

Bicitopenia no regenerativa secundaria a histoplasmosis diseminada en un paciente canino.

PALABRAS CLAVE: Hongos > Infección > Inmunosupresión > Micosis > Citopenia

BIÓL MVZ EHDL DIPL Pablo José Morales Orozco
MVZ Diana Betsabé Bernal Muñoz
eMVZ Paulina Jocelyn Rosales Camacho
eMVZ Aida Evelyn Magaña Anzaldo
MVZ DIPL Adolfo Giovanni Saavedra
MVZ Alexandra Elizabeth Gaona Ornelas

Resumen:

Histoplasma capsulatum es un microorganismo fungoide dimórfico y saprofito perteneciente al división Ascomycota el cual se caracteriza por tener un crecimiento filamentoso o micelial cuando adopta el estilo de vida saprofito y, levaduriforme o esferular al parasitar mamíferos. En el presente artículo se describe un caso de infestación sistémica causado por el hongo *histoplasma capsulatum* en un paciente canino. ¿Qué ocasionó trombocitopenia y anemia no regenerativa de forma secundaria?

Introducción:

La histoplasmosis se adquiere mediante la inhalación de microconidios y, según la cantidad de agentes inhalados y el estado inmunológico, el huésped puede o no desarrollar la enfermedad (Candanosa, 2021).

La histoplasmosis diseminada es una enfermedad del sistema reticuloendotelial. En la especie canina se ha reportado como una enfermedad pulmonar o gastrointestinal, aunque la patogenia no se ha documentado de forma adecuada (Mitchell M, 1980).

La enfermedad diseminada se puede producir tras la infección inicial o secundaria a una reactivación latente en animales con deficiencia funcional de linfocitos T (Candanoz, 2021).

La migración del patógeno hacia la médula ósea puede ocasionar anemia y mucosas pálidas (Arceneaux K, 2011).

Fiebre, pérdida de peso, decaimiento, anemia son los hallazgos más comunes de la infestación diseminada (Clinkenbeard, 1987).

El diagnóstico definitivo puede hacerse mediante la observación de esporas de *histoplasma capsulatum* en citología o histopatología. (Arceneaux K, 2011). Las levaduras pueden ser observadas dentro de macrófagos o en algunas ocasiones libremente en las muestras (Arceneaux K, 2011).

Se ha detectado positividad diagnóstica a la prueba de PCR en diversos tejidos de animales infectados, especialmente en perros (Hageet *al.*, 2011). Sin embargo, la mayoría de los estudios en que se ha empleado PCR han sido reportes de casos y no se han realizado estudios comparativos entre PCR y los distintos métodos de diagnóstico. (Hage *et al.*, 2011).

Las guías para los distintos tratamientos se han basado principalmente en felinos, siendo bien reportado que responden a fluconazol o itraconazol (Reinhart, 2012). En casos más severos se ha recomendado el uso de anfotericina B (Reinhart, 2012).

Cerca del 40% de los casos tratados con respuesta favorable reinciden posterior al cese del tratamiento (Reinhart, 2012).

Reporte de caso:

Se recibe como derivación a servicio de hematología, el día 21 de octubre del 2022 un canino hembra de raza mestiza de 6 años de edad, 25 kg de peso, esterilizada. Con vacunación y desparasitación vigentes a consecuencia de epistaxis nasal unilateral.

A la exploración física se encuentra paciente con buen estado físico, con mínima palidez a nivel de mucosas orales, sin aparente linfadenomegalia, temperatura de 38.7°C, 135 latidos por minuto, 30 respiraciones por minuto y sin alteraciones físicas de importancia.

Como parte del abordaje laboratorial se comienza con biometría hemática, en la que se manifiesta mínima anemia no regenerativa acompañada por trombocitopenia ligera con signos de trombopoyesis acelerada la cual se anexa a continuación.

Se efectúa a su vez revisión morfológica sanguínea, la cual se muestra a continuación.

