



ESPOROTRICOSIS FELINA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

FELINE SPOROTRICHOSIS: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

Ricardo de Lucena¹, Alessandra Vieira Pereira², João Pedro Da Silva¹, Wendie Roldán Villalobos³

¹DMV, Práctica privada, Rio de Janeiro, Brasil.

²DMV, MSc, PhD. Práctica privada, Rio de Janeiro, Brasil.

³DMV, MSc, DLACVD. Facultad de Medicina Veterinaria-Uniagraria, Bogotá, Colombia.

E-mail para correspondencia: ricardodelucena.vet@gmail.com

Palabras clave: Esporotricosis, gatos, citología, cultivo, zoonosis

RESUMEN

La esporotricosis es una micosis de implantación subaguda a crónica, generalmente limitada a los tejidos cutáneo y subcutáneo. Puede ocurrir compromiso linfático adyacente y pasar en algunos casos a una forma diseminada. En los felinos, la patología afecta a adultos jóvenes, machos, no castrados y con acceso abierto a ambientes extradomiciliarios. Las lesiones dermatológicas varían desde pequeñas úlceras a extensas áreas de necrosis, pudiendo o no estar asociadas a cuadros respiratorios o diseminados. La esporotricosis es diagnosticada a través de la correlación de los aspectos clínicos, epidemiológicos y laboratoriales. Su diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento e identificación de *Sporothrix* spp. en medios de cultivo. El tratamiento incluye opciones farmacológicas como el itraconazol, el yoduro de potasio y la anfotericina B, así como crioterapia, resección quirúrgica y termoterapia.

Key words:
Sporotrichosis, cats,
cytology, culture,
zoonosis

ABSTRACT

Sporotrichosis is an implantation mycosis, subacute or chronic, mainly limited to cutaneous and subcutaneous tissues. It could have lymphatic compromise or be transformed to a disseminated form. The disease affects young adult males, mostly outdoor, unneutered cats. Dermatological lesions could appear as small ulcers or extended necrosis areas, associated or not to respiratory or disseminated signs. Sporotrichosis is diagnosed through the correlation of clinical signs, epidemiological aspects and laboratory findings. Final diagnosis is based on the isolation and identification of *Sporothrix spp* on culture media. Treatment options include some drugs like itraconazole, potassium iodide and amphotericin B, as well as cryotherapy, surgery and thermotherapy.

INTRODUCCIÓN

La esporotricosis es una micosis de implantación subaguda a crónica, generalmente limitada a los tejidos cutáneo y subcutáneo, aunque puede ocurrir compromiso linfático adyacente y pasar en algunos casos a una forma diseminada. Afecta a seres humanos y a una gran variedad de animales, tales como equinos, caninos, felinos, zorros, bovinos, porcinos, camélidos, roedores y chimpancés (1,2). Por mucho tiempo se pensó que la enfermedad era ocasionada únicamente por la especie *Sporothrix schenckii*, sin embargo, estudios moleculares mostraron que existían diferencias genéticas importantes en los agentes aislados de muestras de animales comprometidos. Esto llevó a la conclusión de que la esporotricosis es provocada por diversas especies del género *Sporothrix* (3). En los felinos, la patología afecta a adultos jóvenes, machos, no castrados y con acceso abierto a ambientes extradomiciliarios. Características comportamentales como frotarse en el suelo, afilar las garras en árboles y madera, instintos de caza, incursiones más allá de sus límites domiciliarios y

hábitos de higiene (acicalamiento, enterramiento de heces fecales), aumentan la exposición a infecciones por *Sporothrix spp* y facilitan la transmisión de la misma a otros animales y humanos (4,5,6). Las lesiones dermatológicas en gatos varían desde pequeñas úlceras a extensas áreas de necrosis, pudiendo o no estar asociadas a cuadros respiratorios o diseminados (4,7). La esporotricosis es diagnosticada a través de la correlación de los aspectos clínicos, epidemiológicos y laboratoriales (8). El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento e identificación de *Sporothrix spp.* en medios de cultivo (1). El tratamiento suele ser desafiante, debido a que el tiempo de terapia es largo y los antifúngicos para uso en felinos pueden ocasionar efectos adversos que terminan obligando a la suspensión de su uso. El pronóstico depende de la distribución de las lesiones cutáneas, del compromiso sistémico y de la cepa aislada (7).

El objetivo de esta revisión es presentar de forma actualizada, las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de la esporotricosis felina.

1. HISTORIA Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El primer relato de aislamiento del hongo ocurrió en el año 1898, por el entonces estudiante de medicina Benjamin Schenck, en el Hospital Johns Hopkins (Baltimore, EUA). La muestra fue colectada de un hombre de 36 años, que presentaba lesiones en el brazo y la mano derecha. En 1907, se describió la enfermedad en humanos y en ratas en la ciudad de São Paulo, Brasil (8). En la mayoría de los relatos históricos que ocurrieron en el siglo XX, la infección se dio por la inoculación del hongo por espinas de plantas, púas y contacto directo con suelos contaminados, caracterizando la vía clásica de transmisión y justificando el nombre popular de "enfermedad del jardinero" o "enfermedad de los

rosales". (9,10). El mayor brote de esporotricosis relacionado con la forma de transmisión clásica por materia orgánica vegetal, tuvo lugar en las minas de oro de Witwatersrand en Sudáfrica, entre los años 1941 y 1944. Aproximadamente 3.000 mineros se infectaron al lesionarse con madera contaminada con hongos del género *Sporothrix spp* (11). Otro brote importante sucedió en Estados Unidos en 1988, involucrando 15 estados diferentes y afectando 84 personas que fueron expuestas al musgo *Sphagnum spp.*, que contenía la forma saprófita de *Sporothrix spp.* (12). Otros países en donde ya fue descrita la transmisión clásica comprenden Australia, Japón, China, India y Méjico (figura 1) (9).



Figura 1 - Distribución mundial de la esporotricosis humana (9).

A partir de la década de 1990, la epidemiología de la enfermedad toma otra forma, principalmente en América Latina. En septiembre de 1997, son descritos los primeros casos de la patología con transmisión zoonótica en Brasil: 3 personas de la misma familia ingresan al Hospital Universitario Pedro Ernesto, presentando lesiones cutáneas en las manos e histórico de contacto con un gato enfermo. (10). Entre los años 1998 y 2017, fueron diagnosticados 5.113 casos de esporotricosis felina en el Instituto de Investigación Clínica Evandro Chagas, Fundación Oswaldo Cruz (IPEC/Fiocruz) (13). De 1997 a 2007, se atendieron 1.848 casos de esporotricosis humana en la misma institución, de los cuales, 1.226 (66,34%) relataron un traumatismo con el gato como fuente de infección (14). Según el boletín epidemiológico elaborado por la Gerencia

de Enfermedades Transmitidas por Vectores y Zoonosis - GDTVZ, de 2015 a 2018, se notificaron 3.510 casos confirmados de esporotricosis humana (Figura 2). Las transmisiones zoonótica y animal-animal se han tornado las más relevantes en Brasil, especialmente en Rio de Janeiro, lugar que posee un carácter hiperendémico y en donde el felino doméstico aparece como pieza clave en los estudios epidemiológicos (15).

La esporotricosis presenta una distribución geográfica universal, principalmente en regiones de clima tropical y tropical húmedo. Actualmente, su aparición es rara en Europa y frecuente en África, Japón, China y las Américas (9). Es además la micosis subcutánea más común en América Latina (16), principalmente en Brasil (17).

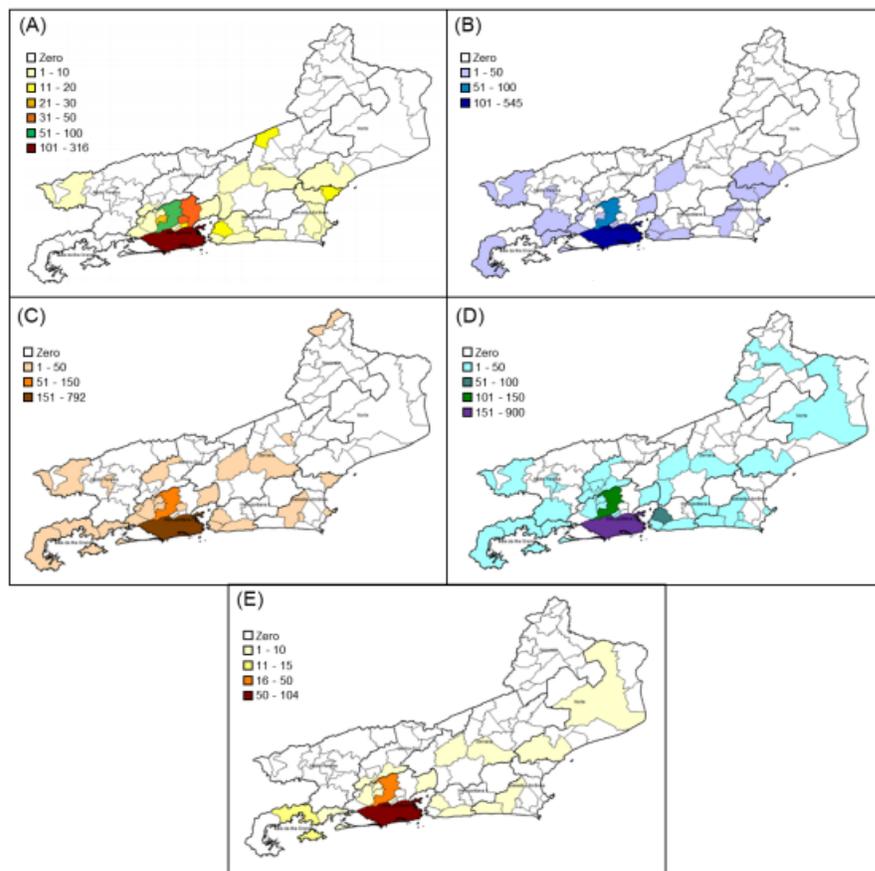


Figura 2 - Mapa de distribución de los casos confirmados de esporotricosis en el estado de Rio de Janeiro. (A) Periodo de 2013 a 2014; (B) 2015; (C) 2016; (D) 2017; (E) 2018 (enero a mayo). Fuente: Boletín epidemiológico de la Esporotricosis – Secretaría del Estado de Salud de Rio de Janeiro.

