

Estudio de caso

Histoplasmosis en dos Gatos en el Gran San Miguel de Tucumán, Argentina

Histoplasmosis in Two Cats in Gran San Miguel de Tucumán, Argentina

S.L. Tacconi Robles^{1*}; F.D. Juárez²; I.V. Acosta¹

¹Hospital Escuela de la Carrera de Medicina Veterinaria - Facultad de Agronomía, Zootecnia y Veterinaria, Universidad Nacional de Tucumán (FAZyV-UNT). Florentino Ameghino S/N, El Manantial (4104), Tucumán, Argentina.

²Clínica veterinaria Dingo. Avenida Leandro N. Alem 85 (4103), Tafi Viejo, Tucumán, Argentina.

*Correo electrónico: sltacconirobles@herrera.unt.edu.ar

Resumen

Tanto los animales de compañía como las personas que residen o viajan por regiones donde la histoplasmosis es endémica se encuentran en peligro de exposición a *Histoplasma capsulatum*. Los gatos domésticos (*Felis catus*) son huéspedes muy susceptibles y son propensos a desarrollar histoplasmosis clínica. El diagnóstico presuntivo puede no ser obvio porque estos animales presentan una amplia variedad de signos clínicos inespecíficos. Los objetivos de este trabajo fueron describir dos casos clínicos de histoplasmosis y evaluar si la ciudad presenta las condiciones climáticas y geográficas necesarias para la sobrevivencia de *H. capsulatum* en el medio ambiente. Los gatos desarrollaron una enfermedad sistémica con signos dermatológicos, gastroentéricos y complicaciones respiratorias que los llevaron a la muerte. La forma diseminada fue la manifestación de presentación de la enfermedad. La ubicación geográfica y las características climáticas del Gran San Miguel de Tucumán, Argentina concuerdan con áreas de preferencia de este microorganismo, por lo tanto debería considerarse endémica en esta área. Los médicos veterinarios podríamos incorporarla en el diferencial, en presentaciones con linfadenomegalia, cojera y sinología dermatológica con lesiones nodulares y/o papulares, asociados a enfermedad sistémica.

Palabras clave: Felinos; Histoplasmosis; Micosis.

Abstract

Both companion animals and people residing in or traveling to regions where histoplasmosis is endemic are at risk of exposure to *Histoplasma capsulatum*. Domestic cats (*Felis catus*) are highly susceptible hosts and are prone to developing clinical histoplasmosis. The presumptive diagnosis may not be obvious because these animals present a wide variety of nonspecific clinical signs. The objectives of this work were to describe two clinical cases of histoplasmosis and to evaluate whether the city presents the climatic and geographical conditions necessary for the survival of the *H. capsulatum* in the environment. The cats developed a systemic disease with dermatological signs, gastroenteric signs and respiratory complications that led to death. The disseminated form was the presentation manifestation of the disease. The geographic location and the climatic characteristics of Gran San Miguel de Tucumán, Argentina agree with areas of preference for this microorganism, therefore the disease should be considered endemic in this city. Veterinary doctors could incorporate it into the differential, in presentations with lymphadenomegaly, lameness and dermatological sinology with nodular and/or papular lesions, associated with systemic disease.

Keywords: Felines; Histoplasmosis; Mycosis.

Reporte de Caso

Histoplasma capsulatum, agente etiológico de la micosis endémica histoplasmosis, es un hongo dimórfico que habita suelos con alto contenido de nitrógeno, especialmente aquellos enriquecidos con guano de aves o murciélagos que favorece el crecimiento del organismo al acelerar la esporulación (Wheat y Kauffman, 2003; Lyon *et*

al., 2004). Este hongo existe en el medio en su forma saprofítica filamentosa o pluricelular y en el cuerpo del huésped como levadura, las cuales tienen de 2 a 4 μm de diámetro y están rodeadas por una pared de 4 μm de espesor (Sanford y Straube, 1991). Este organismo puede sobrevivir frente a amplias fluctuaciones de temperaturas ambientales y prefiere áreas con condiciones cálidas (temperatura ambiente media de 22 a 29 °C),

