

Coccidioidomicosis

*Coccidiomycosis, Fiebre del Valle,
Fiebre de Valle de San Joaquín,
Reumatismo del desierto,
Enfermedad de Posadas-Wernicke,
Granuloma coccidioidal*

Última actualización:

Junio de 2010



IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa 50011
Phone: 515.294.7189
Fax: 515.294.8259
cfsph@iastate.edu
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University
College of Veterinary Medicine
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

Importancia

La coccidioidomicosis es una infección fúngica, que casi siempre se adquiere del medioambiente, y que puede afectar muchas especies de mamíferos y algunos reptiles. El hongo es endémico en suelos de la región suroeste de Estados Unidos, México, y algunas partes de Centroamérica y América del Sur. Su distribución es irregular pero, en ciertas "zonas clave" hasta el 70% de la población humana se ha visto infectada. La mayoría de las infecciones son relativamente leves o asintomáticas, sin embargo, también se desarrolla la enfermedad grave o letal, especialmente en ancianos y personas inmunodeprimidas. Entre los animales, la coccidioidomicosis es común en perros, que tienen un espectro de enfermedad similar al de los humanos. También se han registrado casos en llamas, primates, gatos, caballos, una variedad de otros mamíferos domésticos o salvajes, y algunos reptiles, como las serpientes.

Etiología

La coccidioidomicosis es causada por hongos dimórficos, transmitidos por el suelo, ascomicetos *Coccidioides immitis* y *C. posadasii* (anteriormente conocidos como poblaciones "California" y "no California" de *C. immitis*). Los *C. immitis* y los *C. posadasii* difieren en algunas características como la tolerancia al calor y a la sal, sin embargo, no se han observado diferencias en la patogenicidad.

Distribución geográfica

Los *Coccidioides* spp. se encuentran en el hemisferio oeste, a latitudes entre 40° N y 40° S, de California a Argentina. La distribución de estos organismos es irregular. Son endémicos en el suroeste de los EE.UU., que incluye Arizona (donde la incidencia en humanos es particularmente alta), partes de Nuevo México, Texas (oeste de El Paso) y las regiones centro y sur de California, especialmente el Valle de San Joaquín. El área endémica se extiende a México, y los focos de infección se han detectado en los países de América Central y del Sur, entre los que se encuentran Argentina, Colombia, Guatemala, Honduras, Venezuela, Paraguay y Brasil.

El *C. immitis* parece estar restringido a California, pero podría existir en ciertas áreas adyacentes de Baja California (México) y Arizona. *C. posadasii* se encuentra en las demás regiones. Se desconoce si los rangos de estos dos organismos se solapan.

Transmisión y ciclo de vida

El *C. immitis* y el *C. posadasii* son saprofitos del suelo que crecen en regiones semiáridas con suelos alcalinos y arenosos. En la forma micelial (moho), estos organismos pueden crecer bajo condiciones ambientales extremas, incluidas condiciones alcalinas, temperaturas extremas y salinidad alta, que otros organismos no pueden tolerar; no obstante, compiten deficientemente con otros hongos y bacterias del suelo fuera de su nicho usual. Los *Coccidioides* spp. se propagan a través de dos estructuras reproductivas asexuales: la artroconidia (artosporas) y las endosporas.

La forma de moho que crece en el ambiente produce las artroconidias que se propagan por el viento. Germinan y forman nuevos micelios, si las condiciones ambientales son adecuadas. Las artroconidias también son infecciosas para los humanos y los animales, que son huéspedes accidentales. En la gran mayoría de los casos, las personas o los animales se infectan por inhalación. La aerosolización de las artroconidias aumenta cuando el suelo contaminado es removido por los humanos (como en una excavación arqueológica o un sitio de construcción) o por causas naturales como terremotos o tormentas de tierra. Pueden producirse epidemias cuando las lluvias copiosas, que promueven el crecimiento de micelios, son seguidas de sequía y viento. Las artroconidias también se inoculan directamente en la piel, el hueso u otros tejidos mediante la penetración de objetos, pero para ser poco común. En las yeguas, es posible que el aborto coccidioidal se produzca como consecuencia de infecciones ascendentes a través de la vagina. Las artroconidias maduras son extremadamente resistentes a condiciones adversas, y pueden sobrevivir por meses o años en el suelo y en el polvo. Se ha sospechado de fomites cubiertos de polvo en los

casos que se producen fuera de áreas endémicas, en las que no existe ninguna antecedente de viaje a estas regiones.

Dentro del cuerpo (normalmente, en los pulmones), las artroconidias se convierten en esférulas. A medida que cada esférula aumenta su tamaño, dentro de ella se desarrollan endosporas. La esférula eventualmente se rompe y libera las endosporas, que se desarrollan en nuevas esférulas. Las endosporas también pueden propagarse a otras partes del cuerpo a través de la sangre o de la linfa, lo cual genera una enfermedad diseminada. Si llegan al ambiente, las endosporas pueden formar un moho nuevo.

Normalmente, la coccidioidomicosis no se transmite de forma directa entre personas o animales; no obstante, existen excepciones. Una persona se infectó durante la necropsia de un caballo, y otra, aparentemente, se infectó a través de una lesión cutánea mientras embalsamaba a una persona. Recientemente, se registró coccidioidomicosis en un asistente veterinario que había sido mordido por un gato. En estos tres casos, la infección se adquirió de una persona o un animal con enfermedad diseminada. Rara vez se registró coccidioidomicosis en bebés después del contacto con material infeccioso de la vagina al momento del nacimiento. La transmisión a través de la placenta parece ser extremadamente rara en las personas. Los *Coccidioides* spp. pueden transmitirse a través de órganos trasplantados.

Desinfección

Si bien los agentes fúngicos son altamente resistentes a la mayoría de los desinfectantes, los halógenos (como el yodo y el cloro en la forma de hipoclorito [lavandina]), los fenólicos (como Tek-Trol®), y los compuestos de anomio cuaternario (Di-Quat® 10-S y Roccal®-D Plus) han demostrado ser eficaces contra los *Coccidioides* spp. Las artroconidias son resistentes al calor seco, pero pueden inactivarse mediante calor húmedo (121 °C por un mínimo de 15 minutos).