Esta grave situación de la enfermedad establecida por la transmisión zoonótica podría ser explicada por la creciente introducción del gato como animal de compañía, sumada al hecho de que las lesiones en estos felinos poseen gran cantidad de células levaduriformes de *Sporothrix spp.*, facilitando la transmisión a los humanos y otros animales. Adicionalmente, los hábitos de higiene, marcación territorial, peleas por hembras y la conducta de arañar troncos de árboles, contribuyen a la manutención del hongo en el ambiente. Estudios demostraron que algunos animales con diagnóstico positivo para esporotricosis cutánea, realizado por cultivo micológico, también presentaron cavidad oral y garras colonizadas por *Sporothrix spp.*, posibilitando la transmisión de la enfermedad por medio de arañazos y mordeduras (4, 18,19,20,21).

Además de Rio de Janeiro, la literatura describe casos en felinos domésticos y la transmisión zoonótica en los estados de Alagoas, Distrito Federal, Espírito Santo, Minas Gerais, São Paulo y Rio Grande do Sul (Figura 3), y aunque este escenario epidemiológico parezca dramático, apenas en 2020 la micosis en humanos fue incluida en la lista nacional de notificación compulsoria de enfermedades, quejas y eventos de salud pública (22). Las amplias diferencias socioeconómicas de la población, la falta de acceso a la información y saneamiento básico, la aglomeración urbana y la pobreza, sumadas a un alto número de colonias de felinos ferales en las áreas urbanas, son algunos de los factores que agravan la situación de esta hiperendemia. Aún estando en frente de este escenario, la esporotricosis todavía no recibe la debida atención, y no se evidencia la implementación de un programa amplio e integrado de control de la enfermedad animal y humana. (13,23).

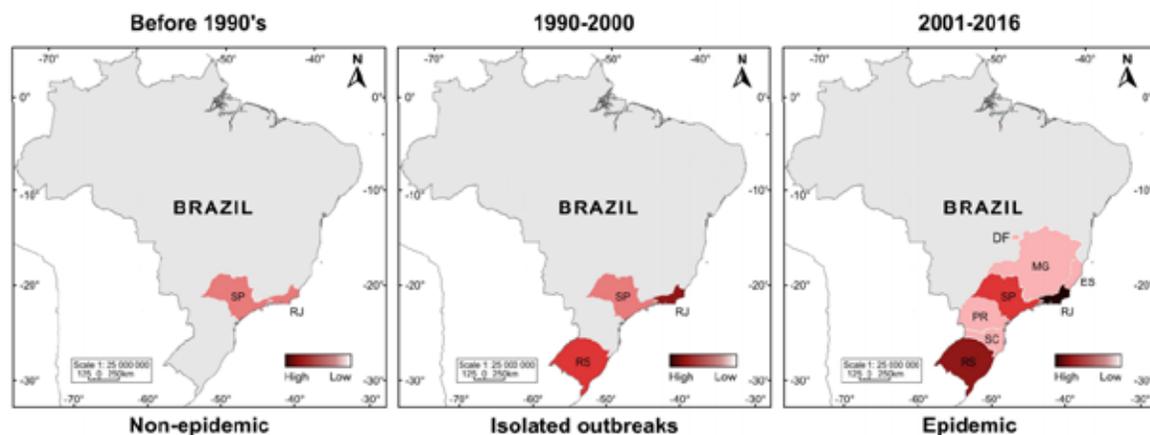


Figura 3 - Mapa da expansão e agravamento da esporotricosis em Brasil. Adaptado (24).

2. ETIOLOGIA

Sporothrix spp. es miembro del reino Fungi, siendo así un microorganismo eucariota, inmóvil, heterotrófico, con una pared celular compuesta por diferentes glicoproteínas y polisacáridos. Por muchos años, fue incluido en la división *Eumycota*, subdivisión *Deuteromycotina*, clase *Hyphomycetes*, orden *Moniliales* y familia *Moniliaceae* (8). Luego de varios estudios taxonómicos y actualización de su clasificación, el mismo fue reposicionado en la división *Ascomycota*, clase *Pyrenomycetes*, orden *Ophiostomatales* y familia *Ophiostomataceae* (25).

Las especies del género *Sporothrix spp.* son termodimórficas, tornándose a temperatura ambiente ($\approx 25^{\circ}\text{C}$) en forma de micelio y mostrando

hifas hialinas septadas y delgadas, con conidios en forma de gota implantados al rededor del conidióforo, tomando un aspecto de "margarita", lo que caracteriza el género. Las colonias en los cultivos *in vitro* varían de color blanco a crema en los primeros días, tendiendo a oscurecerse de acuerdo con el envejecimiento. En este caso, evidencian tonos marrones oscuros o negros (25,26,27). A temperatura en torno a los 37°C , asume la forma levaduriforme, pudiendo mostrar tamaños variados y aspectos redondos u ovals, con 2 a 6 μm de diámetro, asemejando un "cigarro" (27). A temperaturas más altas *in vitro*, las colonias pueden ser lisas, con coloración beige o crema (28).

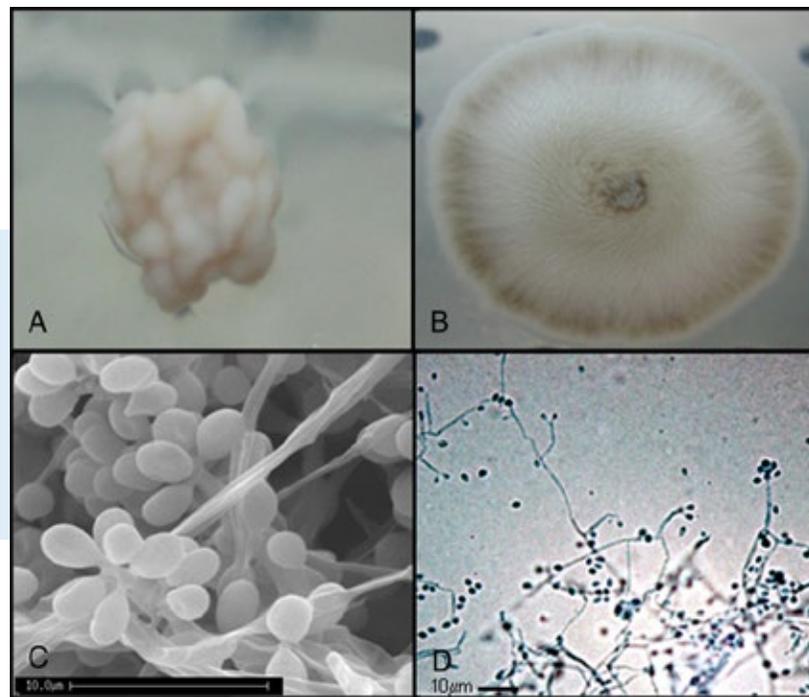


Figura 4 - Aspectos morfológicos de *Sporothrix globosa* a 37°C (A) y a 30°C (B). Fotografía de microscopía electrónica de conidios (C), lámina mostrando el aspecto de "margarita", $400\times$ (D) (29).

Son descritas seis especies de acuerdo con las secuencias de los *loci* codificantes de las proteínas quitina sintasa, β -tubulina y calmodulina: *Sporothrix albicans*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. luriei*, *S. mexicana*, y *S. schenckii* (25). Más recientemente, estudios taxonómicos utilizando genes de la región espaciadora transcrita interna de la β -tubulina y la calmodulina, dividieron el género *Sporothrix* en seis clados bien establecidos: complejo *S. gossypina*, complejo *S. stenoceras*, clado patogénico, complejo *S. inflata*, complejo *S. candida* y complejo *S. pallida* (30). Las especies clínicamente relevantes están mayoritariamente agrupadas en el clado patogénico, como el *S. brasiliensis*, que se destaca como principal agente de la vía de transmisión zoonótica. *S. globosa*, *S. luriei* y *S. schenckii*, están involucradas principalmente con la vía clásica de transmisión, asociada al contacto con plantas y suelo. Las especies *S. albicans* y *S. mexicana* son consideradas hongos ambientales, menos relacionadas con la esporotricosis y agrupadas en el complejo *S. pallida*. (figura 5) (9,25,31,32).