Recibido: 01/09/2022; Aceptado: 05/12/2022.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

lluviosas (precipitaciones anuales de 890 a 1270 mm) y húmedas (67–87%). Estas condiciones por lo general se dan en latitudes de 45° norte y 30° sur (Greene, 2008). Esta micosis puede afectar tanto a humanos como a animales domésticos, como gatos y perros, siendo la principal vía de infección la inhalación de microconidios provenientes de áreas contaminadas (Brömel y Sykes, 2005). En la presentación clínica los gatos suelen mostrar neumonía, enfermedad gastrointestinal y, a veces, enfermedad diseminada progresiva (Brömel y Sykes, 2005; Aulakh *et al.*, 2012). También se han reportado casos de infecciones diseminadas sin signos respiratorios (Wolf, 1987; Aulakh *et al.*, 2012;). La histoplasmosis puede presentarse en gatos como una enfermedad nasal crónica (Grinstead *et al.*, 2021). Puede ocurrir afectación intestinal, con lesiones piogranulomatosas en el intestino delgado y adenopatías mesentéricas (Mavropoulou *et al.*, 2010). Los posibles factores de riesgo incluyen la coinfección con el virus de la leucemia felina, virus de la inmunodeficiencia felina y terapia crónica con corticosteroides. El patrón intersticial fue el patrón radiográfico más común vinculado con la enfermedad pulmonar (Aulakh *et al.*, 2012). Otros autores observaron hemofagocitosis en muestras de citología felina (Schaefer *et al.*, 2019). El diagnóstico generalmente se basa en la demostración de levaduras pequeñas intracelulares en los tejidos afectados mediante citología y/o histología (Brömel y Sykes, 2005). Todos los tejidos biopsiados deben someterse a tinción de Plata Metenamina de Grocott o ácido peryódico de Schiff. La sensibilidad del examen de tejidos varía según la carga de la enfermedad y depende en gran medida del grado de inmunosupresión del huésped (Hage *et al.*, 2011). El análisis con microscopio óptico tiene un papel sobresaliente en el diagnóstico de *H. capsulatum*. En efecto, la presencia de levaduras intracelulares entre 2 y 4 micras de diámetro, esféricas u ovaladas, con un centro basófilo rodeado por un halo claro, resume criterios suficientes para el diagnóstico de enfermedades fúngicas invasivas (De Pauw *et al.*, 2008). La similitud de *H. capsulatum* con otros hongos requiere de un estudio citológico preciso para distinguirlo de patógenos fúngicos endémicos (Thompson *et al.*, 2021). Los aspirados con aguja fina y la citología son de alta sensibilidad en el diagnóstico de histoplasmosis (Lloret *et al.*, 2013). El itraconazol (10 mg/kg PO q24h) es actualmente el tratamiento de elección

para la histoplasmosis (Aulakh *et al.*, 2012; Lloret *et al.*, 2013). El itraconazol ha sido recomendado como tratamiento estándar tanto en medicina humana como veterinaria, y es más eficaz y tiene menos efectos adversos que el ketoconazol (Greene, 2008). Los resultados de un estudio respaldan el uso de fluconazol como alternativa al itraconazol en el tratamiento de la histoplasmosis en gatos a una dosis de 20 mg/kg/día dividida en dos tomas diarias (Reinhart *et al.*, 2012). La Provincia de Tucumán se encuentra en el Noroeste de Argentina. Gran San Miguel de Tucumán (GSMT) es el aglomerado urbano formado alrededor de la ciudad de San Miguel de Tucumán conformando el núcleo urbano más importante del Norte de Argentina, con una población de más de 1,5 millones de habitantes en una superficie urbanizada de aproximadamente 1.5685 Ha en el año 2008 (Oltra-Carrió *et al.*, 2010). GSMT incluye al departamento S.M. de Tucumán, las zonas urbanas del dpto. de Yerba Buena, la zona urbanizada del dpto. de Tafi Viejo y la Banda del río Salí. San Miguel de Tucumán se encuentra entre los 26 y 27° latitud sur y presenta una temperatura media anual de 22,3 °C y una precipitación media anual de 945 mm. (Tejedo *et al.*, 2000). Los objetivos de este trabajo fueron describir dos casos clínicos de histoplasmosis y evaluar si la ciudad presenta las condiciones climáticas y geográficas necesarias para la sobrevivencia del micelio de *H. capsulatum* en el medio ambiente.

