

Esporotricose equina e hipotireoidismo iatrogênico

Equine Sporotrichosis and Iatrogenic Hypothyroidism

André Giarola Boscarato¹, Luiz Romulo Alberton¹, Henrique Augusto Elerbrock dos Santos Komochena², Emerson Botelho¹, Rita de Cássia Lima Ribeiro² Carla Faria Orlandini¹ & Denis Steiner¹

ABSTRACT

Background: Sporotrichosis is a subacute or chronic granulomatous fungal infection that affects the dermis and subcutaneous tissue. Its etiology is related to a complex of *Sporothrix* spp. species of worldwide distribution. Usually, sporotrichosis results from traumatic inoculation of *Sporothrix* spp. into the dermis, affecting humans and other mammals, but a greater number of cases have been reported in felines, a fact increasingly important in the zoonotic transmission of diseased animals to man. In horses, there may be multiple ulcerated wounds covered with scabs and slightly elevated plaques or nodules that occur along lymphatic chains in limbs and can be unique and located. Iodides are considered drugs of choice for the treatment of sporotrichosis in horses. The main side effect of prolonged use of these substances is iodism and thyroid dysfunction. The aim of this study was to report a clinical case of sporotrichosis in an equine treated in the state of Paraná, southern Brazil, which showed secondary iatrogenic hypothyroidism with prolonged use of sodium and potassium iodide.

Case: A female, 3-year-old, Quarter Horse, with 400 kg of liveweight presented at clinical examination of the cutaneous tissue elevated lesions of nodular aspect, with 2 to 4 cm in diameter, absence of itching and some nodules presenting alopecia areas in the chest and abdominal region, and in the anterior, posterior and internal regions of the hindlimbs, featuring diffuse distribution of lesions. Biopsy was performed for histological examination of affected tissue and microbiological culture in the attempt to isolate the etiologic agent. Treatment consisted of the use of intravenous potassium iodide (KI) at a dose of 2 mg / kg for 2 weeks, followed by oral sodium iodide (NaI) at a dose of 5 mg / kg, 10 days later and 20 mg / kg for a period of 65 days, totaling 100 days of treatment, during which hepatic, renal and thyroid functions were evaluated.

Discussion: In the case described, empiric treatment with dexamethasone carried by the owner might have triggered the diffuse presentation of the disease restricted to the skin, as glucocorticoids interfere with immunity. The histopathological analysis of skin fragments obtained by biopsy and prepared with H.E. staining found mononucleate inflammatory infiltrate with the presence of lymphocytes and macrophages in deep dermis and necrotic foci. No microbiological isolation of *S. schenckii* was possible. They were described as a common side effect of the prolonged use of iodinated compounds, iodism and thyroid dysfunction. There were no changes in renal function; however, there was an increase in serum levels of ALT, GGT and FA, featuring liver dysfunction. Thyroid gland dysfunction was observed due to the low levels of thyroid hormones found in the bloodstream, featuring hypothyroidism. The animal of the present case report did not show clinical signs associated with hypothyroidism, which required no specific treatment, since normalization occurs with the gradual decrease of the body iodine levels after removal of the source. It was concluded that, despite the diffuse characteristic of the disease in the animal of this report, it was possible to obtain the clinical cure of sporotrichosis. Therapy with sodium and potassium iodide proved to be effective, but caution is recommended in the use of these drugs, as secondary iatrogenic hypothyroidism and liver dysfunction were observed due to the prolonged period of the required treatment.

Keywords: hypothyroidism, fungal infection, sodium iodide, *Sporothrix* spp.

Descritores: hipotireoidismo, micose, iodeto de sódio, *Sporothrix* spp.

INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma dermatopatia granulomatosa de etiologia relacionada a um complexo de espécies fúngicas do gênero *Sporothrix* spp. [9], de ocorrência natural no solo e matéria vegetal [26], e que afeta humanos e outros mamíferos [13,26], a partir da inoculação traumática do *Sporothrix* spp. na derme [20].

Em equinos, as lesões aparecem aproximadamente de 1 a 3 meses após a infecção [3] sendo restritas à pele, tecido celular subcutâneo e vasos linfáticos adjacentes [1]. Pode haver desde feridas múltiplas ulceradas e recobertas por crostas até placas levemente elevadas ou nódulos [8] ao longo de cadeias linfáticas em membros, podendo ser únicos e localizados [4]. Em geral os nódulos são indolentes e apruriginosos, podendo abscedar drenando exsudato serossanguinolento ou purulento [11].

O diagnóstico é confirmado por isolamento do agente de amostras obtidas por biópsia, histologia, ou técnicas imunomoleculares [12,15], e a terapia com iodetos é considerada de eleição para equinos [11,22]. Porém, uma dosagem exacerbada ou uso continuado pode levar o animal à um quadro de hipotireoidismo.