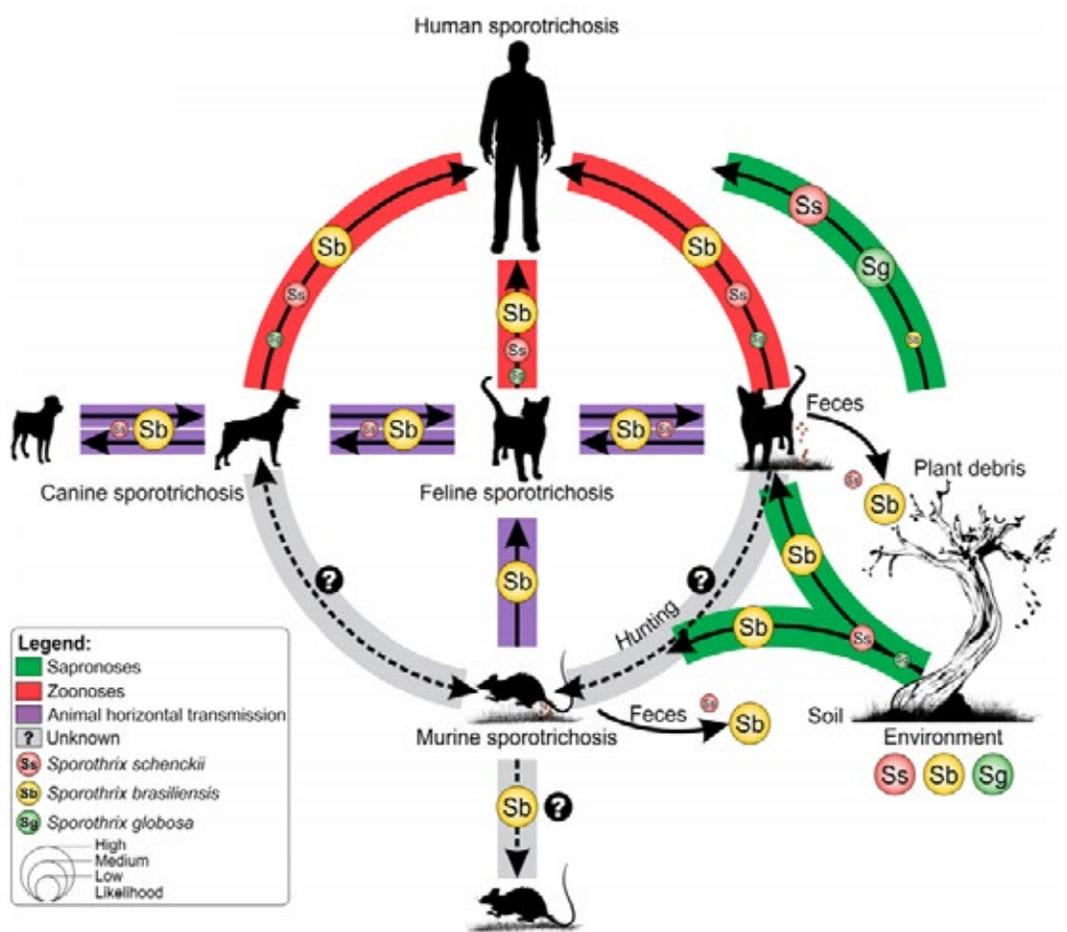


Figura 5 - Rutas de transmisión de la esporotricosis humana y animal (31).

En cuanto a la distribución geográfica, las especies *S. globosa* y *S. schenckii* son descritas mundialmente. La especie *S. luriei* fue relatada en tres casos de esporotricosis humana en África, Italia e India, adicional a un caso en un canino en Brasil. La especie *S. mexicana* fue recuperada del ambiente en Australia, México y Portugal. (33,34,35). El *S. brasiliensis* es la especie más prevalente en Brasil y se creía que estaría restringida al país. Sin embargo, ya existen relatos del aislamiento del hongo en el ambiente y de lesiones en felinos domésticos y humanos en Argentina, demostrando la capacidad de difusión espacial del patógeno (36,37). Así mismo, se observa que esta especie presenta una mayor patogenicidad y virulencia, cuando es

comparada con las demás descritas anteriormente. Esto fue comprobado experimentalmente en un modelo murino, donde un inóculo de 2×10^4 conidios/animal llevó a la muerte apenas de los ratones inoculados con *S. brasiliensis*, mientras que otros animales inoculados con otras especies, sobrevivieron (38). Este fenómeno no ha sido completamente dilucidado, pero se sabe que el *S. brasiliensis* produjo los mayores niveles de estrés oxidativo en el modelo murino (39). Existen datos que demuestran la expresión de proteínas que pueden estar relacionadas a la evasión del sistema inmunológico en cepas de *S. brasiliensis*, que no son encontradas en el *S. schenckii*, por ejemplo (40).

3. SIGNOS CLÍNICOS Y PATOGENIA

En los felinos, la enfermedad tiene un amplio espectro de presentaciones, variando desde casos subclínicos, a formas cutáneas, linfocutáneas y sistémicas diseminadas (figuras 6,7,8). Esta última puede afectar órganos como pulmón e hígado. Un estudio con 347 gatos con cultivo positivo para *Sporothrix spp.*, analizó los hallazgos clínicos en estos animales, mostrando que la presentación clínica más frecuente es la forma cutánea, exhibiendo principalmente úlceras, costras, nódulos flácidos y nódulos subcutáneos, que pueden ulcerarse y drenar exudado (Figuras 9,10,11). Áreas de necrosis en los tejidos y lesiones semejantes a tumoraciones, también son descritas (Figura 12). Las mucosas conjuntival, oral y genital (Figura 13) pueden ser afectadas y las lesiones ser acompañadas de linfadenitis regional. Los lugares más comunes de implantación incluyen áreas lesionadas en el momento de las peleas, como miembros, cabeza (nariz, orejas) flancos y bolsa escrotal (4,41,42).



Figura 6 – Gato adulto. Lesiones ulcerativas en miembro anterior y posterior derechos. Forma cutánea. (Alessandra Pereira, Rio de Janeiro, Brasil, 2014).



7

Figura 7 – Gato adulto. Lesiones nodulares ulceradas en miembro anterior izquierdo. Forma cutánea-linfática. (Alessandra Pereira, Rio de Janeiro, Brasil, 2014).



8

Figura 8 – Gata adulta. Lesiones nodulares ulcerativas en plano y puente nasal, miembros y orejas. Forma diseminada. (Alessandra Pereira, Rio de Janeiro, Brasil, 2014).



Figura 9 – Gatos machos adultos con lesiones nodulares tumorales en plano y puente nasal, con afectación de mucosa nasal (A,B,C) (Alessandra Pereira, Rio de Janeiro, Brasil, 2016).



Figura 10 –A- Gato adulto. Úlceras y costras hemáticas en cabeza (plano y puente nasal, orejas); B- Gata adulta. Úlceras, nódulos flácidos y costras hemáticas en orejas, lesión nodular ulcerada y costras hemáticas en plano y puente nasal (Alessandra Pereira, Rio de Janeiro, 2013).



Figura 11. Gatos adultos con nódulos flácidos en orejas.
(Alessandra Pereira, Rio de Janeiro, Brasil, 2014).



Figura 12 – Deformidad con aspecto tumoral en plano nasal de un gato adulto. (Alessandra Pereira, Rio de Janeiro, 2011).



Figura 13 –A- Gato adulto. Úlcera en bolsa escrotal. B- Gato adulto. Úlcera y edema en mucosa peneana. (Alessandra Pereira, Rio de Janeiro, 2013).

Signos extracutáneos también pueden ser observados principalmente a nivel respiratorio, como estornudos y disnea, asociados a las lesiones de mucosa y plano nasal. Estos hallazgos suelen relacionarse con cuadros más graves de la enfermedad y con casos refractarios al tratamiento antifúngico. La linfadenitis generalizada y la pérdida de peso son comúnmente descritos. En animales que presentan letargia, fiebre, anorexia y postración, debe ser considerada la forma sistémica diseminada de la micosis (7).

Se sugiere una mayor incidencia en machos no castrados, con edad promedio de 2 años, en situación feral o acceso libre a la calle, por estar más expuestos a peleas propias de la especie, disputando territorios y hembras (4). Como se mencionó anteriormente, las lesiones en felinos son ricas en levaduras y el hongo se ha aislado de la cavidad oral y garras de animales mostrando lesiones cutáneas. Todo esto posibilita la transmisión del patógeno entre los gatos en el momento de las disputas (21).

Después de la inoculación de *Sporothrix spp.* en el tejido, el periodo prepatente dura en promedio 14 días, aunque puede extenderse por meses. La manifestación clínica dependerá del estado inmunológico del huésped. La respuesta inmune eficaz descrita compromete principalmente a la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos, estimulados por la liberación de IFN- γ , TNF- α , e IL-17A de los linfocitos Th1/Th17 (43). De igual forma, el sistema de complemento posee un papel importante en la respuesta, siendo activado tanto por la vía clásica como por la vía alternativa (44). No obstante, el hongo presenta algunos factores que influyen la evasión de la respuesta inmune en la patogenia, como la producción de melanina y superóxido dismutasa, que impiden la degradación por especies reactivas de oxígeno y facilitan su supervivencia en el interior de los fagocitos (45,46). La invasión del tejido cutáneo está asociada a la acción de la proteinasa I (47) y se estima que el termodimorfismo esté relacionado con la patogenicidad y expresión de genes de virulencia (48).

