

***Histoplasma capsulatum* en un gato de calle, identificación microbiológica, PCR, e histopatología: Reporte de caso**

***Histoplasma capsulatum* in a street cat, microbiological identification, PCR, and histopathology: Case report**

Vanessa España⁵ MV cMSc; Jesús Dueñas⁴ MV; Alejandra Zuluaga⁴ Bac. MSc; Karen Arango Bustamante⁴ Mic. MSc; María Soledad González ^{1,2,3} MV MSc

¹Grupo INCA CES. Universidad CES.

²Centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia Universidad CES - CVZ.

³Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad CES. Medellín, Colombia.

⁴Médico Veterinario Cali, Colombia.

⁴Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia.

⁵Estudiante de la Maestría en Medicina Veterinaria de Pequeñas Especies Animales, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad CES. Medellín, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-0895-7267>

Autor para correspondencia: mgonzalez@ces.edu.co

Resumen

La histoplasmosis es una enfermedad causada por el *Histoplasma capsulatum*, que afecta en mayor proporción a gatos, sin embargo, también se desarrolla en perros, especies silvestres e incluso se puede transmitir a humanos, por lo que representa un riesgo zoonótico. Este microorganismo tiene distribución mundial. Geográficamente se relaciona con áreas tropicales y subtropicales, ya que requiere suelos compuestos de materia orgánica en descomposición, con condiciones de elevada humedad y temperatura para el desarrollo de sus microconidias. El 25% del territorio colombiano se caracteriza por tener un clima tropical húmedo, por lo que hay una amplia zona de distribución para el desarrollo de este hongo, y escasas cifras e informes de la enfermedad en animales domésticos, posiblemente porque a pesar de ser una enfermedad zoonótica, no es de declaración obligatoria a entes de salud pública. Incluso las micosis en gatos son enfermedades comunes, pero pocos los casos que se reportan por *Histoplasma capsulatum* en la región. La información que proporcionará el reporte de caso aportará en el conocimiento de los estudiantes y profesionales del área veterinaria, porque al saber que la enfermedad está presente en la región, permitirá incluirla dentro de sus diagnósticos diferenciales en cuadros clínicos compatibles con micosis o que sugieran la presencia del patógeno por la signología. El presente documento pretende describir un caso clínico de *Histoplasma capsulatum* en un gato en condición de calle, en el que se va a detallar los signos clínicos, métodos diagnósticos, tratamiento y pronóstico del paciente y comparándolo con lo reportado en la literatura.

Palabras clave: *conidias, felinos, histoplasmosis, micosis, zoonosis.*

Abstract

Histoplasmosis is a disease caused by *Histoplasma capsulatum*, which affects cats to a greater extent, however, it also develops in dogs, wild species and can even be transmitted to humans, which is why it represents a zoonotic risk. This

microorganism has a worldwide distribution. Geographically it is related to tropical and subtropical areas, since it requires soils composed of decomposing organic matter, with conditions of high humidity and temperature for the development of its microconidia. 25% of the Colombian territory is characterized by having a humid tropical climate, so there is a wide area of distribution for the development of this fungus, and few figures and reports of the disease in domestic animals, possibly because despite being a zoonotic disease, it is not mandatory to report to public health entities. Even mycoses in cats are common diseases, but few cases reported by *Histoplasma capsulatum* in the region. The information provided by the case report will contribute to the knowledge of students and professionals in the veterinary area, because knowing that the disease is present in the region will allow it to be included in their differential diagnoses in clinical pictures compatible with mycosis or that suggest the presence of the pathogen by signology. This document intends to describe a clinical case of *Histoplasma capsulatum* in a stray cat, which will detail the clinical signs, diagnostic methods, treatment and prognosis of the patient and make a comparison with what is reported in the literature.

Keywords: *conidia, cats, Histoplasmosis, mycoses, zoonosis.*

Introducción

La histoplasmosis es una enfermedad causada por el *Histoplasma capsulatum*, que afecta en mayor proporción a gato (1), sin embargo, también se desarrolla en perros, especies silvestres (2) e incluso se puede transmitir a humanos, por lo que representa un riesgo zoonótico. Este microorganismo se contrae a través de la inhalación de las microconidias, y produce signos clínicos sistémicos como anorexia, debilidad, letargo, fiebre, síntomas respiratorios, lesiones dérmicas y oculares. Estos pueden ser crónicos en la medida en que el patógeno se propague por vía hematógena y afecte diferentes órganos (3).

El *Histoplasma capsulatum* tiene distribución mundial. Geográficamente se relaciona con áreas tropicales y subtropicales, ya que requiere suelos compuestos de materia orgánica en descomposición, con condiciones de elevada humedad y temperatura para el desarrollo de sus microconidias (4). Existen reportes de casos clínicos en Canadá (5), Estados Unidos (6,7), Brasil (8,9), Colombia (10,11), Costa Rica (12), Europa (13,14,15), Asia (16,17) y Oceanía (18).

El 25% del territorio colombiano se caracteriza por tener un clima tropical húmedo (19), por lo que hay una amplia zona de distribución para el desarrollo de este hongo, y escasas cifras e informes de la enfermedad en animales domésticos, posiblemente porque a pesar de ser una enfermedad zoonótica, no es de declaración obligatoria a entes de salud pública. Incluso las micosis en gatos son enfermedades comunes, pero pocos los casos que se reportan por *Histoplasma capsulatum* en la región.

Debido a la escasa información de Histoplasmosis en gatos, y a los signos clínicos inespecíficos que produce el patógeno, en el que se conserva cierta semejanza con otras enfermedades, no se suele tomar como parte del diagnóstico diferencial, por consiguiente, cobra importancia describir el caso clínico de un gato en condición de calle con *Histoplasma capsulatum*, con el fin de evidenciar la presencia del patógeno y dar a conocer la presentación clínica de la enfermedad.

Evaluación del paciente

Anamnesis

Llega a un hospital universitario veterinario de la ciudad de Medellín Antioquia, Colombia, un felino macho adulto, de 3 años edad aproximadamente, entero, de raza mestiza, con un peso de 2.5 kg, que fue recogido de la calle en La Felisa, Caldas, Colombia (Latitud: 5.3847222, Longitud: -75.6; UFI: 6179537; UNI:

6192449; UTM: VL39; JOG: NB18-10). El paciente presentaba múltiples lesiones en cavidad oral y piel.

Hallazgos al examen físico

Al examen físico se evidencia condición corporal 2/5, decaimiento, linfonodos retro faríngeos aumentados de tamaño, severa inflamación y ulceración de labio superior, con lesión traumática en la lengua, y signos de gingivostomatitis asociadas a salivación, pabellones auriculares gravemente lesionados, con prurito severo y costras de sangre muy grandes sobre la cara externa de estos y particularmente la oreja derecha amputada a la mitad, dedos de la mano izquierda con severa inflamación y pérdida de la anatomía normal, lesiones nodulares ulceradas en la región del cuello, con características similares a las lesiones de manos y labios (Figura 1). No presentaba fiebre y no había manifestación de dolor a la palpación abdominal.