Parámetro	Resultado	Resultado
WBC	5.5X10 ⁹ /L	6.0-17.0
LYM #	0.6X10 ⁹ /L	0.8- 5.1
MID #	0.1X10 ⁹ /L	0.0- 1.8
GRAND #	4.8X10 ⁹ /L	4.0-12.6
RBC	5.17X10 ¹² /L	5.50-8.50
HGB	9.3/DI	11.0-19.0
HCT	25.6%	39.0-56.0
VCM	49.7	62.0-72.0
MCHC	36.3g/DI	30.0-38.0
PLT	64X10 ⁹ /L	117-460
MPV	13.3 FI	7.0-12.0

Citología sanguínea

Se realiza frotis sanguíneo y se tiñe con Giemsa y Wright ambos con amortiguador de pH de 6.8

Paciente: Pecas

Proplaquetas ++

Anisocitosis +

Anisocromía +

Rouleaux ++

Eosinófilo con pseudópodos ▶

Descripción:

Los hallazgos en compañía con el resto de laboratoriales e historia clínica reflejan anemia de origen hemorrágico (ferropénica) con evidencia de eritropoyesis activa.



Léalo en web



Se realiza prueba rápida para detección de anticuerpos contra *Ehrlichia spp.*, *Anaplasma spp.*, *Borrelia burgdorferi* y para antígeno de *Dirofilaria immitis* (Caniv 4, antígeno BioNote inc. Seoul, Korea) dando como resultado POSITIVO para anticuerpos contra *Ehrlichia spp.*



A consecuencia del resultado anterior y los datos recabados en el resto de laboratoriales y la historia clínica se comienza con doxiciclina a dosis de 10 mg/kg SID y se recomienda realizar ecografía abdominal a la cual, los propietarios reportan que harán cita próximamente.



En un lapso de una semana el paciente muestra mejoría aparentemente reportada por parte de los propietarios y estos deciden no realizar pruebas de control ni ecografía recomendada. Inclusive dejan de asistir a las citas programadas.



El día 21 de junio de 2023 los propietarios deciden reagendar cita para revisión del canino Pecas puesto que la epistaxis nasal unilateral reincide, así como malestar generalizado, linfadenopatía generalizada, mayor palidez a nivel de mucosas desde la última visita.



Se decide repetir biometría hemática, la cual refleja anemia severa no regenerativa acompañada de trombocitopenia severa, la cual se muestra a continuación.

Los resultados de microscopía fueron los siguientes:

Parámetro	Resultado	Resultado
WBC	10.2X10 ⁹ /L	6.0-17.0
LYM #	1.4X10 ⁹ /L	0.8- 5.1
MID #	0.7X10 ⁹ /L	0.0- 1.8
GRAND #	8.1X10 ⁹ /L	4.0-12.6
RBC	3.23 X10 ¹² /L	5.50-8.50
HGB	5.8 g/Dl	11.0-19.0
HCT	17.7 %	39.0-56.0
VCM	55.0 Fl	62.0-72.0
MCHC	32.7g/Dl	30.0-38.0
PLT	36 X10 ⁹ /L	117-460
MPV	11.7 Fl	7.0-12.0

Citología sanguínea

Se realiza frotis sanguíneo y se tiñe con Wright con amortiguador de pH de 6.8

Paciente: Pecas

- Hipocromía +++
- Trombocitopenia ++
- Proplaquetas ++
- Reticulocitos de estrés +
- Neutrófilos con pseudo pelger 1
- Linfocitos maduros (Reactivos)
- Eritroblastos 7
- Células plasmáticas 13
- Conteo Manual de Reticulocitos

Descripción:

Los hallazgos microscópicos son compatibles con anemia microcítica normocrómica severa no regenerativa acompañada de trombocitopenia moderada / severa con signos de trombopoyesis acelerada. Se observa reacción inmunitaria citotóxica.

Se realiza tinción con azul de cresilo brillante para conteo manual de reticulocitos

- Porcentaje 2.1
- Absolutos: 68 000

Interpretación: En el límite superior de los parámetros normales.