Caso 1

Motivo de la consulta. Erupción cutánea, reingrancia y diarrea, con más de 20 días de evolución. Reseña. Felino, doméstico de pelo corto, entero, de 3 años y 3,8 kg. de peso. Hábitat periurbano. Convive con otros 7 gatos y algunos perros. *Anamnesis.* Poco apetito (alimento balanceado y atún), toma agua, duerme mucho, manquera del miembro anterior derecho, diarrea, no vacunado, no desparasitado, recibió cefalexina y prednisolona durante 3 días. No presenta estudios complementarios. *Exploración física y signos clínicos.* Temperatura 39,2 °C; FC 100 lpm; FR 16 rpm; condición corporal 3/5; deprimido; lesiones papulares (Figura 1) distribuidas en: cabeza (+++), cuello (+) y menor cantidad en el resto del cuerpo. Presenta cicatrices por pelea. *Estudios complementarios.* Para estudios citológicos el contenido de las pápulas fueron muestreados mediante punción y aspiración con aguja fina. *Tratamiento inicial.* Praziquamel 30



Figura 1. Lesiones de piel papulares en la cabeza de un gato, en el Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Agronomía, Zootecnia y Veterinaria, U.N.T.

mg. inyectable, Ivermectina 1,2 mg. y Meloxicam 0,4 mg inyectable. *Indicaciones.* Se indicó iniciar tratamiento con amoxicilina-clavulánico vía oral y solución tópica de clorhexidina al 0,5 % hasta tener resultados de citología. *Diagnóstico.* La citología fue compatible con proceso inflamatorio pio granulomatoso. En el examen microscópico directo se observaron pequeñas levaduras intracelulares compatibles con *Histoplasma spp.* utilizando Tinción 15 (Biopur, Buenos Aires, Argentina) (Figura 2). *Hemograma.* Hematocrito 25 %; glóbulos blancos 6.100/ μ L hemoglobina 8,3 g/dL; en el frotis no se observaron estructuras compatibles con hemo patógenos. *Tratamiento antimicótico.* Itraconazol 25 mg/día y topicaciones con clorhexidina al 0,5 %. *Evolución.* A los 7 días de iniciar el tratamiento el paciente se complica con disnea y muere a los 2.

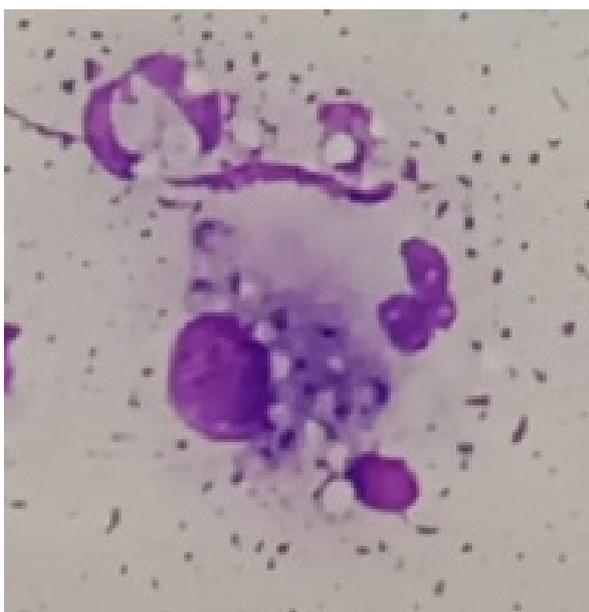


Figura 2. *Histoplasma capsulatum.* Microfotografía de levaduras intracelulares redondas u ovaladas con un centro basófilo rodeado por un halo claro. Tinción 15. 1.000 x.