Figura 1. Cambios anatómicos sufridos en los labios, mano izquierda, pabellón auricular, por la severidad de la infección.

Ayudas Diagnósticas

Días antes a la consulta, el paciente había sido revisado en otro centro veterinario donde se le habían realizado pruebas de sangre para recuentos celulares y pruebas químicas y virales (Tablas 1, 2, 3 y 4). Adicionalmente, en este centro veterinario se

realizó una citología por impronta de las lesiones en la piel que se tiñeron con Diff quick® (tinción tipo Romanovsky®) (Figura 2).

El día de la consulta en CVZ se realiza una citología por impronta y por hisopado las cuales se tiñen con Hemacolor® (tinción tipo Romanovsky) (Figura 3).

Una vez obtenido el resultado se inicia terapia antimicótica. Con el paso de los días los tutores informan sobre el estado del paciente, en este reportan que hay signos de infección y que las heridas de la boca y piel en general han empeorado, al igual que . Frente a la pobre evolución y la posibilidad de zoonosis el tutor decide la eutanasia para el paciente.

Posterior a la eutanasia, los tejidos fueron enviados en solución salina a la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) en donde se realizó examen directo, coloración de plata metenamina y wright, cultivos para hongos, PCR panfungal con secuenciación y PCR específica para detección de *Histoplasma capsulatum* (Figuras 5 y 6). Finalmente fueron enviados los tejidos obtenidos en la necropsia (Figura 7) en formol al 10% para necropsia al laboratorio ZooPath (Figura 9).

1. Exámenes de laboratorio clínico.

Se obtuvo el cuadro hemático del paciente en donde se evidencia anemia macrocítica normocrómica, hiperproteinemia y leucocitosis con neutrofilia. La bioquímica sanguínea del paciente donde se analiza ALT y Creatinina con valores dentro de parámetros de referencia. El perfil inmunológico felino con resultado negativo para leucemia e inmunodeficiencia viral felina. Resultado de hemoparásitos en frotis sanguíneo con estructuras perieritrocitarias puntiformes sugerentes a *Mycoplasma spp.* Resultado negativo para herpes virus felino, calici virus felino y panleucopenia felina. El resultado citología por impronta de la masa

ubicada en falanges, en donde reporta inflamación fúngica activa (tinción Diff quick®) (Tablas 1, 2 ,3 y 4; Figuras 2, 3 y 4).

Tabla 1. Cuadro hemático del paciente.

Serie Roja				Resultado	Unidad	V/R
Eritrocitos	3.84	mill/ul	5,0 - 10,0			
Hemoglobina	6	g/dl	8,0 - 15,0			
Hematocrito	22.9	%	24 - 45			
VCM	59.6	Fl	39 - 55			
HCM	15.6	Pg.	14 - 17			
C.Hb.C.M	26.2	g/dl	30 - 35			
Proteínas	86	g/l	60 - 75			

Hallazgos	Resultado	Hallazgos	Resultado
Hipocromia	+	Dianocitos	NR
Policromasia	+++	Crenocitos	NR
Anisocitosis	++	Microcitos	+
F. rouleaux	NR	Macroцитos	+
Otros Hallazgos	Moderada hemoaglutinación Reticulocitos: 8.3 % (318.720 ret/ul) Anemia regenerativa		

Serie Plaquetaria	Resultado	Unidad	V/R
Conteo	252	10 ³ /ul	183-643

Anotaciones serie plaquetaria			
Se observan agregados plaquetarios y macroplaquetas			

Serie blanca fórmula absoluta			
Análito	Resultado	Unidad	V/R
Leucocitos totales	29.230	/ul	5.500-19.500
Neutrófilos	23.384	/ul	2.500-12.500
Linfocitos	5.554	/ul	1.500-7.000
Monocitos	292	/ul	55-850
Eosinófilos	0	/ul	100 - 1.500
Basófilos	0	/ul	0 - 100
Banda Neutrof.	0	/ul	0 - 300

Serie blanca fórmula relativa (%)			
Análito	Resultado	Unidad	V/R
Leucocitos totales	29.230	%	5.500-19.500
Neutrófilos	80	%	35 - 75
Linfocitos	19	%	20 - 55
Monocitos	1	%	1-4
Eosinófilos	0	%	2 - 12
Basofilos	0	%	0 - 1
Banda Neutrof	0	%	0 - 3

Anotaciones serie blanca
Leucocitosis moderada / Neutrofilia absoluta / Linfopenia relativa / Monocitos reactivos escasos

Tabla 2. Bioquímica sanguínea.

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA			
Análito	Resultado	Unidades	Valor de referencia
Alanino Aminot SGPT / ALT	16	U/L	6 - 83
Creatinina	0.77	mg/dl	0,8 - 1,8

//Analista: Fecha de análisis: 2022-01-29 /Estado de la muestra: PROCESADA, Satisfactorio,

Tabla 3. Perfil inmunológico y frotis sanguíneo.

Perfil Inmunológico Felino	
Análisis	Resultado
Leucemia Viral Felina FeLV	Negativo
Sida Felino. Acs anti FIV	Negativo
Información Técnica: Fabricante/Lote/FV	Lote : 20321C2 vence 14/03/2023

Interpretación: La interpretación de este resultado deberá ser realizada por un Médico veterinario después de que se haya realizado una completa revisión clínica del paciente y obtenido un resultado de laboratorio. Tener en cuenta : la historia clínica, los signos clínicos, el entorno epidemiológico y la historia de vacunación de la mascota. Si el resultado es negativo y el paciente presenta signos y síntomas compatibles con la enfermedad, se recomienda realizar pruebas confirmatoria de PCR.

//Analista: Fecha de análisis: 2022-01-29 / Estado de la muestra: PROCESADA, Satisfactorio.