Investigadores compararon el genoma y el proteoma de *S. brasiliensis* con el de *S. schenckii*, identificando 9 proteínas (acetil coenzima A, aminopeptidasa I, rhamnolipidos biosíntesis 3-oxoacil-[acil-carrier-protein] reductasa, gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, glucanasa extracelular de la pared celular, hidroximetilglutaril-CoA liasa, Mn superóxido dismutasa, proteína de choque térmico 70 kDa 1/8, proteína ligante de progesterona) presentes en el *S. brasiliensis* que tendrían funciones de adhesión, dimorfismo, evasión y/o modulación inmune, secreción de factores tóxicos y producción de biofilm, justificando la mayor virulencia de esta especie (40).

Por otro lado, en un estudio fue observado que el biofilm producido por cepas de *S. brasiliensis*, *S. schenckii sensu stricto*, *S. globosa* y *S. mexicana* exhibía morfología compleja, con una matriz extracelular envolviendo hifas y conidios, así como canales de agua que auxiliaban en la hidratación

y nutrición. Igualmente se notó que la presencia de biofilm influyó significativamente en el aumento de la resistencia a anfotericina B, caspofungina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol y voriconazol (49).

Se cree que las lesiones cutáneas más extensas en felinos sean consecuencia de una inhabilidad para formar granulomas bien organizados en respuesta a la micosis, debido a una menor cantidad de infiltrado linfocitario en la lesión (50). Más aún, el perfil de respuesta linfocitaria también está vinculado con la severidad y número de lesiones en gatos. Animales con múltiples sitios de implantación evidencian una mayor población de células T CD8+ y menor de T CD4+, mientras que animales con lesiones únicas poseen una población mayor de T CD4+ y menor de T CD8+ (51). En el modelo murino, la importancia de los linfocitos T CD4+ fue demostrada, donde la inhibición de la infección por *S. schenckii* fue ligada a una mayor población de T CD4+ y no a T CD8+ (52).

4. DIAGNÓSTICO

En la rutina ambulatoria, el diagnóstico de la esporotricosis felina se basa en los signos clínicos sumados a la historia y anamnesis detallados, implementando exámenes confirmatorios y complementarios, que podrían auxiliar al médico veterinario. El flujograma mostrado abajo (figura 9) presenta las etapas del abordaje de un animal con lesiones sospechosas de esporotricosis. A pesar de que el cultivo micológico es el método considerado como "gold standard", otras técnicas que evidencien el agente etiológico, como la citopatología y la histopatología, o incluso técnicas que indiquen un contacto previo con *Sporothrix spp* por la presencia de anticuerpos específicos, como ELISA, pueden ser utilizadas de forma pareada, buscando aumentar la sensibilidad y rapidez del diagnóstico (53).

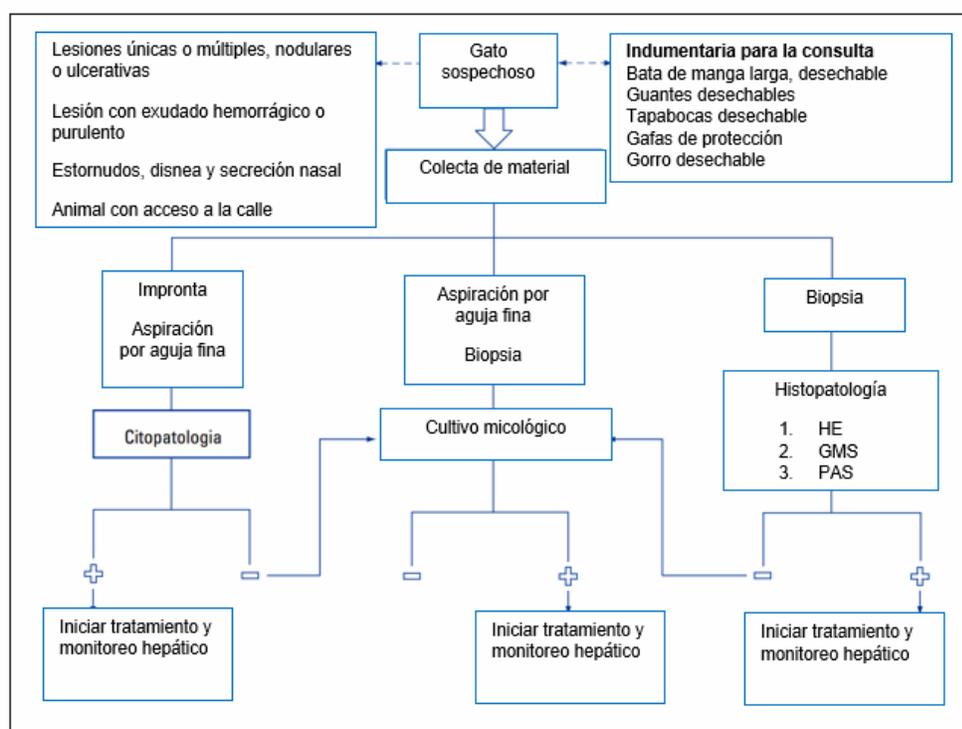


Figura 9 - Flujograma del abordaje de gatos sospechosos de esporotricosis. +: resultado positivo; -: resultado negativo; HE: hematoxilina/eosina; GMS: Grocott-Gomori metenamina de plata; PAS: ácido peryódico de Schiff (53).

4.1 DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO

El examen citopatológico es realizado a partir de muestras colectadas de las lesiones por impronta directa y/o frotis de exudados o aspirados en lámina de vidrio, que posteriormente son sometidas a coloraciones de Gram, Wright, Giemsa, Rosenfeld, Romanovsky y sus derivados (Diff-Quick). Esta técnica evidencia estructuras levaduriformes redondas, ovaladas o en formato de cigarro, de 3–5 μm de diámetro y 5–9 μm de largo, libres o internalizadas en los fagocitos, donde es posible observar un halo más claro a su alrededor, como ilustra la figura 10 (7).

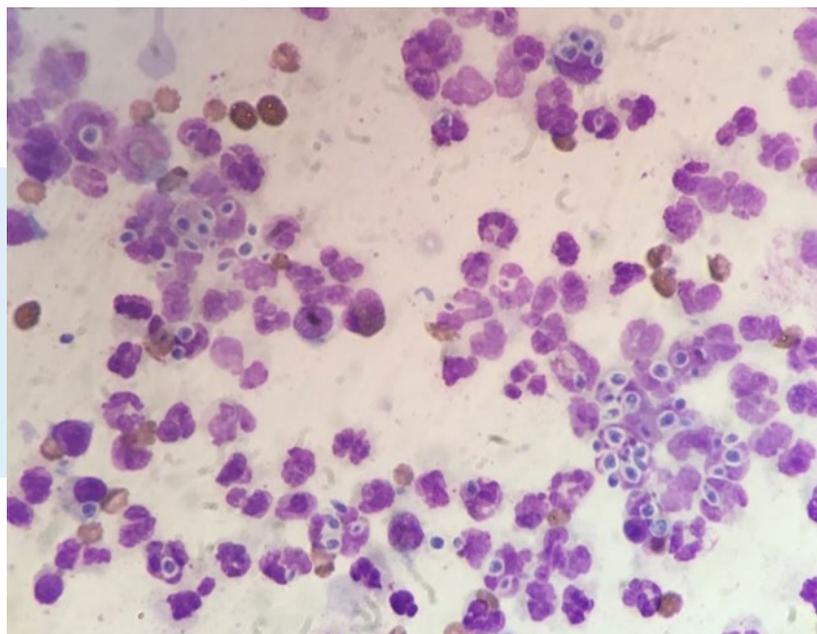


Figura 10 – Impresión directa de lesión en un gato con esporotricosis, demostrando numerosas estructuras levaduriformes en forma de cigarro u ovaladas, con halo en el entorno, internalizadas en neutrófilos. Coloración Diff Quick, aumento de 1000x. (Alessandra Pereira, Rio de Janeiro, Brasil, 2015).

La citopatología es un método diagnóstico rápido, de fácil ejecución y de bajo costo, considerado sensible en felinos gracias al gran número de estructuras levaduriformes presentes en esta especie. Es importante resaltar que la falta de visualización de estructuras compatibles con *Sporothrix spp.* no implica necesariamente que el animal no esté siendo afectado por la micosis (41,54). Además de exigir entrenamiento y experiencia del profesional encargado del análisis de las muestras, el diagnóstico citopatológico puede verse comprometido cuando el material colocado en la lámina se encuentra en cantidad inadecuada o con fallas en la coloración (55). Estudios han mostrado diferentes niveles de sensibilidad de la prueba diagnóstica, que varían entre 78,9% (56), 84,9% (54) y 52,6% (55). Este último evidenció interferencia del tratamiento previo con itraconazol en el resultado del examen. De este modo, la citopatología es considerada como una técnica de diagnóstico presuntivo, siendo el cultivo micológico el "gold standard" (55).