Infecciones en humanos

Período de incubación

El período de incubación de una coccidioidomicosis cutánea o pulmonar primaria es, generalmente, de una a tres semanas. La coccidioidomicosis pulmonar crónica o enfermedad diseminada puede producirse meses o años después de la infección inicial.

Signos clínicos

La coccidioidomicosis normalmente se ve limitada a las vías respiratorias. En un pequeño porcentaje de casos, los hongos se propagan a otros tejidos desde los pulmones. Excepcionalmente, los *Coccidioides* spp. pueden infectar los tejidos directamente desde el ambiente.

Coccidioidomicosis pulmonar primaria

Las infecciones agudas en los pulmones (coccidioidomicosis pulmonar primaria) pueden ser asintomáticas o tan leves que son irreconocibles. En casos asintomáticos, la enfermedad, con frecuencia, es similar a la gripe, con fiebre, fatiga, mialgia, dolor de garganta, tos y dolor pleurítico en el pecho. También pueden observarse signos evidentes de neumonía. La enfermedad respiratoria grave, con fiebre alta, disnea e hipoxemia es poco común en personas sanas, pero más frecuente en personas inmunodeprimidas. Puede avanzar a síndrome de dificultad respiratoria agudo o insuficiencia respiratoria. Aproximadamente del 10% al 50% de los pacientes con enfermedad pulmonar desarrollan lesiones cutáneas. Puede desarrollarse exantema eritematoso, macular en las primeras etapas, y las reacciones de hipersensibilidad pueden causar eritema nodoso o eritema multiforme. El eritema nodoso, que se caracteriza por nódulos blandos enrojecidos en las extremidades inferiores, normalmente sugieren que la prognosis es buena. Los casos más leves de coccidioidomicosis pulmonar primaria son autolimitantes y, normalmente, se resuelven en pocas semanas, a pesar de que la fatiga puede persistir por semanas o meses. Los casos graves pueden poner en riesgo la vida. También se ha registrado una afección que simula el choque septicémico y tiene un alto índice de mortalidad.

Los nódulos, que, generalmente, son cavidades de paredes delgadas o solitarias pueden persistir después de la resolución de la enfermedad pulmonar. Comúnmente son hallazgos incidentales en radiografías de pecho, pero deben distinguirse de la neoplasia y de la tuberculosis o de otras afecciones granulomatosas. Los nódulos y las cavitaciones son normalmente asintomáticos, pero se puede observar tos, dolor de pecho y hemoptisis. También es posible, aunque poco común, que una cavidad próxima a la pleura se rompa y produzca un hidroneumotórax. Las cavidades pueden persistir por años antes de que se resuelvan.

Coccidioidomicosis pulmonar progresiva

En la coccidioidomicosis pulmonar progresiva, los signos clínicos no se resuelven, pero evolucionan a una enfermedad crónica o progresiva. Pueden observarse lesiones nodulares o cavitarias, enfermedad pulmonar cavitaria con fibrosis o diseminación pulmonar miliar. Aún cuando los pulmones están implicados extensivamente, la enfermedad normalmente permanece limitada a las vías respiratorias.

Coccidioidomicosis diseminada

La coccidioidomicosis diseminada se produce en un pequeño porcentaje de casos, y puede desarrollarse semanas, meses o años después de la infección primaria. Normalmente es aguda, y puede ser rápidamente letal sin tratamiento, pero también puede progresar más lentamente con períodos de remisión y recurrencia. Los

ganglios linfáticos regionales cutáneos, los huesos y las articulaciones se ven mayormente afectados en los humanos, pero virtualmente cualquier tejido u órgano, como los órganos viscerales y testículos, pueden estar implicados. Los signos clínicos varían con los tejidos afectados. Cuando el hongo se propaga a la piel, se puede observar una gran variedad de lesiones, como nódulos, pápulas, pústulas, forúnculos, placas verrugosas (como verrugas), abscesos, lesiones granulomatosas o ulceraciones. Generalmente, la cabeza, el cuello y el pecho se ven afectados. Los ganglios linfáticos infectados pueden volverse necróticos y ulcerarse o drenar. La diseminación al sistema musculoesquelético puede tener como consecuencia la osteomielitis, la artritis séptica o la sinovitis. La artritis usualmente afecta a una sola articulación, generalmente una articulación que soporta el peso, como las rodillas, pero puede ser migratoria. Cerca de los huesos y de las articulaciones afectadas se pueden producir abscesos subcutáneos y trayectos fistulosos. También pueden aparecer choques septicémicos.

En las personas, la diseminación al sistema nervioso central (SNC) usualmente tiene como consecuencia la meningitis coccidioidal. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor de cabeza y signos de irritación meníngea. Es posible que haya deterioro cognitivo o cambios de personalidad, y la inflamación puede producir complicaciones como vasculitis, accidente cerebrovascular o hidrocefalia. Los casos no tratados de meningitis coccidioidal casi siempre terminan en muerte dentro de dos años. Con menos frecuencia, la diseminación al SNC puede producir encefalitis, lesiones ocupadas por masas, abscesos cerebrales o aneurismas.

Coccidioidomicosis cutánea primaria

La coccidioidomicosis cutánea primaria, consecuencia de la inoculación directa en la piel, es poco frecuente. La lesión inicial puede ser una placa o un nódulo ulcerado. La infección se disemina a lo largo de los vasos linfáticos, y puede estar acompañada de linfadenopatía regional. Las lesiones usualmente se sanan espontáneamente en pocas semanas si la persona es inmunocompetente. La osteomielitis puede ser causada por inoculación directa del hueso a partir de un objeto penetrante.

Coccidioidomicosis en personas inmunodeprimidas

Es más probable que la coccidioidomicosis sea grave en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos con respuestas inmunes mediadas por células defectuosas. También puede reactivarse una infección previa si la persona se inmunodeprime.

Los pacientes con VIH-1 que tienen recuento de células CD4 T bajo, están en riesgo de sufrir coccidioidomicosis diseminada o grave. La enfermedad pulmonar fulminante, que con frecuencia es mortal, es

común en este grupo. Los pacientes con inmunodepresión menos grave pueden tener infiltrados pulmonares focales similares a los observados en pacientes inmunodeprimidos, linfadenopatía extratorácica, enfermedad hepática o meningitis. La diseminación a los huesos y a las articulaciones no parece verse aumentada en personas infectadas con VIH-1.

