectación **ocular** no se acompaña de otra localización de esporotricosis en un 70% de los casos y se observa en un 50% de los casos de esporotricosis diseminada. Se caracteriza por la presencia de lesiones ulcerativas y gomosas, con un curso similar a la esporotricosis cutánea.

La **esporotricosis pulmonar** es típica de varones entre 30-60 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes son alcohólicos y un tercio presentan enfermedad de base como tuberculosis, diabetes, sarcoidosis o tratamiento con corticoides. La inhalación de conidias de *S. schenckii* puede dar lugar a dos tipos de afectación pulmonar: cavitación crónica o adenopatías primarias. Aunque puede ser asintomática, la forma pulmonar con cavitación inicialmente cursa con tos productiva, febrícula, astenia y/o pérdida de peso. A excepción de la elevación de la VSG, no existen otras alteraciones de laboratorio. En la radiografía de tórax se observan inicialmente infiltrados pulmonares que evolucionan hacia la cavitación uni o bilateral, de localización principalmente apical, derrame pleural y adenopatías hiliares. Sin tratamiento, la enfermedad puede permanecer estacionaria pero la tendencia es hacia la progresión con aumento de las cavitaciones, necrosis caseosa, alteración de la función pulmonar y, en ocasiones, diseminación a otros órganos. El segundo tipo de infección pulmonar, se localiza en los ganglios linfáticos traqueobronquiales e hiliares. A pesar de que el crecimiento ganglionar puede causar obstrucción bronquial, esta forma puede permanecer estacionaria e incluso resolverse espontáneamente. El diagnóstico diferencial debe establecerse con micobacteriosis, histoplasmosis y coccidiomicosis.

Para el diagnóstico de esporotricosis pulmonar es necesario la confirmación por cultivo y estudio serológico. En el examen microscópico directo del esputo o BAL pueden observarse células levaduriformes características. En algunos pacientes es necesario cultivos repetidos de esputo para llegar al diagnóstico. La prueba cutánea de la esporotriquina, antígeno de la pared celular, suele ser positiva en los pacientes con esporotricosis pulmonar. Los estudios serológicos mediante técnicas de inmunodifusión, fijación de complemento y aglutinación son también útiles para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

La afectación **meníngea** es una localización poco frecuente. Clínicamente se manifiesta como una meningitis crónica con cefalea, confusión y pérdida de peso, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, aumento de las proteínas e hipoglucorraquia. Los cultivos de líquido cefalorraquídeo pueden ser negativos, por lo que en ocasiones es necesario realizar cultivos repetidos de volúmenes considerables de líquido y estudio serológico para llegar al diagnóstico. El diagnóstico diferencial debe establecerse con tuberculosis, criptococosis y histoplasmosis.

### **Esporotricosis multifocal extracutánea**

La esporotricosis diseminada que afecta a varios órganos es infrecuente y generalmente se observa en pacientes con enfermedades de base como diabetes, tratamiento prolongado con corticoides, neoplasias, sarcoidosis, enfermedades hematológicas, infección por VIH y alcoholismo. La esporotricosis en pacientes inmunocompetentes es generalmente de diseminación linfática, lenta y localmente progresiva. Cuando existe una diseminación hemática, puede haber afectación multiorgánica con numerosas lesiones e incluso hemocultivos positivos. Por lo general, las lesiones se localizan en piel, huesos y músculos, pero pueden afectarse otros órganos como tracto genitourinario, sistema nervioso central, hígado, bazo, páncreas, miocardio y tiroides. Clínicamente se caracteriza por fiebre de 39°C o superior, anorexia, pérdida de peso, dolor y limitación articular. Como alteraciones analíticas puede hallarse anemia, leucocitosis y aumento de la VSG. La infección no tratada es fatal.

Los cultivos de las lesiones cutáneas y de las articulaciones suelen ser positivos; los hemocultivos y los cultivos de la médula ósea raramente lo son. Los pacientes inmunocomprometidos que únicamente presenten la forma cutánea deben ser estudiados para descartar otras localizaciones. Además, ante todo hemocultivo positivo para *S. schenckii* debe descartarse esporotricosis diseminada.

## HISTOPATOLOGÍA

La **esporotricosis cutánea** se caracteriza por la presencia de granulomas esporotricos, tuberculoides o de cuerpo extraño. El primero, y característico de la esporotricosis, está formado por una masa de histiocitos que rodean un área central de neutrófilos o material necrótico rodeado de neutrófilos, células plasmáticas y linfocitos. En el granuloma tuberculoides el área central está rodeado de fibroblastos, células epitelioides, linfocitos y células gigantes de Langerhans. En las lesiones de la **esporotricosis crónica** se observa hiperplasia pseudoepitelial y reacción celular granulomatosa. En la **esporotricosis diseminada**, es frecuente la ulceración de las lesiones. El nódulo está formado por una zona externa constituida por células plasmáticas, una capa interna de células gigantes e histiocitos y una zona central necrótica y de infiltrado neutrofílico.