4.2 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

El examen histopatológico es una opción viable cuando la citopatología y el cultivo no visibilizan la presencia de levaduras o crecimiento fúngico, respectivamente, aunque persista la sospecha de esporotricosis. La histopatología es útil además para otros diagnósticos diferenciales, como carcinoma de células escamosas (57). El material puede ser colectado a través de un *punch* o con una lámina de bisturí estéril, con el animal sedado y con uso de anestesia local. La fijación se efectúa en formalina al 10% y la coloración con Grocott-Gomori Metenamina

de Plata (GMS). La lámina es considerada positiva al observarse estructuras acastañadas, redondas o en forma de cigarro, de 2-6 μm como ilustra la figura 11 (58). Investigadores reportaron que el hallazgo histopatológico más frecuente es la inflamación supurativa granulomatosa, caracterizada por gran cantidad de infiltrado neutrofílico, al igual que la presencia de granulomas pobremente formados (50). La sensibilidad de esta prueba llega a ser de un 91.3% (58).

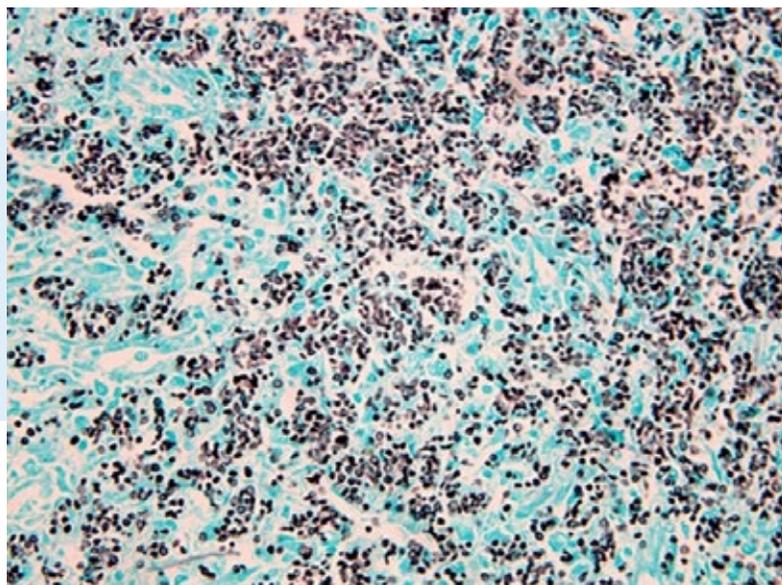


Figura 11 - Corte histológico de una lesión de piel en un gato con esporotricosis, teñida con Grocott-Gomori Metenamina de plata (GMS). Se pueden observar numerosas estructuras levaduriformes acastañadas en forma de cigarro u ovaladas (7).

4.3 DIAGNÓSTICO INMUNOHISTOQUÍMICO

Esta técnica consiste en la observación microscópica de antígenos fúngicos presentes en el tejido colectado de la misma forma que para el examen histopatológico, marcados por anticuerpos específicos. El sistema estreptavidina-peroxidasa es utilizado para darle a las levaduras marcadas la coloración acastañada, como ilustra la figura 12. Aunque la inmunohistoquímica sea poco empleada en la rutina clínica, presenta una sensibilidad descrita de 88,6% (58).

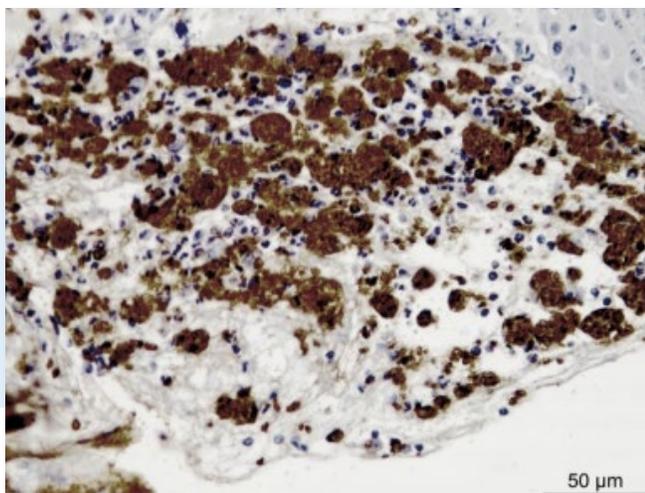


Figura 12 - Fragmento de piel ulcerada de felino doméstico. Numerosas levaduras y antígenos intracelulares de *Sporothrix spp.* marcadas en castaño. Inmunohistoquímica anti-*Sporothrix spp.* 40x (59).

4.4 CULTIVO MICOLÓGICO

En los casos en los cuales los exámenes citopatológicos e histopatológicos sean negativos no es posible descartar la esporotricosis, ya que como se señaló anteriormente, el "gold standard" continúa siendo el cultivo micológico con la subsecuente identificación del microorganismo (33). El cultivo puede ser realizado a partir de hisopados de la lesión, sembrados en medio Sabouraud Dextrosa puro, enriquecido con cicloheximida y cloranfenicol (comercialmente conocido como Mycosel®), utilizando la técnica de estrias por agotamiento. Si se obtiene crecimiento sugestivo, se debe realizar la técnica del microcultivo, cuyo objetivo es inducir al hongo a generar su forma de micelio y estructuras reproductivas. La identificación a nivel de género requiere de la observación de hifas hialinas, septadas y delgadas, con conidios en forma de gota implantados alrededor del conidióforo tomando su aspecto de "margarita" (25,26,27). Se recomienda realizar la prueba del termodimorfismo, en la cual el cultivo es sembrado en agar infusión cerebro-corazón (*Brain Heart Infusion - BHI*) e incubada a temperatura de 37°C, simulando el ambiente del huésped. La prueba se considera positiva si la macromorfología demuestra cultivos cerebriformes, húmedos y de tonos crema y la micromorfología, estructuras levaduriformes, redondas o en forma de cigarro, de 2-6 μm (25).

4.5 ELISA Y PCR

Otro método diagnóstico ya bien establecido a nivel de investigación, y cada vez más empleado en la rutina clínica es el Ensayo de Inmunoabsorción Enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* - ELISA), cuyo concepto se enfoca en evaluar la presencia de anticuerpos específicos contra el extracto bruto del hongo o contra el antígeno de pared celular ligante de la Fracción ConA del *Sporothrix schenckii* (SsCBF), demostrando altas sensibilidad y especificidad (60). El cultivo puede tener en algunas ocasiones dificultades relacionadas con contaminaciones, debido a la gran carga microbiológica de las lesiones. En este contexto, el ELISA viene siendo utilizado como auxiliar a los métodos diagnósticos anteriormente descritos, que cuando son pareados, ofrecen más sensibilidad al diagnóstico y confianza al médico veterinario, optimizando el tiempo entre la primera visita y el inicio del tratamiento del paciente. De igual manera, la técnica ha sido propuesta como una herramienta de evaluación de la respuesta terapéutica y acompañamiento clínico. Esto debido que los títulos de IgG anti-SsCBF producidos por la infección, disminuyen paulatinamente durante el periodo de uso de los antifúngicos, indicando una mejoría clínica y auxiliando en la decisión de interrumpir la medicación, lo que representa un

desafío actual en la lucha contra la esporotricosis en felinos (61).

Otra opción diagnóstica, aún poco empleada en la rutina ambulatoria y la clínica, es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en la que el material genético del hongo es amplificado y reconocido a través de la comparación con un banco de datos ya establecido, posibilitando una identificación bastante sensible de la especie (3). Los genes blanco descritos incluyen los que codifican la β -tubulina, la calmodulina (CAL) y la quitina sintasa (CHS), siendo estos muy utilizados en investigación (62). Una ventaja de la PCR, además de su alta sensibilidad, es la información que ofrece sobre la especie causante de la enfermedad, lo que puede ser útil tanto para estudios epidemiológicos como para la escogencia del tratamiento del gato, pues se sabe que el *S. brasiliensis* es más patogénico que otras especies (31). Este método molecular auxilia en el estudio e identificación de genes de resistencia a fármacos, como mutaciones en los genes de las citocromo P450 monoxigenasas, principalmente la CYP51. El cambio de aminoácidos en el sitio de unión T230N del itraconazol, demostró estar relacionado con la resistencia a los azoles, por ejemplo (63).

5. TRATAMIENTO

El tratamiento de la esporotricosis felina es desafiante y dependiente de factores relacionados al huésped, al tutor y a la cepa del hongo causante de la micosis. En el gato, la condición del sistema inmune, la calidad de la dieta, aspectos epidemiológicos como acceso a la calle y a otros animales, así como el estado reproductivo, deben ser considerados. Otro punto importante a tener en cuenta en esta especie es la presencia de efectos colaterales (anorexia, vómito, diarrea) relacionados con la medicación, que muchas veces llevan a su suspensión. El tutor debe ser informado del tiempo prolongado de terapia y de la importancia de su compromiso con la misma. El estrés generado por estos largos periodos de tratamiento podría reducir la aceptación del paciente a la administración de los fármacos, dificultando el manejo de la patología y resultando en el abandono prematuro de la terapéutica. Finalmente, aspectos inherentes a la cepa no deberían ser descartados, principalmente en casos no responsivos, toda vez que estudios mostraron la resistencia a algunos medicamentos (64,65,66).