El espectro de enfermedad en pacientes con trasplantes de órganos es similar a la coccidioidomicosis en personas sanas, sin embargo, el riesgo de enfermedad diseminada o grave es elevado. Si el organismo se disemina, puede encontrarse en múltiples sitios. Además de la piel, los huesos, los ganglios linfáticos y las meninges, es posible que otros tejidos como el bazo, el sistema genitourinario, la glándula tiroidea, el páncreas, las glándulas adrenales, el cerebro y el órgano trasplantado se vean afectados.

Transmisibilidad

La coccidioidomicosis no se considera transmisible de persona a persona. Sin embargo, los parásitos encontrados en objetos, como los apósitos de heridas, pueden desarrollar moho que forma artroconidia. La transmisión directa también podría ser posible en casos poco frecuentes. Una infección, que aparentemente se transmitió a través de una lesión cutánea, ocurrió en una persona que había embalsamado a otra con enfermedad diseminada. Rara vez se han infectado neonatos por contacto con organismos en la vagina de la madre durante el parto.

Pruebas de diagnóstico

La coccidioidomicosis puede diagnosticarse mediante la visualización del parásito en secreciones respiratorias, fluido pleural, tejidos o exudados. Rara vez se encuentran organismos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en casos de meningitis. En el cuerpo, *Coccidioides* spp. forma esférulas, estructuras de doble pared que varían ampliamente en abundancia y tamaño. La mayoría de las esférulas tienen un diámetro de 20 a 80 µm pero algunas pueden alcanzar un tamaño de 200 µm. Contienen endosporas, pequeñas estructuras globulares de 2 a 5 µm que se convierten en nuevas esférulas al ser liberadas. Las esférulas que contienen endosporas permiten confirmar el diagnóstico, mientras que las esférulas que no las contienen permiten realizar un diagnóstico presuntivo de coccidioidomicosis. Ocasionalmente, las endosporas libres pueden ser la forma predominante en una muestra, y pueden confundirse con la fase de levadura del *Cryptococo*, del *Histoplasma* o de la *Cándida*. En casos raros, las *Coccidioides* spp. pueden formar hifas en los tejidos o los alvéolos del pulmón. Estos casos podrían ser mal diagnosticados como carcinoma, si no se encuentran las esférulas. Para visualizar el microorganismo, se puede utilizar tinción fluorescente de calcoflúor blanco (CFW), preparación fresca de hidróxido de potasio (KOH), tinción de Grocott a base de metenamina de plata, tinción con

ácido periódico de Schiff o tinción con hematoxilina-eosina. En ocasiones, se encuentran microorganismos con Giemsa, Papanicolau o tinciones con mucicarmín. La tinción de Gram, en general, no detecta las *Coccidioides* spp.

La coccidioidomicosis también puede diagnosticarse mediante el cultivo de muestras de fluidos corporales, exudados o tejidos afectados. La *C. immitis* y la *C. posadasii* pueden crecer en la mayoría de los medios fúngicos como el agar Sabouraud, el agar de infusión cerebro-corazón, el agar papa dextrosa o papas en escama, con o sin cicloheximida, así como en muchos medios utilizados para aislar bacterias. Dado que estos microorganismos no compiten bien con otros hongos o bacterias, las muestras con flora mixta deben colocarse tanto en medios selectivos como no selectivos. En general, las colonias de moho se pueden detectar en 4 a 5 días, pero pueden aparecer incluso a los 16 días. Puede ser difícil reconocer las colonias la primera vez que aparecen, con frecuencia grises y membranosas. Las colonias más viejas, en general tienen una textura velluda y variada. Se vuelven de color blanco o beige, pero pueden desarrollar otros colores a medida que envejecen. Las hifas son hialinas y septadas. Las artroconidias no se encuentran en colonias jóvenes, pero se desarrollan a medida que la colonia envejece, y pueden usarse para identificación presuntiva. Tienen a presentar forma de tonel con un ancho aproximado de 2 a 4 μm , tienen paredes gruesas y, con frecuencia, múltiples núcleos. Al ser combinadas con serología, o con la detección de endosporas dentro de las esférulas en microscopía directa, la presencia de artroconidias sirve de diagnóstico. De lo contrario, la identidad del organismo puede confirmarse con una prueba genética, que reconoce los *Coccidioides* spp. pero no diferencia *C. immitis* de *C. posadasii*. Entre los métodos más antiguos de identificación de colonias, que, generalmente, ya no se utilizan, se encuentran la inmunodifusión, la propagación de la fase de esférula en medio Converse o la inoculación en ratones. *C. immitis* y *C. posadasii* no son fáciles de distinguir, pero no existen diferencias notorias en la presentación clínica ni en la respuesta al tratamiento, y la identificación al género es, con frecuencia, suficiente.

La coccidioidomicosis a menudo se diagnostica por serología. Los ensayos serológicos incluyen ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) e inmunodifusión, que pueden detectar tanto IgM como IgG, y fijación de complemento, que detecta IgG. Se puede utilizar una prueba de inmunodifusión cuantitativa o fijación de complemento para controlar los cambios en los títulos IgG. Usualmente, la IgG específica puede ser detectada en 1 a 3 semanas después de la infección. La IgG específica puede encontrarse a partir de la segunda o tercer semana después de la exposición, pero en algunos pacientes, puede demorar varios meses en desarrollarse. Los primeros casos pueden ser seronegativos, y los

pacientes inmunodeprimidos pueden tener respuestas inmunes deficientes. Los títulos IgG generalmente están correlacionados con la gravedad de la infección en humanos, y los títulos altos o en aumento pueden sugerir diseminación. Los pacientes con coccidioidomicosis cutánea primaria tienden a tener títulos IgG bajos, y pueden ser seronegativos en la primera fase. Los títulos pueden reflejar la eficacia del tratamiento, ya que, generalmente, disminuyen con una terapia exitosa. La detección de anticuerpos en el LCR es, con frecuencia, la única forma de diagnosticar meningitis coccidioidal, porque rara vez se encuentran organismos en esta afección.