Triple Viral : Panleucopenia/Calicivirus/ Herpesvirus

Análisis	Resultado	Unidad	V/R
ACS Contra Herpes Virus Felino (FHV)	S0		So (Negativo)
ACS Contra Calici Virus Felino (FCV)	>=S5		So (Negativo)
ACS Contra :Virus Panleucopenia Felina FPVL	>=S5		So (Negativo)
Información Técnica: Fabricante/Lote/FV.	1101D078//MAR-12-2023		

Interpretación: S0: Negativo: ausencia de acs contra FPLV/FHV/FCV. // S1 y S2: bajo nivel de acs si la mascota fue vacunada o inmunidad inadecuada // S3 y S4 Positivo // S5 y S6: Positivo alto nivel de acs compatible con enfermedad actual si la última vacuna fue puesta hace más de tres meses. La interpretación deberá asociarse a variables como la historia clínica del paciente, los signos clínicos, historia de vacunación, entorno epidemiológico y deberá complementarse con otras ayudas diagnósticas a criterio del profesional que solicita este examen

Hemoparasitos en frotis sanguíneo

Análisis	Resultado
Tipo de Muestra Análizada	Sangre venosa
Observación al Extendido.	Se observan aisladas estructuras perieritrocitarias puntiformes compatibles con posible Mycoplasma haemofelis

Tabla 4. Citología por impronta.

Citología Tumoral - Inflamación e Infección (1 masa)

Muestra analizada:	Impronta de masa/lesión en falanges
Descripción de los hallazgos microscópicos	
La valoración en la microscopía denota una presencia eritrocitaria medianamente conservada, plaquetas y una moderada presencia leucocitaria con presencia destacada de neutrófilos (89%) no degenerados y linfocitos (11%) no reactivos.	
Se denotan algunas zonas de presencia bacteriana de tipo mixto y moderada presencia de microesporas de hongos, algunas fagocitadas.	
No se observan células con características de malignidad	
Interpretación	
Los hallazgos observados son sugerentes de Infección fúngica activa (¿Sobre-Infección bacteriana?)	

2. Citologías por impronta de los tejidos afectados.

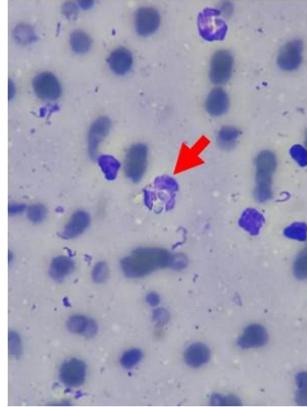


Figura 2. Impronta del tejido teñido con Diff quick, se observan neutrófilos y formas de artrosporas (punta de flecha roja).

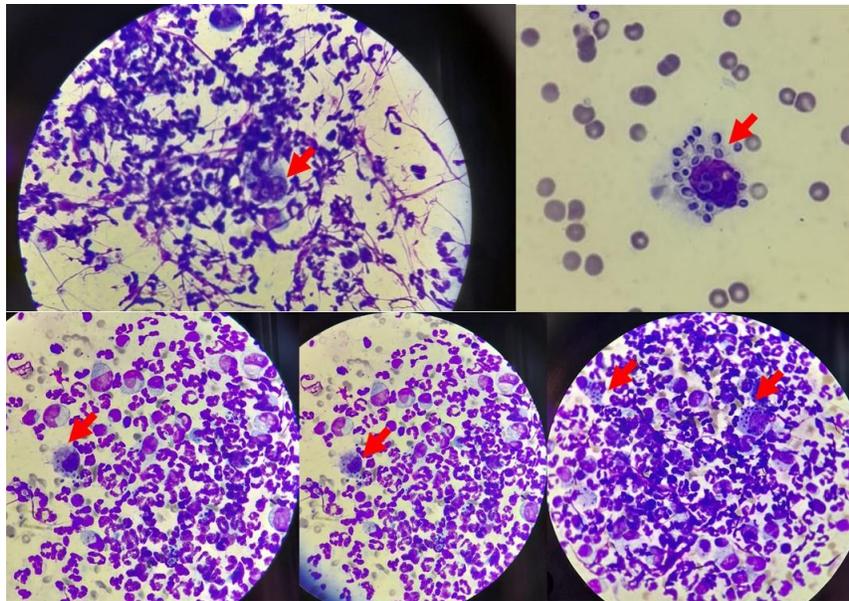
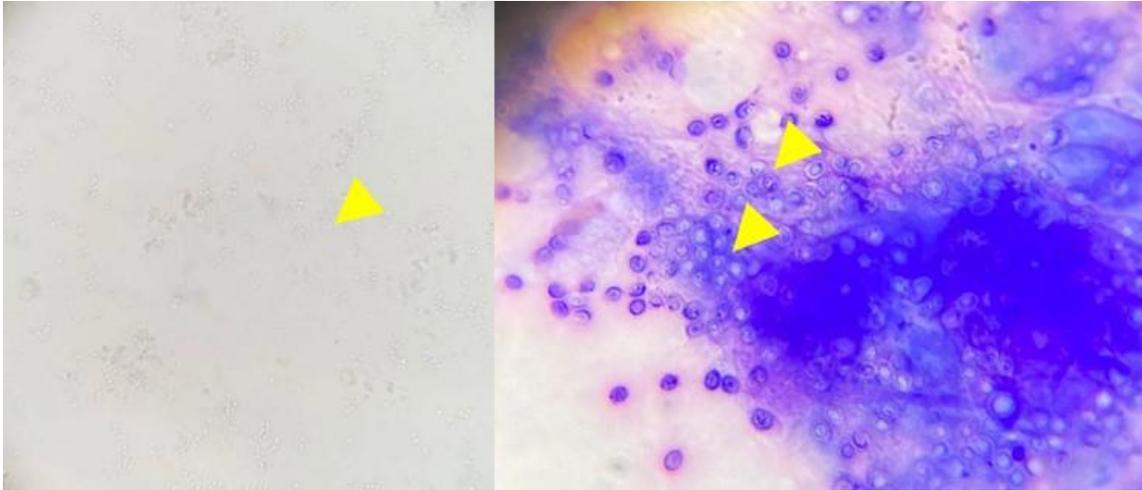


Figura 3. Impronta del tejido teñido con tinción Hemacolor®, se observa una alta población de neutrófilos, y macrófagos con abundantes artrosporas fagocitadas (punta de flecha roja).



Figuras 4. Muestra directa de lesiones en la que se realiza la observación sin y con tinción de tipo plata metamina, donde se observan abundantes levaduras (puntas de flecha amarillas).

3. Cultivo y PCR.

En el cultivo se observaron abundantes levaduras, al igual que en las coloraciones de plata metenamina y Wright (Figura 4), en esta última se observaron de forma intracelular compatibles con *Histoplasma capsulatum*. A los 10 días de incubación de los cultivos a 25°C, se obtuvo crecimiento de una colonia algodonosa blanca, la cual, al ser analizada microscópicamente se observaron hifas septadas, delgadas, hialinas con macroconidias tuberculadas que confirmaron la presencia de *Histoplasma capsulatum*.

Para la realización de la PCR panfungal, lo primero que se hizo fue la extracción de ADN del tejido de piel, utilizando el método comercial ® Blood and Tissue Kit (QIAGEN, Ref. 69506).