Caso 2

Motivo de la consulta. Lesiones de piel, apatía y fiebre, de más de un mes de evolución. *Reseña.* Felino, hembra, común europeo, pelaje tabby, de 3 años. Lugar de residencia zona semirural del departamento de Tañi viejo. *Anamnesis.* Vacunación y tratamientos antiparasitarios incompletos. Hiporexia, apatía, orina y defeca normalmente. No presentó prurito. *Tratamientos previos.* Recibió penicilina y prednisolona durante una semana. *Estudios previos.* Ecografía: Bazo: pérdida de estructura y aumento de espesor, con parénquima heterogéneo, ecogenicidad mixta, bordes irregulares, capsula hiperecogénica con irregularidades. Linfonódulos: de cadena yeyunal, ilíacos reactivos, con aumento severo de tamaño. Aspecto reactivo, inflamatorio, no se puede descartar linfoma. Hígado: con dimensiones conservadas. Parénquima con ecogenicidad normal y homogénea. Vesícula biliar: pletórica, pared sin engrosamientos, contenido anecogénico sin barro biliar ni litiasis. Riñones: conservan estructura general, relación córtico-medular conservada, límites definidos, Conservan ecogenicidad. Resto de abdomen: sin lesiones ecográficas aparentes. *Exploración física y signos clínicos.* 2,7 kg de peso, temperatura: 39,8 °C; FC 150 lpm; lesiones nodulares en piel de cabeza y cuello. Linfadenomegalia en ganglios superficiales y profundos. Disnea leve. Mucosas pálidas. *Estudios complementarios: Análisis de sangre.* Glóbulos blancos 17.200 / microlitro; glóbulos rojos 5.020.000/microlitro; hematocrito 27 %; hemoglobina 8,6 g/dl. Creatinemia 1,05 mg/dl; Albuminemia 1,05 g/dl; Globulinas 4,4 g/dl; proteínas totales 5,9 g/dl; GOT 76 U/l; GPT 7 U/l; FA 53 U/l. *Estudio citológico.* Punción del ganglio submandibular y teñido con Giemsa. Se observaron levaduras intracelulares compatibles con *H. capsulatum* (levaduras redondas múltiples de color azul con halos claros, dentro de macrófagos). *Test rápido de VIF/ViLeF.* Negativos. *Tratamiento.* Se inició un tratamiento con itraconazol 10 mg/kg cada 24 horas. *Evolución.* A los 15 días de iniciado el tratamiento antimicótico presentó hiporexia, vómitos esporádicos y disnea en ejercicio. Se lo asiste con antieméticos, antiácidos y solución de ringer lactato. A los 2 meses presenta descenso en el peso del 10 %, vómitos esporádicos, diarrea, disnea en reposo con sibilancias y rales húmedos. Se repitieron estudios: Urea 50 mg/

dl; Creatinemia 1,32 mg/dL; GOT 84 U/l; GPT 43 U/l. Radiografía informa bronquitis intersticial. Se lo estabilizó mediante internación por 24 horas con oxigenoterapia, ringer lactato, ceftriaxona y dexametasona. Se continuó de manera ambulatoria con itraconazol 5 mg/kg cada 12 horas y amoxicilina inyectable. Continuó con distrés respiratorio y murió a los 3 meses de comenzado el tratamiento con itraconazol.