En un momento se utilizó extensivamente la prueba cutánea con coccidioidina o esferulina en estudios epidemiológicos, pero los reactivos ya no están disponibles en los EE.UU. Esta prueba indica infecciones antiguas como recientes.

Los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) se encuentran en desarrollo.

Morbilidad y mortalidad

Las infecciones por *Coccidioides* spp. son comunes en zonas endémicas. Según la región, entre el 10 y el 70% de la población del suroeste de EE.UU. ha sido infectada por este organismo. Las personas expuestas a grandes cantidades de polvo tienen mayores índices de infección. Los grupos de riesgo ocupacional incluyen productores agropecuarios, trabajadores de la construcción y arqueólogos. La coccidioidomicosis es estacional y su incidencia llega al máximo en diferentes momentos, en diferentes áreas, en función de los patrones del clima. La cantidad de casos aumenta cuando los períodos húmedos, seguidos de una estación seca y ventosa, producen un mayor crecimiento del hongo seguido de la dispersión de las artrosporas a través del viento. La epidemia más importante se produce de forma intermitente, y ha sido asociada con grandes terremotos y tormentas de viento. La incidencia de la coccidioidomicosis parece estar en aumento en EE.UU. En Arizona, la cantidad de casos nuevos cada 100.000 habitantes aumentó de aproximadamente 12 en 1995 a 58 en 2005.

La gravedad de la enfermedad es muy variable. En el 60% de los casos, la infección es asintomática o tan leve que no se reconoce; el restante 40% se enferma de forma leve a grave. Alrededor del 90% de los pacientes tienen infecciones limitadas a los pulmones y se recuperan sin secuelas. El resto tiene lesiones pulmonares residuales o desarrollan enfermedad diseminada. Aproximadamente el 1% o menos de todas las infecciones y menos del 5% de las infecciones sintomáticas se diseminan. El índice de mortalidad de casos para la coccidioidomicosis diseminada varía según la ubicación de los organismos y según el tratamiento. La meningitis se produce en el 30 al 50% de los pacientes con enfermedad diseminada sin tratar, y es

casi invariablemente mortal sin terapia prolongada o de por vida. Las personas que se han recuperado de la coccidioidomicosis son resistentes a la reinfección.

Las personas inmunodeprimidas son especialmente susceptibles a la coccidioidomicosis. En las zonas endémicas, esta enfermedad es común entre los pacientes que están infectados con VIH-1 y que tienen recuento de células CD4 T disminuido. En el único estudio prospectivo publicado, que se realizó en la década de los años 80, casi el 25% de los pacientes infectados con VIH-1 desarrollaron coccidioidomicosis sintomática dentro de aproximadamente 3,5 años de control. Un mejor control del virus VIH con medicamentos antiretrovirales parece haber disminuido la gravedad y la incidencia de la coccidioidomicosis desde entonces. Otros grupos en mayor riesgo de contraer enfermedad grave incluyen pacientes con trasplante de órganos, pacientes con linfoma, personas que han recibido corticosteroides por un período prolongado y embarazadas, especialmente en el tercer trimestre. Los genes huéspedes, especialmente los genes MHC clase II parecen ser importantes en el riesgo de diseminación, y los antecedentes étnicos tales como ser de descendencia africana o asiático (especialmente filipinos) aumentan el riesgo de padecer enfermedad grave.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento varían desde la observación a medicamentos antifúngicos, según la gravedad de la enfermedad y los factores de riesgo de diseminación. Se pueden utilizar azoles como el fluconazol, el itraconazol y el ketoconazol, así como la anfotericina B. Ocasionalmente, se puede emplear la escisión quirúrgica o el desmembramiento en casos diseminados o en lesiones cavitarias pulmonares en aumento. El tratamiento puede no ser necesario para pacientes con coccidioidomicosis primaria, ya que la mayoría de los casos se resuelven por sí solos y los medicamentos antifúngicos pueden tener efectos secundarios. No obstante, algunos médicos recomiendan tratamiento en todos los casos sintomáticos para disminuir la duración o la intensidad de la enfermedad. En algunos casos (como la meningitis o una infección en un paciente infectado con VIH-1 con un recuento de células CD4 bajo), puede ser necesario el tratamiento de por vida para prevenir las recaídas.

Prevención

La coccidioidomicosis es difícil de prevenir en zonas endémicas; no obstante, puede ser útil disminuir la exposición al polvo. Se ha informado que las medidas de control de polvo, como pavimentar los caminos de tierra, sembrar los terrenos y humedecer el polvo con aceite, han disminuido la cantidad de casos en el personal militar. En algunos casos, las personas en riesgo de padecer enfermedades graves pueden recibir tratamiento con medicamentos profilácticos. Los programas de trasplante en zonas endémicas realizan programas de detección para

la coccidioidomicosis. Si el receptor o el donante se han infectado, es posible que se recomiende profilaxis o tratamiento. A pesar de que las vacunas están en etapa de desarrollo, actualmente no existe ninguna.

Los *coccidioides* spp. normalmente no se adquieren de otra persona o de animales. No obstante, existen informes aislados de casos transmitidos por una mordida de animal o después del contacto con tejidos durante una necropsia, y no se deben descuidar las medidas estándar de seguridad. Los objetos contaminados que podrían favorecer el crecimiento de la forma micelial deben ser descontaminados o destruidos, antes de que se formen arthrosporas. Las muestras clínicas en la zona endémica deben enviarse a un laboratorio de diagnóstico; no se recomiendan los fúngicos en interiores porque las arthroconidias de cultivos maduros son fáciles de aerosolizar e inhalar. Las placas que tienen más de 3 o 5 días son más susceptibles a tener arthroconidia y son más peligrosas. Se han recomendado prácticas de nivel 2 de bioseguridad con presión de aire negativa y un gabinete de seguridad biológica clase II para los laboratorios que trabajan con las *Coccidioides* spp., pero algunas fuentes sugieren nivel 3 de bioseguridad para todos los laboratorios fúngicos.