Teniendo en cuenta las guías internacionales para la identificación molecular de hongos (20), a partir del ADN ribosomal se amplificó la región D1/D2 (subunidad larga [28S] rARN), empleando los cebadores NL1 y NL4 descritos en 1999 por Voigt

et al (21) y la región ITS 2 se amplificó con los cebadores ITS 3-4 descritos por White *et al* en 1990 (22). Los fragmentos amplificados fueron separados electroforéticamente en agarosa al 2% (AMRESCO®) y GelRed 0,01X (BIOTIUM®) y fueron visualizados en un fotodocumentador (BIO-RAD®).

Los productos amplificados (Figura 5) fueron enviados a Psomagen USA para su secuenciación, las secuencias recibidas fueron editadas y alineadas utilizando el software Sequencher 5.0® (Gene Code Corporation). Posteriormente, se realizó la búsqueda en la base de datos del NCBI (BLASTn) (National Center for Biotechnology Information, Washington, DC) donde se obtuvo como identificación el hongo *Histoplasma capsulatum* con un 99% de identidad. Adicionalmente, con el ADN ya extraído se decidió montar la PCR anidada de *Histoplasma capsulatum* que se tiene estandarizada en el laboratorio (23) y que amplifica la proteína de 100kDa; esta PCR amplificó un producto de 210 pb (Figura 6) indicando que la muestra estaba positiva para el hongo *Histoplasma capsulatum*.

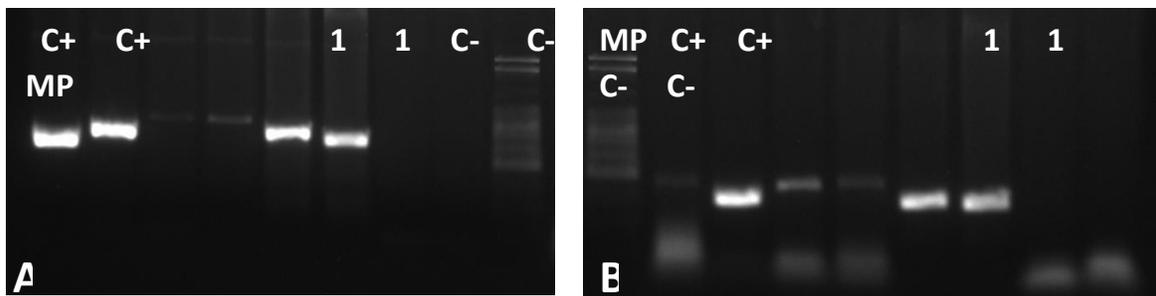


Figura 5. Gel de electroforesis Región D1D2 (A) y Región ITS 2 (B).

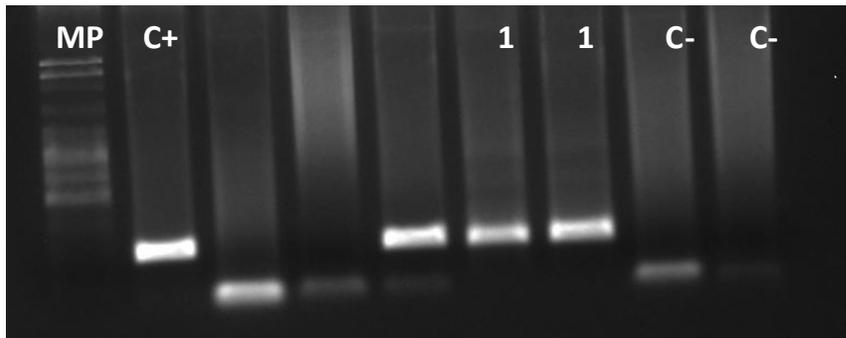


Figura 6. Gel de electroforesis PCR anidada de *Histoplasma capsulatum*.

También fueron enviados tejidos en formol al 10 % para diagnóstico de histopatología al laboratorio ZooPath.

4. Necropsia.

Hallazgos macroscópicos

En primer lugar, se tomaron hisopados de todas las lesiones de la piel de las orejas y los pulpejos digitales, de la boca y de la lengua, para tinción directa. Luego se procedió a realizar la necropsia por el procedimiento estándar mediante una incisión a lo largo de la línea media desde la mandíbula hasta el pubis, exposición de cavidad torácica y cavidad abdominal. Los pulmones se hallaron con múltiples áreas congestivas indicativas de neumonía. El corazón presentaba dilatación ventricular y coloración cianótica. El hígado se observó con bordes redondeados y de aspecto friable. Los riñones se hallaron de aspecto normal; el intestino presentó un aspecto engrosado y ligeramente lobulado, compatible con proliferación fibrosa de la lámina propia. El bazo presentaba un aspecto congestivo, con algunos focos blanquecinos difusos en la corteza y de tamaño reducido (Figura 7).

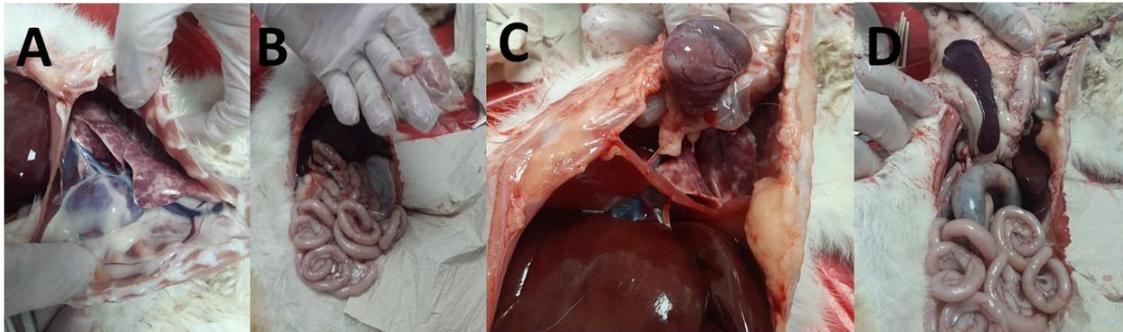


Figura 7. Cambios en el aspecto macroscópico de los tejidos frente a la infección por *Histoplasma capsulatum*.

Hallazgos microscópicos

Piel-Labio (lesiones ulcerativas en la cara, orejas y manos): Dermatitis y Queilitis granulomatosa, multifocal coalescente a difusa, crónica, severa con levaduras intralesionales (Figura 8A); Intestino delgado: Enteritis granulomatosa, multifocal a difusa, crónica, moderada, con levaduras intralesionales (Figura 8C).