Discusión

Las condiciones climáticas y geográficas del GSMT son adecuadas para la supervivencia en el medioambiente de *Histoplasma capsulatum*, según los parámetros climáticos y geográficos que describe Greene (2008). *H. capsulatum* resulta endémico en vastas áreas pertenecientes a las regiones subtropicales y templadas del mundo. A pesar de que las infecciones se registraron en todos los continentes a excepción de la Antártida, su mayor incidencia tiene lugar en las Américas, Indias y el sudeste asiático. Se informaron infecciones de perros en Japón. *H. capsulatum* se aisló en 31 de los Estados Unidos continentales. Este organismo puede sobrevivir frente a amplias fluctuaciones de temperaturas ambientales y prefiere áreas con condiciones cálidas (temperatura ambiente media de 22 a 29 °C), lluviosas (precipitaciones anuales de 890 a 1270 mm) y húmedas (67-87 %). Estas condiciones por lo general se dan en latitudes de 45° norte y 30° sur (Greene, 2008). La histoplasmosis se desarrolla en una gran variedad de mamíferos. Los gatos son más susceptibles que los perros. Los perros menores de cuatro años son los más vulnerables a la enfermedad (Martínez Cepeda y Revelo Ruales, 2017). La histoplasmosis es la segunda infección fúngica más común reportada entre los felinos domésticos en los Estados Unidos (Boyd *et al.*, 2020). La presentación clínica en estos gatos: neumonía, enfermedad gastrointestinal y enfermedad diseminada progresiva concuerda con lo informado por Brömel y Sykes (2005); y Aulak *et al.* (2012). Estudios de incidencia y prevalencia podrían estimar la magnitud de la histoplasmosis en el GSMT. Estos dos gatos presentaron síntomas que demostraron el compromiso de distintos órganos. El pronóstico de supervivencia en gatos con histoplasmosis diseminada es reservado (Ewald *et al.*, 2020). La artritis inflamatoria es común en gatos con histoplasmosis, siendo la cojera un síntoma común (Fielder *et al.*, 2019). En un estudio

la fungemia demostró ser un indicador pronóstico negativo, se debería considerar el examen de frotis de sangre en todos los gatos con histoplasmosis y relevar otros indicadores pronóstico de la enfermedad (Ludwig *et al.*, 2018). Concluimos que la enfermedad debería considerarse endémica en el GSMT. Los médicos veterinarios podríamos incorporarla en el diagnóstico diferencial en presentaciones con linfadenomegalia, cojera y sinología dermatológica con lesiones nodulares y/o papulares, asociados a enfermedad sistémica.

Referencias bibliográficas

- Aulakh H.K., Aulakh K.S., Troy G.C. (2012). Feline histoplasmosis: A retrospective study of 22 cases (1986-2009). *Journal of the American Animal Hospital Association* 48: 182-187.
- Boyd N., Thomason J., Pohlman L., Anselmi C. (2020). Mediastinal histoplasmosis with cardiac involvement in a cat. *Journal of Veterinary Cardiology* 31: 15-22.
- Brömel C., Sykes J.E. (2005). Histoplasmosis in dogs and cats. *Clinical Techniques Small Animal Practice* 20(4):227-232. doi:10.1053/j.ctsap.2005.07.003
- De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T., Pappas P.G., Maertens J., Lortholary O., kauffman C.A., Denning D.W., Patterson T.F., Maschmeyer J., Bille J., Dismukes W.E., Herbrecht R., Esperanza G.W., Kibbler C.C., Kullberg B.J., Marr K.A., Muñoz P., Cuotas de Frank C., Perfecto J.R., Restrepo A., Ruhnke M., Segal B.H., Sobel J.D., Sorrell T.C., Viscoli C., Wingard J.R., Zaoutis T., Bennett J.E., (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases* 46 (12): 1813-21.
- Ewald M.M., Rankin A.J., Meekins J.M., McCool E.S. (2020). Disseminated histoplasmosis with ocular adnexal involvement in seven cats. *Veterinary Ophthalmology* 23 (5): 905-912. doi:10.1111/vop.12811.
- Fielder S.E., Meinkoth J.H., Rizzi T.E., Hanzlicek A.S., Hallman R.M. (2019). Feline histoplasmosis presenting with bone and joint involvement: clinical and diagnostic findings in 25 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21 (10): 887-892. doi:10.1177/1098612X18806706
- Greene C.E. (2008). Enfermedades fúngicas. En: *Enfermedades Infecciosas del perro y del gato*. 3° edición. Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I., Argentina. Pp 636-643.
- Grinstead C.R., Hanzlicek A.S., Largura H.W., Wheat L.J. (2021). Invasive fungal rhinitis with adnexal