Infecciones en animales

Especies afectadas

Se han registrado infecciones por *coccidioides* spp. en muchos mamíferos domésticos, exóticos en cautiverio o salvajes, así como en ciertos reptiles. Los casos clínicos son relativamente comunes en perros, llamas, primates, y muchas especies no nativas mantenidas en zoológicos en regiones endémicas. También se observan en gatos y caballos. Rara vez se ha documentado la enfermedad sintomática en ganado vacuno, ovejas o cerdos, a pesar de que se han encontrado lesiones pulmonares en el matadero. Entre los animales salvajes, se ha observado enfermedad grave o mortal en nutrias de mar, calderones y pumas, y se han informado lesiones en otras especies como coyotes, armadillos de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) y roedores del desierto. Los *coccidioides* spp. parecen no afectar a las aves.

Período de incubación

Las infecciones pulmonares primarias normalmente son sintomáticas después de una a cuatro semanas de exposición, mientras que la enfermedad diseminada puede ocurrir después de meses o años.

Signos clínicos

Las infecciones por *coccidioides* spp. en animales varían de asintomáticas a graves y mortales. En humanos la coccidioidomicosis es principalmente una enfermedad respiratoria, pero, en algunos casos, los organismos se diseminan a otros tejidos. Los sitios más comunes de

propagación varían con las especies, pero casi todos los tejidos y órganos pueden verse afectados. La afección del corazón o del pericardio puede ser más común en los animales que en los humanos, y se ha registrado en perros, caballos, llamas y gatos. La propagación puede o no estar acompañada de signos de enfermedad sistémica.

Perros

Muchos perros se han infectado asintómicamente. La infección pulmonar primaria es la forma más común en los perros que se enferman. Los animales afectados normalmente presentan una tos crónica, que puede ser seca o húmeda y productiva. Puede observarse fiebre, pero algunos perros tienen temperatura normal. Son comunes la pérdida de peso y la anorexia. La neumonía evidente puede ocurrir en algunos animales, y puede ser grave. Las lesiones pulmonares, que incluyen nódulos solitarios similares a los encontrados en humanos, pueden observarse en algunos perros asintomáticos.

La enfermedad diseminada puede ocurrir con o sin un antecedente de enfermedad respiratoria o signos pulmonares concurrentes. Esta forma de coccidioidomicosis puede desarrollarse meses o años después de la infección primaria. Los signos clínicos varían según el sitio y pueden estar acompañados de signos no específicos, como fiebre persistente o fluctuante, depresión, anorexia y pérdida de peso. En los perros, *Coccidioides* spp. se disemina, más comúnmente, a los huesos, en especial a los de las extremidades, y causa cojera y dolor. Si se ven afectadas las vértebras, puede haber deficiencia neurológica como ataxia, paresis o parálisis, así como dolor de espalda y de cuello. Es posible encontrar tractos o nódulos cutáneos supurantes sobre los sitios del hueso implicado otros sitios de diseminación registrados incluyen ganglios linfáticos, piel, tejidos subcutáneos, SNC, corazón, hígado, bazo, riñón, ojos, testículos y glándula prostática. Opuesto a la coccidioidomicosis en los humanos, la invasión del SNC en los perros normalmente se caracteriza por lesiones granulomatosas en lugar de meningitis, y las convulsiones son el signo más común. La implicación del corazón y el pericardio puede causar disfunción cardíaca, arritmias, síncope o muerte súbita. Entre las lesiones oculares se encuentran granulomas fúngicos, uveítis anterior, desprendimiento de la retina y ceguera.

Gatos

Existe información limitada sobre la coccidioidomicosis en los gatos, pero las lesiones cutáneas parecen ser el signo presente más frecuente. Pueden aparecer como dermatitis no cicatrizante, úlceras, masas tumorales, abscesos o tractos supurantes crónicos. La linfadenopatía regional es posible y los signos no específicos como la fiebre, el letargo, la pérdida de peso y la anorexia son frecuentes. En algunos gatos, la pérdida de peso severa puede ser el único signo. Los signos respiratorios no son tan comunes en los gatos como en los

perros; sin embargo, los gatos tienen lesiones pulmonares sin estos signos. En un estudio, el 25% de todos los gatos afectados tuvo dificultad respiratoria, pero la tos no fue común. Otros sitios de diseminación son similares al de los perros, a pesar de que los huesos no parecen estar involucrados con tanta frecuencia. Como en los perros, la diseminación al CNS normalmente causa granulomas; sin embargo, los signos clínicos son más variables en los gatos, y pueden incluir incoordinación, convulsiones, hiperestesia y cambios de comportamiento. Pueden observarse otras enfermedades oculares con uveítis anterior, granulomas fúngicos o desprendimiento de retina. En algunos gatos con enfermedad ocular, se ha registrado inflamación periocular y masas inflamatorias conjuntivales del párpado.

Caballos

Se han publicado relativamente pocos casos de coccidioidomicosis en caballos, y la mayoría han sido de enfermedad diseminada. Sin embargo, el espectro de enfermedad incluye enfermedad pulmonar, con o sin efusión pleural o pericardial, así como osteomielitis, mastitis, aborto, infección diseminada, y lesiones cutáneas o del tejido blando como abscesos. En un estudio, la pérdida de peso crónica fue el signo más común en caballos. Los abortos parecen ocurrir con o sin signos respiratorios, y algunos autores han sugerido que podrían constituir una forma de enfermedad localizada. En un estudio, no se registraron muertes en yeguas no tratadas, con abortos coccidioidales, y al menos una yegua parió, más tarde, un potrillo sano. Las infecciones cutáneas primarias también podrían ocurrir en caballos.

Rumiantes y cerdos

Las llamas parecen ser especialmente susceptibles a la coccidioidomicosis, y se ha registrado enfermedad diseminada en esta especie. La enfermedad evidente se ha registrado de manera poco frecuente en el ganado vacuno, las ovejas y los cerdos; no obstante, en el matadero pueden observarse lesiones que sugieren la presencia de infecciones pulmonares autolimitantes en los pulmones y en los ganglios linfáticos torácicos.