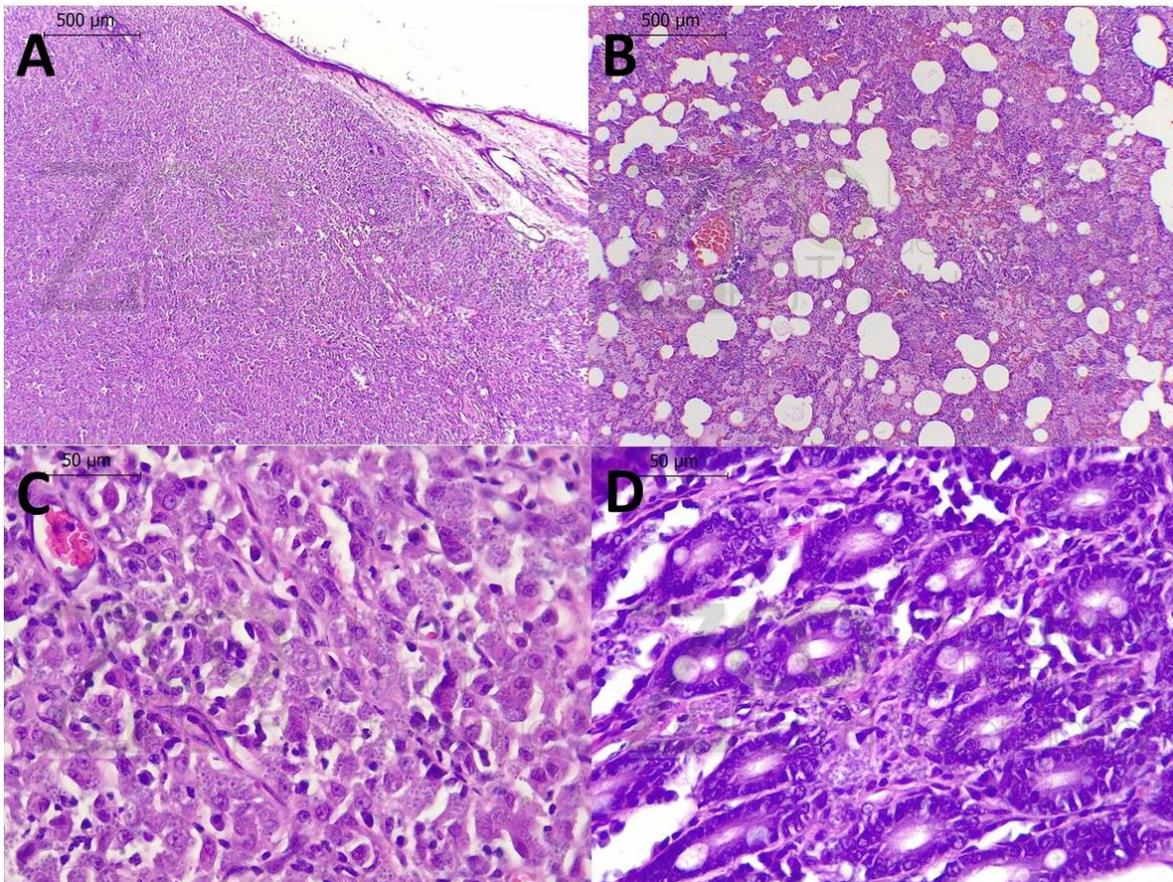


Figura 8. Hallazgos microscópicos. Piel-Labio (lesiones ulcerativas en la cara, orejas y manos).

En todas las secciones histológicas evaluadas se evidencia una proliferación celular multifocal coalescente a difusa, severa, que rodea los anexos cutáneos, expande la dermis y la propia submucosa. Está constituida por abundantes macrófagos espumosos e histiocitos que fagocitan numerosas estructuras ovoides, con baja

afinidad tintorial por la coloración de rutina, miden entre 1 y 2 μm y tienen una cápsula clara, morfológicamente son consistentes con *Histoplasma* spp. También hay un infiltrado linfoplasmocitario multifocal, marcado; Intestino delgado: En los cortes analizados se aprecia una lámina propia expandida por un infiltrado multifocal a difuso, moderado, formado por histiocitos y macrófagos que fagocitan levaduras con características morfológicas similares a las descritas. También hay múltiples plasmocitos, linfocitos y algunos abscesos de las criptas; Pulmón: En las secciones histológicas evaluadas se evidencian septos alveolares engrosados y expandidos por una proliferación leucocitaria multifocal a difusa, severa. Está constituida por plasmocitos, linfocitos, macrófagos e histiocitos. Los últimos exhiben fagocitosis ocasional de estructuras ovoides consistentes con levaduras. También hay depósitos de un material densamente eosinófilo en el lumen alveolar y focos de enfisema moderado. En el lumen de algunos bronquiolos hay restos de neutrófilos degenerados. Hay congestión vascular multifocal, moderada (Figura 8).

Enfoque de tratamiento

Al obtener el resultado de la citología por impronta, en el que reporta contaminación con bacterias, se decidió iniciar terapia con cefovecina 8 mg/kg SC, doxiciclina oral 10 mg/kg SID se suministra para tratar *Mycoplasma* sp., limpieza de las lesiones de piel con ácido hipocloroso y las de la boca con clorhexidina de uso oral, se indicó además en las lesiones de la boca aplicar gel de caléndula oral y extracto de trigo (Fitostimuline®) gel oral. Una vez obtenido el resultado de la citología con la información de las artrosporas y frente a la sospecha de una micosis (*histoplasma* o sporotricosis), se decide iniciar con terapia oral de itraconazol oral a dosis de 10 mg/kg SID.

Frente a la pobre evolución, con signos severos de infección y agravamiento de las lesiones de piel y de boca, se aumentó la dosis a 50 mg/kg/24h SID, pero el paciente tuvo una evolución completamente desfavorable y se decidió realizar eutanasia.

Discusión

El *Histoplasma capsulatum* es un microorganismo que genera emaciación, fiebre, mucosas pálidas o ictericas, linfadenopatía, taquipnea, ruidos pulmonares, hepatomegalia o dolor a la palpación abdominal, derrame articular, linfadenopatía, ulceraciones, enfermedad ocular (coroiditis, coriorretinitis, uveítis anterior, desprendimiento de retina, panoftalmitis y glaucoma), esto debido a que los macrófagos cargados de la levadura pueden distribuirlo a través de vías linfáticas, y también viaja por vía hematogena lo que provoca la diseminación del microorganismo e la presentación de signos sistémicos (24,25). En el caso, las lesiones predominantes son de la mucosa oral y dérmica, se desconoce el periodo de evolución del cuadro clínico, sin embargo, la ausencia de piel en la extremidad anterior izquierda es un indicativo de tiempo prolongado.