La visualización del hongo en el tejido es muy difícil ya que se encuentra en poca cantidad y se requiere el examen de múltiples cortes, excepto en muestras de pacientes inmunocomprometidos o con esporotricosis diseminada donde el número de organismos suele ser más abundante. Se observan células levaduriformes redondeadas o con forma de cigarro, con múltiples gemaciones de 3-5 µm de diámetro. El **cuerpo asteroide** es muy sugestivo de esporotricosis, pero también puede observarse en otras infecciones fúngicas. Está constituido por una célula levaduriforme redonda u oval, rodeada de un material eosinofílico radiado PAS-positivo constituido por un complejo antígeno-anticuerpo. Estos cuerpos se observan con mayor frecuencia en las lesiones secundarias, del cerebro y del ojo.

## DIAGNÓSTICO

El mejor método diagnóstico es a través de los cultivos del tejido afectado. El examen microscópico de la muestra es de poco valor debido al escaso número de levaduras presentes, pero puede utilizarse la tinción con PAS o calcofluor para la observación. El cultivo positivo de cualquier lugar es diagnóstico de infección, a pesar de que se han descrito casos de colonización cutánea.

Para el cultivo, se recomienda la utilización de un medio base como agar Sabouraud a 25°C, para el crecimiento de la forma filamentosa y de un medio enriquecido como BHI o agar sangre a 37°C, para el crecimiento de la forma levaduriforme. Generalmente se observa crecimiento a los 3-5 días de incubación, aunque los cultivos deben incubarse durante tres semanas antes de darse como negativos. La pigmentación, formación de micelio y conidias se favorecen con medios especiales como agar Czapek o harina de maíz. Como ya se ha comentado anteriormente existe una gran variabilidad en la pigmentación de las colonias, de forma que en ocasiones las colonias permanecen blancas (deben diferenciarse de *Geotrichum* sp) o modifican su coloración por fases sucesivas.

La demostración del dimorfismo permite confirmar la identificación de especie de *S. Schenckii*; para ello el hongo debe inocularse en un tubo con agar sangre inclinado en ambiente húmedo a 37°C. Debe tenerse en cuenta que, en ocasiones, la conversión a la fase levaduriforme sólo se observa en los bordes de las colonias.

### Diagnóstico serológico.

Las cepas de *S. schenckii* de origen humano o animal ó del suelo, son antigénicamente similares. Para las pruebas serológicas se utilizan antígenos procedentes de estas cepas.

La prueba cutánea de la esporotriquina consiste en la inyección intradérmica de una dilución al 1:1.000 de levaduras tratadas con el calor. La reacción se considera positiva con la aparición de una induración de 5 mm después de 24 h Gonzalez-Ochoa y Figueroa desarrollaron una prueba cutánea utilizando únicamente polisacárido, más específico para el diagnóstico de enfermedad actual, aunque otros autores no han encontrado diferencias entre ambos métodos.

En cuanto a la detección de anticuerpos, las técnicas más sensibles y específicas son las de aglutinación y las de inmunodifusión. La inmunodifusión es positiva en cualquier forma de esporotricosis extracutánea y sólo en un 50% de los casos de esporotricosis cutánea. Se consideran útiles tanto para el diagnóstico como para el control del tratamiento.

## TRATAMIENTO

Los yoduros son una terapia eficaz y barata para la **forma cutánea**, siendo el tratamiento de elección. Se inicia con 1 ml de una solución saturada de yoduro potasio (IK), tres veces al día vía oral. La dosis se incrementa gradualmente a 1,5 ml/día (3-5 gotas/dosis/día), hasta llegar a 25-40 gotas tres veces al día en niños y 40-50 en adultos. El IK tiene sabor metálico y es más agradable cuando se toma con zumos, leche o bebidas carbonatadas. Los efectos indeseables incluyen náuseas, anorexia, diarrea, sialorrea, aumento de la glándula parótida o lacrimal y erupción acneiforme. Estos efectos pueden disminuir con la reducción de la dosis o con el cese temporal de la terapia. El tratamiento con la máxima dosis tolerada debe continuarse al menos hasta 4 semanas después de que las lesiones se hayan resuelto. Dada la termotolerancia de este hongo, el calor puede ser un suplemento al tratamiento sobre todo en las formas iniciales o no complicadas.