5.1 AZOLES

Los antifúngicos azólicos actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol, el principal lípido de la membrana celular de los hongos. Esto ocurre por medio de la unión de los azoles al citocromo P450 fúngico, que cataliza la reacción de desmetilación del lanosterol en ergosterol. El evento genera un acúmulo de lanosterol en el interior de la célula y un desequilibrio de la membrana celular por inhibición de la síntesis de ergosterol lo cual retarda el crecimiento fúngico y causa la muerte celular (67). Son fármacos bastante utilizados por tener amplio espectro de acción, combatiendo varias infecciones fúngicas. Presentan una mayor toxicidad por poseer afinidad también con el citocromo P450 animal, interfiriendo en procesos celulares como la síntesis del colesterol. Los azoles son primariamente fungistáticos, con efecto fungicida a dosis altas (27,68,69). El protocolo sugerido de tratamiento para la esporotricosis felina utiliza primariamente el itraconazol (4,70,71). Se trata de un derivado triazólico sintético, descubierto en los años 80s y considerado más seguro por su mayor afinidad con el citocromo P450 fúngico y su buena distribución en los tejidos, gracias a la presencia de más átomos de nitrógeno en su molécula (72).

La dosis de itraconazol recomendada varía de acuerdo con el rango de peso del felino. Gatos con menos de 1 kg, deben recibir 25 mg cada 24 horas y los gatos entre 1 y 3 kg, 50 mg del fármaco.

Por último, la dosis en pacientes con más de 3 kg es de 100 mg cada 24 horas. La medicación puede ser ofertada directamente por vía oral o mezclada con algún alimento palatable, lo que facilita la administración y disminuye el riesgo de transmisión zoonótica de la esporotricosis (7). Es necesario que el tratamiento perdure un mes posterior a la resolución de las lesiones o dos meses después de la recuperación de los síntomas respiratorios (5,7,33,71). No es recomendada la utilización del itraconazol magistral, ya que algunos estudios evidenciaron su bioinequivalencia cuando fue comparado con el fármaco comercial. Entretanto, la posibilidad del uso de genéricos no interfiere en la acción de la molécula (73,74).

En cuanto a los efectos colaterales del tratamiento en felinos, los desórdenes gastrointestinales son los más observados con el uso de los azoles. Debido a su metabolismo hepático, es recomendado que se realicen análisis periódicos de las transaminasas durante la terapia, como forma de monitorización (75). En casos de animales que muestren signos clínicos de toxicidad, es recomendado interrumpir la administración de la medicación hasta la recuperación, que puede durar de una a dos semanas. Adicionalmente, el uso de hepatoprotectores en caso de alteraciones en las enzimas hepáticas, también es sugerido, como la S-adenosilmetionina (SAME) a 20 mg/kg/24h (7).

5.2 YODUROS INORGÁNICOS

Dentro de la familia de los yoduros inorgánicos, el yoduro de potasio se destacó como fármaco utilizado en el tratamiento de la esporotricosis antes del descubrimiento de los azoles. Se trata de un compuesto formado con 76% de yodo halogénico y 23% de metal alcalino potasio, usado en la terapéutica del hipertiroidismo y enfermedad de Graves, inhibiendo la liberación de hormonas

tiroideas (76,77). Su mecanismo de acción antifúngica no es completamente dilucidado, aunque estudios reporten la inhibición de la producción del biofilm por parte de la levadura del complejo *Sporothrix spp in vitro* (49). Es una opción de tratamiento viable por el bajo costo, pudiendo ser utilizada en casos en los que la monoterapia con itraconazol resulte en una respuesta débil. La dosis

descrita en la literatura es de 5-20mg/kg, una vez por día, con una duración de varios meses (7,78). Los efectos secundarios son comúnmente descritos e incluyen hiporexia, letargia, pérdida de peso, anorexia, vómito, diarrea y elevación de las transaminasas hepáticas, siendo reversibles con la interrupción del medicamento o la disminución de la dosis. Se recomienda el acompañamiento clínico y bioquímico de los pacientes durante el tratamiento (33,78,79).

5.3 ASOCIACIÓN DE ITRACONAZOL Y YODURO DE POTASIO

La asociación de itraconazol y yoduro de potasio ha sido descrita para el tratamiento de la esporotricosis, en casos refractarios a la monoterapia con azoles y en animales con múltiples lesiones cutáneas, lesiones en mucosas y signos respiratorios, hallazgos asociados a la forma más severa de la patología (70,80). Las dosis recomendadas de itraconazol son las mismas utilizadas en la monoterapia y la de yoduro de potasio varía de 2,5-5mg/kg/24h, pudiendo ser aumentada hasta 10-20mg/kg/24h en casos de gatos con respuesta inadecuada a la terapia. Durante la primera semana de tratamiento, se administra el yoduro en días intercalados, pasando al uso diario apenas en la segunda semana. El medicamento debe ser preparado en farmacias especializadas para obtener la dosis correcta para cada animal (7).

5.4 MACRÓLIDOS POLIÉNICOS

La anfotericina B es un macrólido heptaeno, producido por el actinomiceto *Streptomyces nodosus* a través de un proceso de fermentación. Es un fármaco que presenta una porción hidrofóbica, compuesta por una cadena poliénica de hidrocarburos, y por una porción hidrofílica, compuesta de cadenas polihidroxílicas. La cadena de hidrocarburos interactúa con el ergosterol de la membrana fúngica formando poros, que ocasionan el desequilibrio osmótico de la célula, inestabilidad de la membrana y la consecuente muerte celular (81). Posee acción fungicida o fungistática, dependiendo de la susceptibilidad del microorganismo y ha sido descrita alta nefrotoxicidad en felinos (68,82,83). La utilización de la anfotericina B vía subcutánea o intralesional asociada al itraconazol oral, es una opción en casos de fracaso de la monoterapia con itraconazol (7,84). Algunos autores describieron la dosis de 5mg/ml de anfotericina B diluida en suero fisiológico, asociada a lidocaína al 1%, aplicadas una vez por semana, sumada al itraconazol oral en las dosis sugeridas. La aplicación se efectuó con el animal sedado, hasta la observación de la hinchazón subcutánea de la lesión. El éxito del tratamiento ocurrió en 72,7% de los animales durante este estudio, con un número de aplicaciones que osciló de 1 a 5 inyecciones subcutáneas. Sin embargo, recomiendan realizar más estudios con un número superior de gatos, para evaluar a mayor escala los efectos positivos y colaterales de esta asociación (82).

5.5 CIRUGÍA

La resección quirúrgica de las lesiones fue descrita en un animal con lesiones cutáneas recidivantes en la región de la bolsa escrotal. Fue realizada la exéresis total de bolsa escrotal y orquiectomía bilateral con cordón y testículos descubiertos, en asociación al tratamiento antifúngico con itraconazol oral. El tratamiento se mantuvo por dos meses posteriores a la cicatrización de la herida quirúrgica y el paciente no presentó más lesiones. A pesar de ser eficiente, la cirugía se limita a sitios anatómicos donde sea posible retirar el tejido involucrado (86).

5.6 CRIOCIRUGÍA

Además de la resección quirúrgica, la criocirugía representa una alternativa que puede ser asociada al tratamiento antifúngico. Consiste en la aplicación tópica de frío, con el objetivo de causar la muerte del tejido comprometido por la infección fúngica. En el primer relato del uso de criocirugía en gatos con esporotricosis, se describió el empleo de esta técnica con nitrógeno líquido en un paciente con lesión refractaria al itraconazol oral (87). Investigadores condujeron un estudio que utilizó nitrógeno líquido en asociación con el itraconazol oral a dosis de 10mg/kg/24h, incluso hasta cuatro semanas después de la resolución de las lesiones. De los 13 animales sometidos al estudio, 11 exhibieron curación clínica sin posterior recidiva (88).

5.7 TERMOTERAPIA

La termoterapia es otra opción por considerar, usada en conjunto con el tratamiento antifúngico o como monoterapia. En un artículo se expuso la termoterapia como único tratamiento en un felino con lesión cutánea fija. Fue aplicada una bolsa térmica de agua a temperatura entre 40-42°C sobre la lesión por 15 minutos, dos veces al día (89). Ese rango de temperatura inhibiría el crecimiento del microorganismo (90). La cicatrización de la lesión ocurrió luego de las primeras tres semanas de terapéutica, que fue continuada por cuatro semanas más después de la resolución clínica, sin descripción de recidiva. Pese a que este método sea eficiente, su uso es limitado a los animales cooperantes, que muestren la forma fija de la enfermedad en localizaciones anatómicas accesibles (89).

6. PREVENCIÓN Y CONTROL

En una visión a menor escala, la educación en salud de los tutores de felinos es esencial. Medidas como alertar sobre los peligros de mantener un animal doméstico con acceso libre a la calle, informar de los beneficios de la castración y de los cuidados necesarios de bioseguridad al lidiar con gatos con lesiones sospechosas (uso de guantes, tapabocas, delantales y gafas de protección) para evitar mordidas y arañazos (14), pueden hacer la diferencia. Sumado a esto, son fundamentales campañas que enfatizan en la tenencia responsable de los gatos y aclaren la importancia de la adhesión al tratamiento en los pacientes enfermos, que suele durar por meses o años, y la alta posibilidad de aparición de recidivas (5).