Inicialmente al paciente se le realizaron exámenes de rutina como cuadro hemático, química sanguínea (creatinina, ALT), pruebas virales, prueba de detección de hemoparásitos en frotis sanguíneo y citología de la masa ubicada en falanges. De estos resultados cabe resaltar que el paciente cursaba con anemia normocítica normocrómica, se reporta que el *Histoplasma capsulatum* induce comúnmente este tipo de anemia y suele acompañar de neutropenia y/o trombocitopenia (26). Adicionalmente, en estudios de histoplasmosis felina se encontraron infecciones concomitantes con el virus de la leucemia felina (3), en el caso presente los resultados de pruebas virales para leucemia, herpes virus, calici virus, panleucopenia e inmunodeficiencia viral felina fueron negativos.

El frotis sanguíneo indica estructuras compatibles con *Mycoplasma spp.*, esta técnica tiene una sensibilidad del 30% por la aparición cíclica del patógeno en la sangre (27), este microorganismo puede generar anemia en el 20% de los casos o los infectados pueden permanecer subclínicos, sin embargo, se considera que en algunos casos puede ser potencialmente fatal. La prueba ideal para la confirmación de este hemoparásito es por PCR (28). Respecto a la citología de la masa se reporta

un predominio de neutrófilos y linfocitos, los cuales indican un proceso inflamatorio en respuesta a la presencia de agentes infecciosos como bacterias y hongos (29). Aunque la citología permite identificar los tipos de patógenos asociados a las lesiones, para caracterizarlos es necesario emplear otras técnicas de diagnóstico como cultivo y antibiograma.

Posterior a estos exámenes iniciales, el paciente fue atendido en el CVZ en el cual iniciaron tratamiento de antibióticos (cefovecina y doxiciclina) y antimicóticos (itraconazol), adicionalmente, se le indicaron limpiezas de las heridas con soluciones antisépticas, cicatrizante y reepitelizantes. La terapia antibiótica se instauró de acuerdo al reporte de contaminación bacteriana en la citología y por la presencia de *Mycoplasma spp.*

El Itraconazol es actualmente el tratamiento de elección para la histoplasmosis tanto en medicina humana como en veterinaria, por su eficacia y porque induce menos efectos adversos que otros fármacos. La dosis recomendada es 10 mg/kg SID (30), durante un mínimo de 4 a 6 meses y el tratamiento debe continuar por 2 meses más después de la resolución de los signos clínicos. Pese a ello, existe la posibilidad de recaída después de suspender la terapia (25). Otros medicamentos disponibles para tratar este patógeno son fluconazol y anfotericina B (31). Inicialmente el paciente recibió la dosis recomendada del medicamento, pero por la pobre evolución se aumentó a 5 veces la indicada, los efectos adversos pueden incluir alteraciones gastrointestinales, hepáticas y vasculitis cutánea (32).

El diagnóstico definitivo de histoplasmosis se realiza mediante la identificación citológica o histopatológica del patógeno. Se pueden usar varias tinciones como Diff-Quik, Wright-Giemsa y Wright modificada. Las secciones de tejido se pueden teñir con tinciones fúngicas especiales como el ácido peryódico de Schiff, la metenamina de plata de Gomori o las tinciones de Grocott (33). Además, la PCR es un método muy sensible y específico, puede detectar material genómico correspondiente a menos de 10 células de levadura sin reactividad cruzada con

otros patógenos bacterianos o fúngicos. El cultivo fúngico se puede usar para verificar un resultado citológico o diagnóstico histopatológico, pero a menudo requiere varias semanas para el aislamiento e identificación del organismo (25). En este paciente se realizaron todas las pruebas diagnósticas: citología, cultivo, PCR, tinciones especiales de plata metenamina e histopatología.

Conclusión

En el país, hay varias regiones con un clima adecuado para el desarrollo del *Histoplasma capsulatum*, por lo que se debe incluir como diagnóstico diferencial en pacientes que cursan con úlceras de la cavidad oral y lesiones dermatológicas, acompañadas de signos sistémicos inespecíficos. Teniendo en cuenta, que el diagnóstico y tratamiento oportuno puede mejorar el pronóstico, y al ser una enfermedad zoonótica se debe evitar la propagación del patógeno.

Consideraciones éticas

El presente reporte de caso al ser de tipo observacional y retrospectivo, no requirió el uso de animales para experimentación y para el desarrollo del estudio, solo se recopiló la información de la historia clínica del paciente, a quien se le practicó la eutanasia por decisión del tutor.

El tutor autorizó la divulgación de la historia clínica con fines educativos, firmando el consentimiento informado y con el compromiso de mantener la reserva de los datos personales de los involucrados.

Los derechos de autor de la literatura empleada se respetaron, teniendo en cuenta que cada idea o concepto es atribuido a quien corresponde.

Resultados esperados e impacto.

El reporte del caso clínico se realizó con el propósito de informar a la comunidad sobre presencia del agente zoonótico en el País, describir la presentación de la enfermedad, los métodos diagnósticos y el tratamiento. Este documento va dirigido a estudiantes de medicina veterinaria, medicina veterinaria y zootécnica y a profesionales del área.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no hay conflicto de intereses durante el desarrollo del caso clínico o durante su publicación.

Agradecimientos

Profundo agradecimiento a mi tutora, por su dedicación y paciencia, ya que, con su profesionalismo, y precisión se logró el objetivo esperado. Gracias al grupo de profesionales que lo hicieron posible porque aportaron en la ejecución, análisis y culminación de este proyecto.

Referencias

1. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2003 Mar; 17 (1): 1–19.
2. Cerreta AJ, LoBato DN, Ramsay EC, Cushing AC. Histoplasmosis in nondomestic felids: A review of six cases. *J Zoo Wildl Med.* 16 de noviembre de 2020; 51 (3): 720-4.
3. Klang A, Loncaric I, Spargser J, Eigelsreiter S, Weissenböck H. Disseminated histoplasmosis in a domestic cat imported from the USA to Austria. *Med Mycol Case Rep.* 2013; 2: 108-12.
4. Martínez Cepeda GE, Revelo Ruales AP. Histoplasmosis en caninos y felinos: signos clínicos, métodos de diagnóstico y tratamiento. *Analecta Vet.* 23 de junio de 2017; 37 (1): 007.