Otras especies

Las lesiones asintomáticas o signos clínicos pueden ocurrir en una gran variedad de otras especies. La coccidioidomicosis mortal se ha registrado en animales exóticos en cautiverio, como cánidos, felinos, murciélagos, canguros pequeños y grandes, tapires, caballos de Przewalski y muchas especies de primates, así como en pumas salvajes. También se ha documentado coccidioidomicosis diseminada en varias nutrias de mar del sur (*Enhydra lutris nereis*) que se encontraron moribundas o muertas en las aguas costeras de California, y en un delfín enfermo y caquéctico en esta región. En los coyotes salvajes, se registraron lesiones como hallazgo incidental.

Transmisibilidad

Normalmente, la coccidioidomicosis no se considera contagiosa, sin embargo, se han documentado al menos dos casos de transmisión zoonótica. En un informe reciente, un asistente veterinario desarrolló una infección localizada con osteomielitis como consecuencia de una mordida de gato con coccidioidomicosis diseminada. Otro caso zoonótico se adquirió aparentemente mediante la inhalación de endosporas, durante la necropsia de un caballo con infección diseminada.

Lesiones post mortem [Haga clic aquí para ver las imágenes](#)

Las lesiones macroscópicas pueden diseminarse o limitarse a los pulmones, el mediastino y los ganglios linfáticos torácicos. Con frecuencia están afectados los pulmones, incluso en la enfermedad diseminada, cuya afección principal no es respiratoria. Las lesiones se caracterizan por focos de inflamación, que pueden ser de color rojo a amarillo, gris o blanco; miliares o nodulares, y firmes, caseosos o licuefactivos. Con frecuencia, se encuentran nódulos moderados de un tamaño variable con una superficie de corte firme y grisácea. También pueden observarse focos mineralizados. Los derrames causados por *Coccidioides* spp. son un poco turbios y, con frecuencia, teñidos de rojo. Si el corazón estuvo afectado, es posible que el pericardio se presente engrosado, fibrótico y adherido al epicardio. Los ganglios linfáticos afectados están firmes e inflamados.

Se han registrado lesiones placentarias diversas en caballos que abortaron. En un caso, la placenta se observó engrosada y correosa, con nódulos de color blanco grisáceo. En el feto, también se detectaron nódulos similares. En otro caso, la placenta se presentó edematosa y congestionada pero no correosa y no se observaron nódulos en ella ni en los pulmones del feto.

Pruebas de diagnóstico

Establecer un diagnóstico de coccidioidomicosis en animales puede implicar un desafío y requerir múltiples pruebas, entre ellas pruebas citológicas, histopatológicas, serológicas y cultivos. Las radiografías pueden ser útiles como pruebas auxiliares. En animales pequeños con enfermedades respiratorias, se pueden identificar lesiones pulmonares y adenopatías hiliares, mientras que los animales con osteopatías tienen lesiones líticas y proliferativas, con formación perióstica de hueso nuevo. En algunos casos, pueden ser útiles los estudios avanzados por imágenes. Algunas veces se realiza un tratamiento con medicamentos antifúngicos para establecer un diagnóstico presuntivo en caso de que fallen otros métodos o sean inaceptablemente invasivos (por ej., en granuloma cerebral).

La coccidioidomicosis se puede diagnosticar mediante la visualización de parásitos en tejidos, exudados, líquidos de lavado transtraqueal o

broncoalveolar, ganglios linfáticos y líquido pleural. En el cuerpo, *Coccidioides* spp. forma esférulas, estructuras de doble pared que varían ampliamente en abundancia y tamaño. La mayoría de las esférulas tienen un diámetro de 20 a 80 μm pero algunas pueden alcanzar un tamaño de 200 μm . Contienen endosporas, pequeñas estructuras globulares de 2 a 5 μm que se convierten en nuevas esférulas al ser liberadas. Las esférulas que contienen endosporas permiten confirmar el diagnóstico, mientras que las esférulas que no las contienen permiten realizar un diagnóstico presuntivo de coccidioidomicosis. En casos raros, los organismos pueden formar hifas en los tejidos o los alvéolos del pulmón. Para visualizar el microorganismo, se puede utilizar tinción fluorescente de calcoflúor blanco (CFW), preparación fresca de hidróxido de potasio (KOH), tinción de Grocott a base de metenammina de plata, tinción con ácido periódico de Schiff o tinción con hematoxilina-eosina. En ocasiones, se encuentran microorganismos con Giemsa, Papanicolau o tinciones con mucicarmín. La tinción de Gram, en general, no tiñe *Coccidioides* spp.

La coccidioidomicosis también puede diagnosticarse mediante el cultivo de muestras de fluidos corporales, exudados o tejidos afectados. No se aconseja el cultivo fúngico en interiores porque las artroconidias de cultivos maduros son fáciles de aerosolizar e inhalar. *C. immitis* y *C. posadasii* pueden crecer en la mayoría de los medios fúngicos como el agar Sabouraud, el agar de infusión cerebro-corazón, el agar papa dextrosa o papas en escama, con o sin cicloheximida, así como en muchos medios utilizados para aislar bacterias. Dado que estos microorganismos no compiten bien con otros hongos o bacterias, las muestras con flora mixta deben colocarse tanto en medios selectivos como no selectivos. Las colonias en general se pueden detectar en 4 a 5 días, pero pueden aparecer incluso a los 16 días. La primera vez que aparecen las colonias, con frecuencia, grises y membranosas, puede resultar difícil reconocerlas. Las colonias más viejas, en general tienen una textura velluda y variada. Se ponen de color blanco o beige, pero pueden desarrollar otros colores a medida que envejecen. Las hifas son hialinas y septadas. No se producen artroconidias en colonias jóvenes, sino que se desarrollan a medida que envejecen. Tienen a presentar forma de tonel con un ancho aproximado de 2 a 4 μm , tienen paredes gruesas y, con frecuencia, múltiples núcleos. Al combinarse con la presencia de esférulas que contienen endosporas, la observación de artroconidias por microscopía directa confirma el diagnóstico. En laboratorios humanos se utilizan de rutina sondas genéticas para confirmar la identidad de los microorganismos, pero los laboratorios veterinarios, en general, solamente detectan la presencia de artroconidias. Si bien la *C. immitis* y la *C. posadasii* son difíciles de distinguir una de otra, en la actualidad, no existen diferencias conocidas entre la presentación clínica y la

respuesta al tratamiento por lo que no se necesita una identificación de rutina a nivel de especie.