Acciones a mayor escala incluirían la integración de instituciones de investigación con órganos del ministerio de salud. Es evidente la necesidad de un amplio programa de atención ambulatoria gratuito que abarque medicina humana y veterinaria en ciudades con alto número

de casos. Actualmente, gran parte de los servicios veterinarios para esporotricosis se dan en clínicas particulares, donde un porcentaje importante de la población no tiene facilidad de acceso (91).

La epidemiología de la esporotricosis envuelve animales, humanos y medio ambiente, siendo esencial en ese contexto el abordaje a través de la perspectiva de la salud única. En áreas urbanas, la población de felinos ferales en constante contacto con áreas arborizadas, ricas en materia orgánica, promueven la manutención de la forma saprófita del *Sporothrix spp.* Estos animales a su vez entran en contacto con gatos semidomésticos y domésticos con acceso a la calle, en situaciones de peleas, disputas por territorios y hembras, y es en esos momentos cuando la transmisión entre gatos acontece. Al retornar a la convivencia próxima con seres humanos, estos gatos infectados son piezas clave en la comprensión de los eventos zoonóticos de la esporotricosis. Demeritar la alarmante situación de la esporotricosis felina, principalmente

en zonas endémicas, es también desestimar la salud humana. El diálogo entre profesionales de la medicina humana y veterinaria, epidemiólogos, microbiólogos, ecólogos, ingenieros ambientales y áreas afines se convierte en imprescindible, a nivel de instituciones gubernamentales responsables por acciones de salud pública. Esto permitirá tomar medidas efectivas y desarrollar programas eficaces de control y prevención que engloben no solo

situaciones donde el hongo ya esté causando la micosis, sino también su presencia y manutención en el ambiente (92).

Adicionalmente, medidas de control poblacional como la castración de felinos domésticos en situación feral son primordiales, contribuyendo a la disminución del número de casos tanto en animales como en humanos de la región (53).

CONCLUSIONES

El control de la esporotricosis representa un desafío, principalmente en áreas como Rio de Janeiro y otras zonas de Brasil, donde asume un carácter hiperendémico debido a su alta transmisibilidad entre felinos y su naturaleza zoonótica.

El tratamiento de la enfermedad es difícil, prolongado y con alta probabilidad de recidivas, lo que exige compromiso y cuidados especiales del tutor, así como un acompañamiento médico veterinario especializado. Es extremadamente importante resaltar que la esporotricosis afecta de forma desigual a la población, siendo más prevalente en regiones con bajas tasas de escolaridad y renta *per capita*, con pobre accesibilidad a servicios veterinarios.

Esta situación deja al descubierto la importancia de las instituciones públicas y privadas, que deben trazar planes de acción en diversos frentes. Difusión de información, educación sanitaria, entrega de medicamentos y atención primaria, garantizando así el acceso universal y gratuito a la salud bajo el concepto de "Salud Única".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rippon J. Sporotrichosis, in: Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes, 3rd ed., W. B. Saunders, Company, Philadelphia, 1988. pp. 325–352.
- Schubach T, Menezes R, Wanke B. Sporotrichosis. In: Greene C.E. (Ed.), Infectious Diseases of the Dog and Cat. 4th ed. Elsevier, St Louis, 2012. P. 645–650.
- Oliveira M, Almeida-Paes R, Gutierrez-Galhardo M, et al. Molecular identification of the sporothrix schenckii complex. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31(1): 2–6. 2014a.
- Schubach M, Schubach A, Okamoto T, et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001). *J Am Vet Med A* 2004;224(10):1623–1629.
- Pereira S, Gremião I, Kitada A, et al. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47(3):392–393.
- Montenegro H, Rodrigues A, Dias M, et al. Feline sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis*: an emerging animal infection in São Paulo, Brazil. *BMC Vet Res* 2014; 10:269.
- Gremião I, Da Rocha E, Montenegro H, et al. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. *Braz J Microbiol* 2020;52(1):107–124.
- Barros M, Paes R, Schubach A. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24 (4):354–633.
- Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo M, et al. Global epidemiology of sporotrichosis. *Medl Mycol* 2015;53(1):3–14.
- Orofino-Costa R, Maruques P, Rodrigues A, et al. Sporotrichosis: An update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol* 2017; 92 (5): 606–620.
- Quintal D. Sporotrichosis infection on mines of the Witwatersrand. *J Cutan Med Surg* 2000; 4 (1): 51–4.
- Dixon D, Salkin I, Duncan R, et al. Isolation and characterization of *Sporothrix schenckii* from clinical and environmental sources associated with the largest U.S. epidemic of sporotrichosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29(6):1106–1113.
- Gremião I, Oliveira M, Monteiro de Miranda L, et al. Geographic expansion of sporotrichosis, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2020;26 (3):621–624.
- Silva M, Costa M, Torres C, et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2012; 28(10):1867–1880.
- Barros M, Schubach T, Galhardo M, et al. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2001; 96(6): 777–779.
- Lopes Bécerra L, Schubach A, Costa R. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *An Acad Bras Ciências* 2006;78: 293–308.
- Schubach A, Barros M, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(2):129–133.
- Schubach T, Schubach A, Dos Reis R, et al. *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Mycopathologia* 2002;153(2):83–86.
- Madrid I, Mattei A, Fernandes C, et al. Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in southern Brazil. *Mycopathologia* 2012; 173(4):265–273.
- Borges T, Rossi C, Fedullo J, et al. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the claws of domestic cats (indoor and outdoor) and in captivity in São Paulo (Brazil). *Mycopathologia* 2013;176(1-2):129–137.
- Macêdo-Sales P, Souto S, Destefani C, et al. Domestic feline contribution in the transmission of *Sporothrix* in Rio de Janeiro State, Brazil: A comparison between infected and non-infected populations. *BMC Vet Res* 2018;14(1):1–10.
- Ministério da Saúde do Brasil. Gabinete do Ministro. Portaria nº 264, 2020. Diário Oficial da União. Brasília, DF. p. 97.
- Macêdo-Sales P, Souza I, Della-Terra P, et al. Coinfection of domestic felines by distinct *Sporothrix brasiliensis* in the Brazilian sporotrichosis hyperendemic area. *Fungal Genet Biol* 2020;140: 103397.
- Gremião I, Miranda I, Reis E, et al. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. *PLoS pathogens* 2017; 13(1): e1006077.
- Marimon R, Cano J, Gené J, et al. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol* 2007;45 (10):3198–3206.

26. Kwon-Chung K, Bennett J. *Medical mycology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1992. 866 p.
27. Oliveira M, Almeida-Paes R, Medeiros M, et al. Phenotypic and Molecular Identification of Sporothrix Isolates from an Epidemic Area of Sporotrichosis in Brazil. *Mycopathologia* 2011; 172(4): 257–267.
28. Lacaz C, Porto E, Martins J, et al. *Tratado de micologia médica*. Bertrand Dupont. g. ed. São Paulo, Sarvier, 2002. 1104 p.
29. Oliveira M, Verissimo C, Sabino R, et al. First autochthonous case of sporotrichosis by *Sporothrix globosa* in Portugal. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78(4):388–390.
30. Beer Z, Duong T, Wingfield M. The divorce of *Sporothrix* and *Ophiostoma*: solution to a problematic relationship. *Stud Mycol* 2016; 83:165–191.
31. Rodrigues A, De Hoog G, De Camargo Z. Sporothrix Species Causing Outbreaks in Animals and Humans Driven by Animal-Animal Transmission. *PLoS pathogens* 2016;12(7): e1005638.
32. Cruz I, Figueredo-Carvalho M, Zancopé-Oliveira R, et al. Evaluation of melanin production by *Sporothrix luriei*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2018;113(1): 68–70.
33. Lloret A, Hartmann K, Pennisi M, et al. Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 2013;15 (7):619–623.
34. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez M, et al. Global epidemiology of sporotrichosis. *Med Mycol J* 2014;53 (1):3–14.
35. Rodrigues A, Sybren de Hoog G, De Cássia Pires D, et al. Genetic diversity and antifungal susceptibility profiles in causative agents of sporotrichosis. *BMC Infect Dis* 2014;14 (1):1–9.
36. Córdoba S, Isla G, Szusz W, et al. Molecular identification and susceptibility profile of *Sporothrix schenckii* sensu lato isolated in Argentina. *Mycoses* 2108;61(7):441–448.
37. Etchecopaz A, Lanza N, Toscanini M, et al. Sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* in Argentina: Case report, molecular identification and in vitro susceptibility pattern to antifungal drugs. *J Mycol Med* 2020;30(1):100908.
38. Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Mayayo E, et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(7): 651–655.
39. Mario D, Schaffer I, Peroza I, et al. *Sporothrix brasiliensis* produces the highest levels of oxidative stress in a murine model among the species of the *Sporothrix schenckii* complex. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017;50(4): 554–557.
40. Rossato I, Moreno I, Jamalain A, et al. Proteins potentially involved in immune evasion strategies in *Sporothrix brasiliensis* elucidated by Ultra-High-Resolution Mass Spectrometry *mSphere* 2018; 3(3): e00514-17.
41. Welsh R. Sporotrichosis. *J Am Vet Med A* 2003;223 (8):1123–1126.
42. Crothers S, White S, Ihrke P, et al. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987–2007). *Vet Dermatol* 2009;20(4):249–259.
43. Uenotsuchi T, Takeuchi S, Matsuda T, et al. Differential induction of Th1-prone immunity by human dendritic cells activated with *Sporothrix schenckii* of cutaneous and visceral origins to determine their different virulence. *Int Immunol* 2006;18 (12):1637–1646.
44. Scott E, Muchmore H, Fine D. Activation of the alternative complement pathway by *Sporothrix schenckii*. *Infect Immun* 1986;51(1):6–9.
45. Teixeira P, Alves R, Rodrigues F, et al. L-DOPA accessibility in culture medium increases melanin expression and virulence of *Sporothrix schenckii* yeast cells. *Med Mycol* 2010;48 (5): 687–695.
46. Téllez M, Batista A, Portuondo D, et al. *Sporothrix schenckii* complex biology: Environment and fungal pathogenicity. *Microbiology* 2014; 160: 2352–2365.
47. Alba-Fierro C, Pérez-Torres A, Toriello C, et al. Molecular Components of the *Sporothrix schenckii* Complex that Induce Immune Response. *Curr Microbiol* 2016; 73(2):292–300.
48. Carlos I. Sporotrichosis: new developments and future prospects. Springer, 194 p. 2015.
49. Brilhante R, Queiroz M, Santos V, et al. Potassium iodide and miltefosine inhibit biofilms of *Sporothrix schenckii* species complex in yeast and filamentous forms. *Med Mycol* 2019;57 (6): 464–472.
50. Miranda I, Silva F, Quintella I, et al. Feline sporotrichosis: histopathological profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2013;36(4): 425–432.