Mientras que a la ecografía abdominal se observan alteraciones principalmente a nivel esplénico por lo que se realiza citología esplénica.

Bazo: Parénquima homogéneo, con ecogenicidad conservada (hiperecogénica al hígado) de bordes irregulares y gruesos, así como de referencias anatómicas normales, siendo compatibles con aumento de tamaño moderado a severo. Dichos cambios megálicos pueden estar asociados a anomalías tanto inflamatorias (por bacterias, hiperplasia, hongos, etc) tanto como neoplasia, a determinar mediante cito/histopatología. **Linfonodo esplénico** se evidenció aumentado de tamaño, forma conservada, hipocogénico, bordes lisos y sugerentes asociado a proceso inflamatorio. se toman varias muestras por medio de la técnica punción con aguja fina (PAF) ecoguiada de dos secciones anatómicas del bazo, en donde se observa abundantes macrófagos fagocitando estructuras compatibles con *Histoplasma capsulatum*. ▶

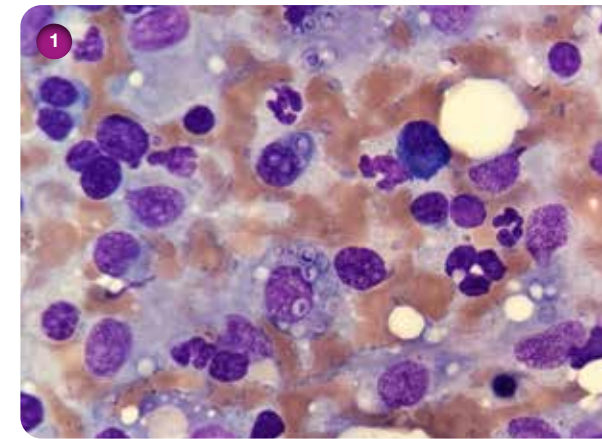


Imagen-1

A consecuencia de la no regeneración y la marcada eritropoyesis extramedular se decide realizar aspirado de médula ósea en la que se observan estructuras igualmente compatibles con *Histoplasma capsulatum* en macrófagos medulares.

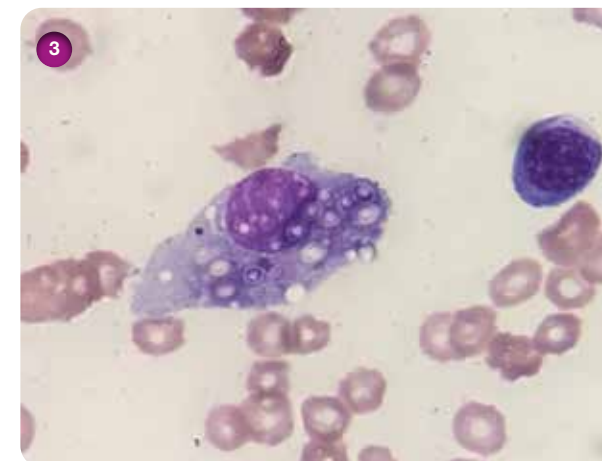
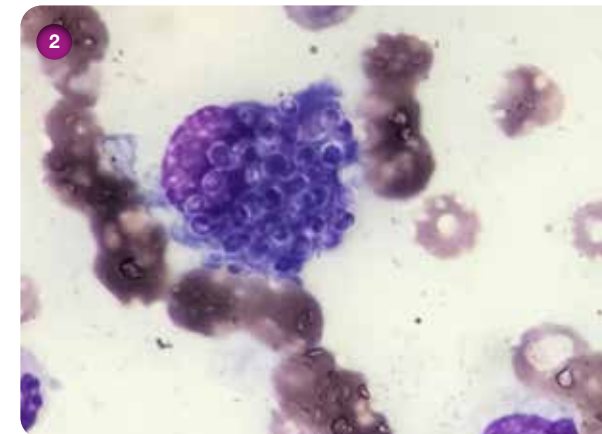


Imagen-2 y 3

Si bien la morfología citológica es clásica se decide realizar estudio de PCR cualitativo en tiempo real mediante sonda para confirmar, dando positivo para *Histoplasma capsulatum*.