La serología puede ser útil pero las técnicas y su interpretación no han sido suficientemente establecidas ni en animales ni en humanos. Las pruebas de inmunodifusión en geles de agar (AGID) para IgG e IGM son las pruebas serológicas más frecuentes. ELISA, que se utiliza para detectar IgM e IgG, y la prueba de aglutinación de partículas de látex (LA), para detectar IgM, son más sensibles que AGID pero pueden producir falsos positivos. En perros y gatos, los resultados positivos de estas pruebas se deben confirmar con AGID. En perros infectados, IgM se puede detectar, en general, dentro de las 2 a 5 semanas, en tanto IgG se desarrolla entre la semana 8 a 12 después de la infección. A diferencia de los humanos, en perros, la magnitud de la valoración de IgG parece no guardar relación con la gravedad de la enfermedad y, en animales con infecciones sintomáticas y subclínicas, se superponen los valores. Algunos perros infectados pueden ser seronegativos o producir valores bajos. De acuerdo con algunos autores, la serología constituye una herramienta de diagnóstico débil en gatos; sin embargo, un estudio detectó IgM específica en un 82% de gatos infectados e IgG específica en el 100%. No se han publicado pruebas serológicas de gatos sanos y enfermos en áreas endémicas. Recientemente, se han publicado dos estudios en caballos. En una prueba sobre caballos clínicamente afectados, los valores tendieron a ser más elevados en animales con enfermedad más grave, pero se superpusieron los valores de neumopatía y enfermedad diseminada. Se detectaron valores de IgG más bajos en caballos con afecciones localizadas, como aborto coccidioidal o afecciones en tejidos blandos sin signos de neumopatías. Otra prueba detectó que pocos caballos sanos en áreas endémicas son seropositivos y aquellos que lo son, tienden a ser seronegativos con el tiempo. Esto sugiere que incluso los valores bajos pueden indicar infecciones activas en caballos si existen signos clínicos.

Morbilidad y mortalidad

Se cree que las infecciones por *Coccidioides* spp. son comunes entre los perros de áreas endémicas. Se estima que aproximadamente el 70% de estas infecciones son subclínicas. Las infecciones son más comunes en perros jóvenes adultos y en aquellos que pasan más tiempo al aire libre. En un estudio prospectivo, 27% de los cachorros seronegativos sanos de 4 a 6 meses de edad presentaron una seroconversión durante el año siguiente, y alrededor del 5% desarrollaron signos clínicos. En un segundo grupo de perros de entre 4 y 18 meses de vida, 8% fueron seropositivos y 3,4% presentaron signos clínicos. La probabilidad acumulativa de infección para cuando tuvieran 2 años de edad fue de 28%, mientras que la probabilidad acumulativa de enfermedad fue de 6%. Otro estudio detectó que aproximadamente el 4% de la población canina de tres condados endémicos de Arizona

contrae la enfermedad de coccidioidomicosis por año. Se estima que la enfermedad diseminada se producirá en 20% de los perros sintomáticos, pero los estudios han detectado porcentajes más elevados. No existen estudios a largo plazo para determinar si existe reagudización de la enfermedad en perros infectados de forma asintomática.

Se detectaron menos casos de coccidioidomicosis en gatos y perros y es posible que sean más resistentes a la enfermedad. No obstante, los casos clínicos que se observan en gatos suelen ser graves. Se cree que esta es la enfermedad más común en gatos de mediana edad. En un estudio, no hubo relación aparente con el virus de leucemia felina ni infección por el virus de la inmunodeficiencia felina.

Poco se sabe sobre la prevalencia de la coccidioidomicosis en caballos. Una encuesta reciente reveló que el 4% de los caballos sanos en regiones endémicas fueron seropositivos. Los valores para estos caballos disminuyeron o desaparecieron a los 2 a 6 meses, y ninguno de los caballos del estudio desarrolló la enfermedad. Es posible que muchos caballos jóvenes o recientemente introducidos estén expuestos y tengan una buena respuesta inmune, pero sus valores dejan de detectarse después de un tiempo.

Raramente se observan casos clínicos en ganado bovino, ovino y porcino, pero las infecciones asintomáticas pueden ser frecuentes. Se detectaron lesiones en 5 a 15% del ganado bovino sacrificado en algunas partes de Arizona y en 2,5% del ganado bovino sacrificado en México. En algunas regiones endémicas de México, el 12% de los cerdos y el 13% de los bovinos fueron seropositivos y alrededor del 7% del ganado bovino resultó positivo en la prueba cutánea con coccidioidina.

La prognosis varía según la patología y el tratamiento. Las infecciones respiratorias localizadas en perros pueden ser autolimitadas y con frecuencia tienen una buena prognosis. Un estudio detectó que la neumopatía con derrame pleural, así como la enfermedad diseminada, fueron mortales en aproximadamente 90% de los caballos afectados. Los caballos con signos pulmonares sin derrame pleural sufrieron afecciones de menor gravedad y se trataron con éxito dos de seis animales con antifúngicas. La tasa de supervivencia fue superior en caballos con lesiones cutáneas, abscesos mamarios o infecciones en tejidos blandos, sin evidencia de infección pulmonar. No se registraron muertes por aborto coccidioidal en yeguas sin tratar y al menos uno de esos animales tuvo posteriormente crías sanas.

Tratamiento

En general, los perros y gatos con coccidioidomicosis clínicas se tratan con medicamentos antifúngicos. Se desconoce la cantidad de animales con enfermedad respiratoria primaria que se recuperan por sí solos, pero un número significativo de perros desarrolló la

enfermedad diseminada antes de que existieran los antifúngicos orales. Por esta razón, el tratamiento se convirtió en práctica común. Existe discusión sobre esta práctica, ya que estos medicamentos pueden tener efectos adversos y su uso suele ser indicado durante varios meses.

Entre los medicamentos antifúngicos utilizados en perros y gatos, se encuentran anfotericina B y fármacos azoles como ketoconazol, itraconazol y fluconazol. Existen algunos registros de tratamientos exitosos en caballos con ciertas afecciones, como neumopatías, coccidioidomycosis u osteomielitis vertebral. A la mayoría de los animales se los trata como mínimo durante 6 a 12 meses. En enfermedad diseminada, el tratamiento se suele continuar durante uno o varios años. Es posible observar recaídas.