51. Miranda I, Santiago M, Schubach T, et al. Severe feline sporotrichosis associated with an increased population of CD8low cells and a decrease in CD4+ cells. *Med Mycol* 2016;54(1):29–39.
52. Tachibana T, Matsuyama T, Mitsuyama M. Involvement of CD4+ T cells and macrophages in acquired protection against infection with *Sporothrix schenckii* in mice. *Med Mycol* 1999;37(6):397–404.
53. Santos I, Schubach T, Leme L, et al. Sporotrichosis-The main differential diagnosis with tegumentary leishmaniosis in dogs from Rio de Janeiro, Brazil. *Vet Parasitol* 2007;143 (1): 1–6.
54. Silva J, Passos S, Menezes R, et al. Diagnostic accuracy assessment of cytopathological examination of feline sporotrichosis. *Med Mycol* 2015; 53 (8):880–884.
55. Macêdo-Sales P, Souto S, Destefani C, et al. Diagnóstico laboratorial da esporotricose felina em amostras coletadas no estado do Rio de Janeiro, Brasil: limitações da citopatologia por imprint. *Rev Pan-Amaz Saúde* 2018;9(2):13–19.
56. Pereira S, Menezes R, Gremião I, et al. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. *J Feline Med Surg* 2011;13(4):220–223.
57. Mauldin A, Peters-Kennedy J. Integumentary System. In: Maxie MG, ed. *Jubb, Kennedy and Palmers Pathology of Domestic Animals*. 6th ed. Vol 1. New York, NY: Elsevier Saunders; 2016. 509–736p.
58. Silva J, Miranda L, Menezes R, et al. Comparison of the Sensitivity of Three Methods for the Early Diagnosis of Sporotrichosis in Cats. *J Comp Pathol* 2018;160:72–78.
59. Silva J. Avaliação da sensibilidade de métodos diagnósticos e da carga fúngica durante o tratamento com itraconazol na esporotricose felina. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul, 109p, 2016.
60. Parreiras de Jesus A, Grossi A, Sernizon N, et al. Serological tests using *Sporothrix* species antigens for the accurate diagnosis of sporotrichosis: a meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020; 98 (3):115131.
61. Baptista V, Barros G, Santos G, et al. Promising application of the SsCBF ELISA test to monitor the therapeutic response of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* from Brazilian epidemics. *Braz J Microbiol* 2021; 52(1):145–153.
62. Oliveira M, Almeida R, Correa D, et al. A case of sporotrichosis caused by different *Sporothrix brasiliensis* strains: Mycological, molecular, and virulence analyses. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2019; 114 (9):1–13.
63. Matowane R, Wieteska L, Bamal H, et al. In silico analysis of cytochrome P450 monooxygenases in chronic granulomatous infectious fungus *Sporothrix schenckii*: Special focus on CYP51. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2018;1866 (1):166–177.
64. Chaves A, De Campos M, Barros M, et al. Treatment abandonment in feline sporotrichosis - study of 147 cases. *Zoonoses public health* 2013;60(2):149–153.
65. Carnero L, Lozoya N, González S, et al. Immunity and treatment of sporotrichosis. *J Fungi* 2018;4 (3):100.
66. Waller S, Kutscher M, Martins I, et al. Susceptibility and resistance of *Sporothrix brasiliensis* to branded and compounded itraconazole formulations. *Braz J Microbiol* 2021; 52(1):155–162.
67. Chen A, Sobel J. Emerging azole antifungals. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10 (1):21–33.
68. Catalán M, Montejo J. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *Rev Iberoam Micol* 2006;23 (1):39–49.
69. MuñozC, Giusiano G, Ezkurra P, et al. MOA yeast review. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 130–139.
70. De Souza E, Borba C, Pereira S, et al. Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*. *Scientific reports* 2018;8(1): 9074.
71. Miranda I, Silva J, Gremião I, et al. Monitoring Fungal Burden and Viability of *Sporothrix* spp. in Skin Lesions of Cats for Predicting Antifungal Treatment Response. *J Fungi* 2018; 4(3): 92.
72. HARIA, M, Bryson H, Goa K. Itraconazole. *Drugs* 1996; 51(4):585–620.
73. Mawaby D, Whittemore J, Genger S, et al. Bioequivalence of orally administered generic, compounded, and in-

- novator-formulated itraconazole in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2014; 28(1):72–77.
74. Renschler J, Albers A, Sinclair-Mackling H, et al. Comparison of compounded, generic, and Innovator-Formulated Itraconazole in dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2018;54(4):195–200.
 75. Pereira S, Passos S, Silva J, et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. *Vet Rec* 2010;166(10):290–294.
 76. Piantanida E. Preoperative management in patients with Graves' disease. *Gland Surg* 2017;6 (5):476–481.
 77. Tsai C, Yang P, Lee J, et al. Effects of Preoperative Iodine Administration on Thyroidectomy for Hyperthyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160 (6):993–1002.
 78. Reis E, Gremião I, Kitada A, et al. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. *J Feline Med Surg* 2012; 14 (6):399–404.
 79. Rocha R. Tratamento da Esporotricose Felina refratária com a associação de Iodeto de Potássio e Itraconazol oral. Tese de Mestrado em pesquisa clínica em doenças infecciosas INI/IOC. p. 62, 2014.
 80. Gremião I, Menezes R, Schubach T, et al. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. *Med Mycology* 2015; 53: 15–21.
 81. Lemke A, Kiderlen A, Kayser O. Amphotericin B. *Appl Microbiol Biotechnol* 2005; 68 (2):151–162.
 82. Werner A, Werner B. Sporotrichosis in man and animal. *Int J Dermatol* 1994;33(10):692–700.
 83. Hamill R. Amphotericin B formulations: A comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013;73 (9):919–934.
 84. Gremião I, Schubach T, Pereira S, et al. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. *Aust Vet J* 2011; 89(9):346–351.
 85. Gremião I, Schubach T, Pereira S, et al. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. *J Feline Med Surg* 2009;11 (8):720–723.
 86. Gremião I, Pereira S, Rodrigues A, et al. Tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica convencional na esporotricose felina. *Acta Sci Vet* 2018; 34: 221.
 87. Pereira A, Daiha M, Pereira S, et al. Cryosurgery in a cat with localised sporotrichosis refractory to oral itraconazole. In: 1st International Meeting on *Sporothrix* and Sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil, 2013.
 88. Souza C, Lucas R, Ramadina R, et al. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. *J Feline Med Surg* 2016; 18 (2):137–143.
 89. Honse C, Rodrigues A, Gremião I, et al. Use of local hyperthermia to treat sporotrichosis in a cat. *Vet Rec* 2010;166 (7):208–209.
 90. Hiruma M, Kagawa S. The effects of heat on *Sporothrix schenckii* in vitro and in vivo. *Mycopathologia* 1983; 84(1): 21–30.
 91. Alzuguir C, Pereira S, Magalhães M, et al. Geo-epidemiology and socioeconomic aspects of human sporotrichosis in the municipality of Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil, between 2007 and 2016. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2019;114(2):99–106.
 92. Rossow J, Queiroz-Tellez F, Caceres D, et al. One Health Approach to Combatting *Sporothrix brasiliensis*: Narrative Review of an Emerging Zoonotic Fungal Pathogen in South America. *J Fungi* 2020;6(4): 247.