El itraconazol, a dosis de 100-200 mg/día, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la esporotricosis y debe considerarse de elección en caso de desarrollo de alergia a los yoduros, lenta respuesta al tratamiento o fracaso terapéutico (índice de curación del 90-100%, duración del tratamiento 3-6 meses). Debido a su gran coste no debe ser elegido como tratamiento inicial para la esporotricosis cutánea. El ketoconazol no dado buenos resultados para estas formas de esporotricosis y la anfotericina B es demasiado tóxica.

El tratamiento de la **esporotricosis extracutánea** es, a menudo, difícil. Durante las últimas décadas se ha observado un aumento progresivo de estas formas de esporotricosis, fundamentalmente debido al aumento de pacientes inmunodeprimidos y, entre estos, de pacientes con VIH. La afectación osteoarticular puede requerir terapia prolongada, pero suele responder al tratamiento. Otras formas de esporotricosis pueden ser de difícil tratamiento y tener un considerable morbi-mortalidad. El desarrollo durante las últimas décadas de nuevos antifúngicos, fundamentalmente azoles, pueden constituir alternativas terapéuticas útiles a la anfotericina B para el tratamiento de estas formas.

La **forma osteoarticular** puede responder a la anfotericina B, pero en un 20-30% de los casos se observa recaída o progresión de la enfermedad. La recaída es frecuente y estos pacientes deben tratarse durante períodos de tiempo prolongados. Aunque su papel terapéutico no está aclarado, en ocasiones se ha administrado la anfotericina intraarticular o se ha asociado desbridamiento quirúrgico. El yoduro de potasio generalmente es ineficaz, con una respuesta del 33%. En estudios recientes se obtienen respuestas del 75 % con itraconazol a dosis iniciales de 600 mg/día y tratamiento de mantenimiento con dosis de 400 mg/día durante al menos un año. El ketoconazol (400-800 mg/día) y fluconazol (200-400 mg/día), parecen menos eficaces. Debido a que tiene una menor toxicidad que la anfotericina B y es efectivo a dosis mejor toleradas que el ketoconazol, el itraconazol debe ser el tratamiento de elección.

La respuesta de la **esporotricosis pulmonar** al tratamiento con yoduros es escasa (24% de curaciones). Con la anfotericina B como terapia única tampoco se obtiene buena respuesta (35% de curaciones). Cuando se realiza tratamiento conjunto con resección pulmonar y anfotericina B preoperatoria, se obtienen curaciones en el 75% de los casos. El fracaso terapéutico está con frecuencia asociado a resección incompleta. Existen escasos datos sobre la utilidad de los azoles en el tratamiento de la esporotricosis pulmonar, la respuesta oscila entre el 30 y el 50%, generalmente es lenta, la recaída frecuente y se requieren dosis de 400 mg/día durante largos períodos de tiempo.

En el tratamiento de la meningitis y de otros pacientes con enfermedad grave, el tratamiento inicial debe ser siempre la anfotericina B, aunque se han descrito cepas de *S. schenckii* resistentes a la anfotericina. La esporotricosis extracutánea en los pacientes inmunodeprimidos a menudo responde a la anfotericina, aunque la recaída es frecuente. En las formas no meníngeas puede plantearse el tratamiento de mantenimiento con itraconazol, una vez el paciente haya superado la fase aguda-crítica.

## **BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA**

RIPPON JW. Sporotrichosis. En: Ripon JW (ed). Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. WB Saunders, Philadelphia, 1988.

KWON-CHUNG KJ, BENNETT JE. Sporotrichosis. En: Kwong-Chung KJ, Bennett JE (eds). Medical mycology. Lea & Febiger, Pennsylvania, 1992.

REX JH. *Sporothrix schenckii*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, 1995.

KAUFFMAN CA. Role of azoles in antifungal therapy. Clin Infect Dis 1996; 22 (Suppl 2):S148-153.

DAVIS BA. Sporotrichosis. Dermatol Clin 1996; 14:69-76.

WINN RE, ANDERSON J, PIPER J, ARONSON NE, PLUSS J. Systemic sporotrichosis treated with itraconazole. Clin Infect Dis 1993; 17:210-217.

KAUFFMAN CA. Newer developments in therapy for endemic mycoses. Clin Infect Dis 1994; 19 (Supl 1):S28-32.

DONABEDIAN H, O'DONNELL E, OLSZEWSKI C, MACARTHUR RD, BUDD N. Disseminated cutaneous and meningeal sporotrichosis in an AIDS patient. Diagn Microbiol Infect Dis 1994; 18:111-15