- involvement caused by *Histoplasma capsulatum* in a cat from a non-enzootic location. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports* 7 (1).
- Hage C.A., Ribes J.A., Wengenack N.L., Baddour L.M., Assi M., McKinsey D.S., Hammoud K., Alapat D., Babady N.E., Parker M., Fuller D., Noor A., Davis T.E., Rodgers M., Connolly P.A., El Haddad B., Wheat L.J. (2011) "A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis", *Clinical Infectious Diseases* 53 (5):448–454. doi: 10.1093/cid/cir435.
- Ludwig H.C., Hanzlicek A.S., KuKanich K.S., Payton M.E. (2018). Candidate prognostic indicators in cats with histoplasmosis treated with antifungal therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20 (10): 985-996. doi:10.1177/1098612X17746523
- Lyon G.M., Bravo A.V., Espino A., Lindsley M.D., Gutierrez R.E., Rodríguez I., Corella A., Carrillo F., Mcneil M., Warnock D.W., Hajjeh R.A. (2004). Histoplasmosis associated with exploring a bat-inhabited cave in Costa Rica, 1998-1999. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 70 (4): 438-442.
- Lloret A., Hartmann K., Pennisi M.G., Ferrer L., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hosie M.J., Lutz H., Marsilio F., Möstl K., Radford A.D., Thiry E., Truyen U., Horzinek M.C. (2013). Rare systemic mycoses in cats: Blastomycosis, histoplasmosis and coccidioidomycosis: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15 (7): 624-627.
- Martínez Cepeda G.E., Revelo Ruales A.P. (2017). Histoplasmosis en caninos y felinos: signos clínicos, métodos de diagnóstico y tratamiento. *Analecta Veterinaria* 37 (1): 45: 58.
- Mavropoulou A., Grandi G., Calvi L., Passeri B., Volta A., Kramer L.H., Quintavalla C. (2010). Disseminated histoplasmosis in a cat in Europe. *Journal of Small Animal Practice* 51 (3): 176-180.
- Oltra-Carrió R., Sobrino J.A., Gutiérrez-Angonese J., Gioia A., Paolini L., Malizia A. (2010). Estudio del crecimiento urbano, de la estructura de la vegetación y de la temperatura de la superficie del Gran San Miguel de Tucumán, Argentina. *Revista de Teledetección*. 34 (2014): 69-76.
- Reinhart J.M., KuKanich K.S., Jackson T., Harkin K.R. (2012). Feline histoplasmosis: Fluconazole therapy and identification of potential sources of *Histoplasma* species exposure. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14 (12): 841-848.
- Sanford S.E., Straube U. (1991). Ontario. Disseminated histoplasmosis in a young dog. *The Canadian Veterinary Journal* 32 (11): 692.
- Schaefer D.M.W., Rizzi T.E., Royal A.B. (2019). Hemophagocytosis and *Histoplasma*-like fungal infection in 32 cats. *Veterinary Clinical Pathology* 48 (2): 250-254.
- Tejedo A., Pereyra F., Anielli C., Jones M., Boletín N., Jones M. (2000). Programa Nacional de Cartas Geológicas de la República Argentina Carta de Peligrosidad Geológica 4566-III COMODORO RIVADAVIA. Comodoro Rivadavia Provincia de Chubut. Segemar. Argentina.
- Thompson G. R., Thuy Le., Chindamporn A., Kauffman C.A., Alastruey-Izquierdo A., Ampel N.M., Andes D.R., Armstrong-James D., Ayanlowo O., Baddley J.W., Barker B.M., Bezerra L.L., Buitrago M.J., Chamani-Tabriz L., Chan J.F.W., Chayakulkeeree M., Cornely O.A., Cunwei C., Gangneux J.P., Govender N.P., Hagen F., Hedayati M.T., Hohl T.M., Jouvion G., Kenyon C., Kibbler C.C., Klimko N., Kong D.C.M., Krause R., Lee L.L., Meintjes G., Miceli M.H., Rath P.M., Spec A., Queiroz-Telles F., Variava E., Verweij P.E., Schwartz I.S., Pasqualotto A.C. (2021). Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. *The Lancet Infectious Diseases* 21 (12): e364-e374.
- Wheat L.J., Kauffman C.A. (2003). Histoplasmosis, Infectious Disease. *Clinics of North America* 17 (1): 1–19. doi: 10.1016/S0891-5520(02)00039-9.
- Wolf A.M. (1987). *Histoplasma capsulatum* Osteomyelitis in the Cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1 (4):158-162.