5. Percy DH. Feline Histoplasmosis with Ocular Involvement. *Vet Pathol.* 1981 Mar 26; 18 (2): 163–9.
6. Aulakh HK, Aulakh KS, Troy GC. Feline Histoplasmosis: A Retrospective Study of 22 Cases (1986–2009). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2012 May 1; 48 (3): 182–7.
7. Ludwig HC, Hanzlicek AS, KuKanich KS, Payton ME. Candidate prognostic indicators in cats with histoplasmosis treated with antifungal therapy. *J Feline Med Surg.* 2018 Oct 19; 20 (10): 985–96.
8. Lomônaco LL da S, Waller SB, Cleff MB, Gomes ADR, Silva BWL, Cruz R de O, et al. Disseminated histoplasmosis in a cat rescued in Fortaleza, Brazil, and successfully treated with itraconazole - First case report identified molecularly. *Med Mycol Case Rep.* diciembre de 2020; 30: 29-34.
9. Brilhante RSN, Coelho CGV, Sidrim JJC, de Lima RAC, Ribeiro JF, Cordeiro RA de, et al. Feline Histoplasmosis in Brazil: Clinical and Laboratory Aspects and a Comparative Approach of Published Reports. *Mycopathologia.* 2012 Mar 18; 173 (2–3): 193–7.
10. Arias S, Suárez F, Álvarez I, Gutiérrez E, Castellanos I, Cardona L. Meningoencefalitis por histoplasmosis en un canino: reporte de caso. *Rev Med Vet.* 2010; 2010; (20): 39-47. doi: <https://doi.org/10.19052/mv.581>.
11. Sierra CA, Martínez LC, Forero MC. Histoplasmosis felina: reporte de un caso fatal. *Rev Vet.* 2020; 31 (2): 192-5.
12. Alarcón A, Calderón A, Urbina A, Hagnauer I. Histoplasmosis diseminada en un gato doméstico en Costa Rica. *Ciencias Veterinarias.* 2019 Oct 3; 37 (2): 11–21.
13. Cabañes FJ. Unusual form of histoplasmosis in dogs and cats. *Rev Iberoam Micol.* 2022 Jan; 39 (1): 2–3.
14. Fischer NM, Favrot C, Monod M, Grest P, Rech K, Wilhelm S. A case in Europe of feline histoplasmosis apparently limited to the skin. *Vet Dermatol.* 2013 Dec; 24 (6): 635-e158.
15. Mavropoulou A, Grandi G, Calvi L, Passeri B, Volta A, Kramer LH, et al. Disseminated histoplasmosis in a cat in Europe. *Journal of Small Animal Practice.* 2010 Mar; 51 (3): 176–80.
16. Larsuprom L, Duangkaew L, Kasorndorkbua C, Chen C, Chindamporn A, Worasilchai N. Feline cutaneous histoplasmosis: The first case report from Thailand. *Med Mycol Case Rep.* 2017 Dec; 18: 28–30.
17. Kobayashi R, Tanaka F, Asai A, Kagawa Y, Ikeda T, Shirota K. First Case Report of Histoplasmosis in a Cat in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science.* 2009; 71 (12): 1669–72.

18. Connole MD. Review of animal mycoses in Australia. *Mycopathologia*. 1990 Sep; 111 (3): 133–64.
19. Camelo V. Climas en Colombia [Internet]. EnColombia. [cited 2023 Feb 23]. Available from: <https://encolombia.com/educacion-cultura/geografia-colombiana/climas-en-colombia/>.
20. Petti CA, Clinical and Laboratory Standards Institute, editores. Interpretive criteria for identification of bacteria and fungi by DNA target sequencing: approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. 73 p. (Clinical and Laboratory Standards Institute).
21. Voigt K, Cigelnik E, O'donnell K. Phylogeny and PCR Identification of Clinically Important Zygomycetes Based on Nuclear Ribosomal-DNA Sequence Data. *J Clin Microbiol*. diciembre de 1999; 37 (12): 3957-64.
22. White T, Bruns T, Lee S, Taylor J. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA for phylogenetics. En: *PCR protocols: a guide to methods and applications*. San Diego, CA: Academic Press; 1990. p. 315-21.
23. Muñoz C, Gómez BL, Tobón A, Arango K, Restrepo A, Correa MM, et al. Validation and Clinical Application of a Molecular Method for Identification of *Histoplasma capsulatum* in Human Specimens in Colombia, South America. *Clin Vaccine Immunol*. enero de 2010; 17 (1): 62-7.
24. Lamm CG, Rizzi TE, Campbell GA, Bruncker JD. Pathology In Practice. *J Am Vet Med Assoc*. 15 de julio de 2009; 235 (2): 155-7.
25. Brömel C, Sykes JE. Histoplasmosis in Dogs and Cats. *Clin Tech Small Anim Pract*. noviembre de 2005; 20 (4): 227-32.
26. Schaefer DMW, Rizzi TE, Royal AB. Hemophagocytosis and *Histoplasma* -like fungal infection in 32 cats. *Vet Clin Pathol*. junio de 2019; 48 (2): 250-4.
27. Martinez, Barba. Martinez, Barba. Presence of mycoplasma haemofelis, mycoplasma haemominutum and piroplasmids in cats from southern: a molecular study. *Veterinary Microbiology, Elsevier*. 2003; 4 (93): 307-317. Elsevier;
28. Barker EN. Update on Feline Hemoplasmosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. julio de 2019; 49 (4): 733-43.
29. Radin J, Wellman M. Interpretación de la Citología Canina y Felina. [Internet]. Primera. St. Louis, Missouri: The Gloyd Group. Inc; 1998. 40 p. Disponible en: <https://bibliotecaia.ism.edu.ec/Repo-book/i/InterpretacionCitologia-Canina-Felina.pdf>
30. Greene CE, Addie DD. Enfermedades infecciosas del perro y el gato. 3a ed. Buenos Aires: Inter-Médica; 2008. 1560 p.

31. Hanzlicek AS, Meinkoth JH, Renschler JS, Goad C, Wheat LJ. Antigen Concentrations as an Indicator of Clinical Remission and Disease Relapse in Cats with Histoplasmosis. *J Vet Intern Med.* julio de 2016; 30 (4): 1065-73.
32. Grooters AM, Taboada J. Update on antifungal therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* julio de 2003; 33 (4): 749-58.
33. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, et al. A Multicenter Evaluation of Tests for Diagnosis of Histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 1 de septiembre de 2011; 53 (5): 448-54.