Se decide como método terapéutico itraconazol a dosis de 10 mg/kg SID por 90 días acompañado de factor de transferencia leucocitaria de cocodrilo a lo cual los propietarios dan negativa a seguir con el tratamiento y deciden eutanasiar en otro Centro Veterinario.

Discusión:

La histoplasmosis es la micosis sistémica más común en perros y la segunda más común en gatos (Arceneaux K, 2011).

Las manifestaciones clínicas son variables y dependen del sitio de infección (Guedes et al., 2003).

Las principales anomalías hematológicas son anemia no regenerativa, neutrofilia con desviación a la izquierda con cambios tóxicos y trombocitopenia (Guedes et al., 2003).

No se han reportado estadísticas sobre la respuesta de los caninos al tratamiento con itraconazol, sin embargo, en felinos que fueron tratados con ketoconazol, la mortalidad llegó hasta el 66% (Davis, 1996).

Los métodos de cultivo representan un alto riesgo de contagio para el personal de laboratorio y es necesario un nivel de bioseguridad 3. En consecuencia, en la actualidad se opta por métodos moleculares que ofrecen resultados rápidos y precisos para la identificación de esta micosis. Entre los métodos moleculares empleados se encuentra la PCR (Martínez, 2017). ▶



Conclusión:

Es de suma importancia para los clínicos de Latinoamérica contemplar las infestaciones de *Histoplasma capsulatum* como un diferencial potencial ante las anomalías hematológicas de los pacientes caninos, concretamente anemia no regenerativa acompañada de trombocitopenia como es el presente caso.



Las pruebas de abordaje en los pacientes con anomalías hematológicas deben incluir una ecografía abdominal y se debe realizar de forma rutinaria citologías de bazo y linfonodos, así como de cualquier lesión que pueda estar relacionada con la clínica de *Histoplasma capsulatum*.



Los tratamientos son largos y laboriosos y se debe descartar la presencia de comorbilidades e inmunodeficiencias para de esta forma, poder hacer un abordaje integral que contemple la mejoría del paciente.



El abordaje diagnóstico siempre debe incluir una toma de muestra adecuada y una tinción impecable, además de contemplar la clínica de los pacientes y complementar con pruebas moleculares diagnósticas. ■

Bibliografía:

- Arceneaux, K. (2011). Jessica Lin Blache, DVM, DACVIM Kirk Ryan, DVM, DACVIM.
- Mitchell, M., & Stark, D. R. (1980). Disseminated canine histoplasmosis: a clinical survey of 24 cases in Texas. *The Canadian Veterinary Journal*, 21(3), 95.
- Candanosa I,E (202) Diagnóstico histopatológico de micosis en los animales domésticos (10-12)
- Martínez Cepeda, G. E., & Revelo Ruales, A. P. (2017). Histoplasmosis en caninos y felinos: signos clínicos, métodos de diagnóstico y tratamiento. *Analecta Veterinaria*, 37.
- Guedes, H. L. D. M., Guimaraes, A. J., Muniz, M. D. M., Pizzini, C. V., Hamilton, A. J., Peralta, J. M., ... & Zancope-Oliveira, R. M. (2003). PCR assay for identification of *Histoplasma capsulatum* based on the nucleotide sequence of the M antigen. *Journal of clinical microbiology*, 41(2), 535-539.
- Clinkenbeard KD, Cowell RL, Tyler RD. Disseminated histoplasmosis in cats: 12 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1987 Jun 1;190(11):1445-8.
- Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2011 Sep;53(5):448-54.
- Reinhart JM, Kukanich KS, Jackson T, Harkin KR. Feline histoplasmosis: Fluconazole therapy and identification of potential sources of *Histoplasma* species exposure. *J Feline Med Surg* 2012 Jun 26.
- Davies, C., & Troy, G. C. (1996). Deep mycotic infections in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32(5), 380-391.