Prevención

Es difícil la prevención en zonas endémicas, pero podría ser útil para limitar la exposición del animal a grandes concentraciones de artroconidias, como en los suelos del desierto, zonas de alteraciones en los suelos y condiciones ambientales de mucho polvo. Las tormentas de polvo después de una estación lluviosa pueden contener grandes concentraciones de esporas aerosolizadas. No existe ninguna vacuna disponible.

Recursos de internet

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Coccidioidomycosis.
<http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/coccidioidomycosis/>
- eMedicine. Coccidioidomycosis
<http://www.emedicine.com/EMERG/topic103.htm>
- Public Health Agency of Canada. Material Safety Data Sheets
<http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/index-eng.php>
- The Merck Manual
<http://www.merck.com/pubs/mmanual/>
- The Merck Veterinary Manual
<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>

Referencias

- Acha PN, Szyfres B (Pan American Health Organization [PAHO]). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 1. Bacterioses and mycoses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and Technical Publication No. 580. Coccidioidomycosis; p. 320-5.
- Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV-1. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:336-42.
- Baptista-Rosas RC, Hinojosa A, Riquelme M. Ecological niche modeling of *Coccidioides* spp. in western North American deserts. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 ;1111:35-46.
- Barker BM, Jewell KA, Kroken S, Orbach MJ. The population biology of coccidioides: epidemiologic implications for disease outbreaks. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:147-63.
- Blair JE. Coccidioidomycosis in patients who have undergone transplantation. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:365-76.

- Blair JE. State-of-the-art treatment of coccidioidomycosis: skin and soft-tissue infections. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:411-21.
- Butkiewicz CD, Shubitz LE, Dial SM. Risk factors associated with *Coccidioides* infection in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226(11):1851-4.
- De La Torre J, Richard AJ. Coccidioidomycosis [online]. eMedicine; 2008 May. Available at: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic103.htm>. Accessed 21 Jun 2010.
- Deus Filho A. Chapter 2: coccidioidomycosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):920-30.
- Gaidici A, Saubolle MA. Transmission of coccidioidomycosis to a human via a cat bite. *J Clin Microbiol.* 2009;47(2):505-6.
- Graupmann-Kuzma A, Valentine BA, Shubitz LF, Dial SM, Watrous B, Tornquist SJ. Coccidioidomycosis in dogs and cats: a review. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2008;44(5):226-35.
- Higgins JC, Leith GS, Pappagianis D, Pusterla N. Treatment of *Coccidioides immitis* pneumonia in two horses with fluconazole. *Vet Rec.* 2006;159(11):349-51.
- Higgins JC, Leith GS, Voss ED, Pappagianis D. Seroprevalence of antibodies against *Coccidioides immitis* in healthy horses. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226(11):1888-92.
- Higgins JC, Pusterla N, Pappagianis D. Comparison of *Coccidioides immitis* serological antibody titres between forms of clinical coccidioidomycosis in horses. *Vet J.* 2007;173(1):118-23.
- Inglis S, Stahle D, Schwartz J, editors. The compendium of veterinary products. 7th ed. Port Huron, MI: North American Compendiums, Ltd.;2003. Premises disinfectants; p 225.
- Greene CE. Infectious diseases of the dog and cat. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1998. p. 675.
- Johnson LR, Herrgesell EJ, Davidson AP, Pappagianis D. Clinical, clinicopathologic, and radiographic findings in dogs with coccidioidomycosis: 24 cases (1995-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2003;222(4):461-6.
- Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Coccidioidomycosis. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=html/bc/51104.htm>. Accessed 21 Jun 2010.
- Kerl ME. Update on canine and feline fungal diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003;33(4):721-47.
- Kohn GJ, Linné SR, Smith CM, Hoerich PD. Acquisition of coccidioidomycosis at necropsy by inhalation of coccidioidal endospores. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992;15(6):527-30.
- Lee CH, Wilcox L, Chorneyko K, McIvor A. *Coccidioides immitis*: two cases of misidentified mycosis. *Can Respir J.* 2008;15(7):377-9.
- Parish JM, Blair JE. Coccidioidomycosis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(3):343-48.
- Pier AC, Cabañes FJ, Chermette R, Ferreiro L, Guillot J, Jensen HE, Santurio JM. Prominent animal mycoses from various regions of the world. *Med Mycol.* 2000;38 Suppl 1:47-58.

- Public Health Agency of Canada, Office of Laboratory Security. Material Safety Data Sheet – *Coccidioides immitis*. Office of Laboratory Security; 2001 Jan. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds40e-eng.php>. Accessed 21 Jun 2010.
- Saubolle MA. Laboratory aspects in the diagnosis of coccidioidomycosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:301-14.
- Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2007;45(1):26-30.
- Shubitz LF. Comparative aspects of coccidioidomycosis in animals and humans. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:395-403.
- Shubitz LE, Butkiewicz CD, Dial SM, Lindan CP. Incidence of coccidioides infection among dogs residing in a region in which the organism is endemic. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226(11):1846-50.
- Shubitz LF, Dial SM. Coccidioidomycosis: a diagnostic challenge. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2005;20(4):220-6.
- Spinello IM, Johnson RH, Baqi S. Coccidioidomycosis and pregnancy: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:358-64.
- Stoltz JH, Johnson BJ, Walker RL, Pappagianis D. *Coccidioides immitis* abortion in an Arabian mare. *Vet Pathol.* 1994;31(2):258-9.
- Sutton DA. Diagnosis of coccidioidomycosis by culture: safety considerations, traditional methods, and susceptibility testing. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:315-25.
- Tofflemire K, Betbeze C. Three cases of feline ocular coccidioidomycosis: presentation, clinical features, diagnosis, and treatment. *Vet Ophthalmol.* 2010;13(3):166-72.
- Walker RL, Johnson BJ, Jones KL, Pappagianis D, Carlson GP. *Coccidioides immitis* mastitis in a mare. *J Vet Diagn Invest.* 1993;5(3):446-8.
- Williams PL. Coccidioidal meningitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:377-84.