Anexo 1. Resultados de la PCR

Los resultados de la PCR fueron los siguientes:

1. Gato ITS 2 (Primers ITS 3-4) *Histoplasma capsulatum*

```
TTGCATCGATTGAGAACGCAGCGAAATGCGATAAGTAATGTGAATTGC
AGAATTCCGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCCCTGG
TATTCCGGGGGGGCATGCCTGTCCGAGCGTCATTGCAACCCTCAAGCG
CGGCTTGTGTGTTGGGCCGTCGTCCCCCCTCGACCGGCGGGACGTGC
CCGAAATGCAGTGGCGGTGTGAGTTCGGGTGCCCGAGCGTATGGGG
CTTTGCCACCCGCTCTGGAGGCCCGGCGGCTCCGGCCACCATGTC
AACCCCCCTCTCACACCAGGTTGACCTCGGATCAGGTAGGGATAACCG
CTGAACTTAAGCATATCAA
```

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected: 0

[Show all columns](#)

	Description	Max Score	Total Score	Query Cover	Accession
<input type="checkbox"/>	Histoplasma capsulatum isolate 05a small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene, and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and l...	619	619	99%	gi 1791086692 MN912624.1
<input type="checkbox"/>	Histoplasma capsulatum isolate 08rp small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene, and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and l...	619	619	99%	gi 1791086695 MN912622.1
<input type="checkbox"/>	Histoplasma capsulatum isolate 10n small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene, and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and l...	619	619	99%	gi 1791086674 MN912619.1
<input type="checkbox"/>	Histoplasma capsulatum isolate 09rp internal transcribed spacer 1, partial sequence; 5.8S ribosomal RNA gene and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and large subunit ribosomal RNA gene, p...	619	619	99%	gi 1791086670 MN912618.1
<input type="checkbox"/>	Histoplasma capsulatum isolate 09n small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene, and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and l...	619	619	99%	gi 1791086669 MN912617.1
<input type="checkbox"/>	Histoplasma capsulatum isolate 12a small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene, and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and l...	619	619	99%	gi 1791086662 MN912616.1
<input type="checkbox"/>	Histoplasma capsulatum isolate 21a small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene, and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and l...	619	619	99%	gi 1791086659 MN912615.1
<input type="checkbox"/>	Histoplasma capsulatum isolate 24a small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene, and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and l...	619	619	99%	gi 1791086643 MN912611.1
<input type="checkbox"/>	Histoplasma capsulatum isolate 47rp internal transcribed spacer 1, partial sequence; 5.8S ribosomal RNA gene and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and large subunit ribosomal RNA gene, p...	619	619	99%	gi 1791086594 MN912598.1
<input type="checkbox"/>	Histoplasma capsulatum isolate 46a small subunit ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene, and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and l...	619	619	99%	gi 1791086590 MN912597.1

2. Gato Región D1D2 *Histoplasma capsulatum*

```
CGGCGAGTGAAGCGGCAAGAGCTCAAATTTGAAATCCGGCCCCCCTGGGGG
CCTGAGTTGTAATTTGCAGAGGATGCTTCGGGCGCGACCGCGGTCCAAGTCC
CCTGGAACGGGGCGTCGTAGAGGGTGAGAATCCCGTCTCCGGCCGGCCGGT
CTCGCCCGTGTGAAGCTCCTTCGACGAGTCGAGTTGTTTGGGAATGCAGCTC
CAAATGGGTGGTAAATTTTCATCTAAAGCTAAATACTGGTCCGAGACCGATAGC
GCACAAGTAGAGTGATCGAAAGATGAAAAGCACTTTGAAAAGAGAGTTAAACA
GCATGTGAAATTGTTGAAAGGGAAGCGCTTGCAGACCAGAGTCGGCCGCGGG
GGTTCAGCGGGCATTGTTGCCCGTGCAATCCCCCGCGGCCGGGCCAGCGT
CGGTTTCGACGGCCGGTCAAAGGCCCCCGGAATGTGTCGCCTCTCGGGGCG
TCTTATAGCCGGGGGTGCAATGCGGCCAGTCGGGACCGAGGAACGCGCTCC
GGCACGGACGCTGGCTTAATGTCGTCAGCGACCCGTCTTGAAC
```

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) [Selected 0](#)

[Show all columns](#)

Alignments [Download](#) [GenBank](#) [Graphics](#) [Distance tree of results](#)

Description	Max Score	Total Score	Query Cover	Accession
<input type="checkbox"/> Histoplasma capsulatum genomic DNA sequence contains 28S rRNA gene isolate CJUS 4120	1009	1009	99%	gi 1583832068 LT94689.1
<input type="checkbox"/> Histoplasma capsulatum strain CBS 214.53 large subunit ribosomal RNA gene, partial sequence	1009	1009	99%	gi 1473255756 IMH868700.1
<input type="checkbox"/> Histoplasma capsulatum strain CBS 214.53 28S ribosomal RNA gene, partial sequence	1009	1009	99%	gi 1007636490 KT155167.1
<input type="checkbox"/> Histoplasma capsulatum G186AR chromosome 5	1009	5009	99%	gi 1999206113 ICP069121.1
<input type="checkbox"/> Histoplasma capsulatum strain CBS 137.72 large subunit ribosomal RNA gene, partial sequence	1004	1004	99%	gi 1473255212 IMH872156.1
<input type="checkbox"/> Histoplasma capsulatum strain CBS 136.72 large subunit ribosomal RNA gene, partial sequence	1004	1004	99%	gi 1473255211 IMH872155.1
<input type="checkbox"/> Histoplasma capsulatum strain CBS 287.54 large subunit ribosomal RNA gene, partial sequence	1004	1004	99%	gi 1473255933 IMH868877.1
<input type="checkbox"/> Histoplasma capsulatum strain CBS 137.72 28S ribosomal RNA gene, partial sequence	1004	1004	99%	gi 1007636451 KT155138.1
<input type="checkbox"/> Histoplasma capsulatum strain CBS 136.72 28S ribosomal RNA gene, partial sequence	1004	1004	99%	gi 1007636448 KT155135.1
<input type="checkbox"/> Histoplasma capsulatum H88 chromosome 1	1004	17113	99%	gi 1999180838 ICP069102.1

PCR / SEQUENCING WORKSHEET		
D1D2	ROCHE	10/03/2022
8	50 ul reaction	PCR1
REAGENTS:	ul	Total
10x Reaction Buffer + 15 mM MgCl2	8,3	#(VALOR)
dNTP	1	#(VALOR)
Primer NL1	1	#(VALOR)
Primer NL4	1	#(VALOR)
dH2O	33,45	#(VALOR)
Taq polymerase	0,25	#(VALOR)
TOTAL	45	#(VALOR)

PCR / SEQUENCING WORKSHEET		
ITS 3-4	ROCHE	10/03/2022
8	50 ul reaction	PCR1
REAGENTS:	ul	Total
10x Reaction Buffer 15mM MgCl2	5	0
dNTP (10mM)	1	0
Primer ITS3	1	0
Primer ITS 4	1	0
dH2O	31,875	0
Taq polymerase	0,125	0
TOTAL	40	0

PCR WORKSHEET				
H. capsulatum	ROCHE			10/03/2022
6	Hc 1-2	PCR1	Hc 3-4	PCR2
REAGENTS:	50 ul reaction	Total	50 ul reaction	Total
10x Reaction Buffer MgCl2 50mM	5	0	5	0
dNTP	0,5	0	0,25	0
Primer HC 1 - HC	5	0	5	0
Primer HC 2 - HC	5	0	5	0
dH2O	24,2	0	32,45	0
Taq polymerase	0,3	0	0,3	0
TOTAL	40	0	48	0