Objetivou-se relatar um caso clínico de esporotricose em um equino atendido no estado do Paraná, região sul do Brasil, o qual apresentou quadro de hipotireoidismo iatrogênico secundário ao uso prolongado de iodetos de sódio e potássio.

CASO

Um equino da raça Quarto de Milha, Fêmea, com cerca de 3 anos de idade e aproximadamente 400 kg, foi encaminhado para atendimento no Hospital Veterinário da Universidade Paranaense (UNIPAR). Ao exame clínico, foram observadas no tecido tegumentar lesões elevadas de aspecto nodular, entre 2 a 4 cm de diâmetro, com ausência de prurido e alguns nódulos apresentando áreas de alopecia, na região peitoral, abdominal, e regiões anterior, posterior e interna dos membros pélvicos (Figura 1), caracterizando distribuição difusa das lesões.

De acordo com o histórico, as lesões tinham evolução de cerca de 4 meses, apresentando-se inicialmente como pequenos nódulos localizados que aumentaram de tamanho com o decorrer do tempo. No início do curso da doença, foi instituído pelo proprietário



Figura 1. Lesões de aspecto nodular em um equino com esporotricose na região peitoral (A), região lateral de tórax e abdômen (B), região cranial e medial dos membros pélvicos acima dos jarretes (C) e região caudal dos membros pélvicos (D). [Fonte - André Giarola Boscarato].

tratamento empírico à base de dexametasona, sendo realizadas várias aplicações, sem resposta clínica.

Como métodos diagnósticos complementares, realizou-se biópsia para análise histológica do tecido afetado e cultura microbiológica, para tentativa de isolamento do agente etiológico. Após jejum de 24 h, o animal foi sedado com cloridrato de detomidina (Dormium-V[®])¹, na dose de 0,02 mg/kg. Em seguida, foi realizada tricotomia, anestesia local infiltrativa com cloridrato de lidocaína 2% (Lidovet[®])² e antisepsia, sendo colhidos fragmentos de tecido cutâneo em nódulos variados, utilizando-se um punch para biópsia, os quais foram fixados em solução de formalina tampoadada 10%; para posterior preparo histológico com coloração H.E (hematoxilina eosina); e semeados em ágar Sabouraud dextrose [26], em quadruplicata, sendo dois tubos mantidos em temperatura ambiente (cerca de 20°C) e dois tubos incubados a 37°C, por 30 dias.

O hemograma realizado demonstrou PTP e fibrinogênio acima dos valores de referência (Tabela 1), que indicam processo inflamatório, possivelmente associado às lesões de pele causadas pelo agente da esporotricose.

Devido a suspeita clínica principal de esporotricose, o tratamento foi instituído imediatamente e consistiu inicialmente no uso de iodeto de potássio (KI) (Iodeto de potássio 10%[®])³ na dose de 2 mg/kg,

Tabela 1. Exames, valores de referência e resultados de hemograma em equino com esporotricose difusa, tratado com iodeto de sódio.

Exame	Resultados		Valor referência
	03/06/15	05/06/15	
He	5	5,7	5,5 a 9,5
Hb	9	10,3	8 a 14
Ht	27	31	24 a 44
PTP	9,8	10,4	5,8 a 8,7
Leucócitos totais	15	10,2	6 a 12,5
Fibrinogênio		800	100 a 400

por via endovenosa, durante quinze dias, seguido de iodeto de sódio⁴ (NaI) (Iodeto de sódio P.A.[®])⁴, por via oral, na dose de 5 mg/kg, por 10 dias, e posteriormente 20 mg/kg, durante um período de 65 dias, totalizando 100 dias de tratamento.

Durante este período, foram dosadas as enzimas Fosfatase alcalina (FA), Aspartato aminotransferase (AST), Alanino aminotransferase (ALT), Gamaglutamiltransferase (GGT), além dos níveis de uréia e creatinina, para acompanhamento das funções hepática e renal, respectivamente. Foram dosados ainda, os níveis de triiodotironina (T3), tiroxina total (T4), tiroxina livre (T4 livre) e hormônio estimulador da tireóide (TSH), para avaliação da glândula tireoide, pois é conhecida a ocorrência de disfunções tireoidianas secundárias ao uso prolongado de produtos a base de iodo.

DISCUSSÃO

As micoses da derme e/ou epiderme são geralmente localizadas, entretanto, *S. schenckii* pode difundir-se via sistema linfático [3]. O grau de difusão das lesões no organismo tem relação com a imunidade, pois a infecção por *S. schenckii* causa uma doença linfocutânea localizada no hospedeiro imunocompetente, ao mesmo tempo em que frequentemente resulta em doença disseminada no paciente imunodeprimido [25].

Desta forma, no caso descrito, o tratamento empírico com dexametasona realizado pelo proprietário pode ter desencadeado a apresentação difusa da doença restrita à pele, uma vez que os glicocorticóides causam imunossupressão [23].

Na análise histopatológica verificou-se infiltrado inflamatório mononucleado com presença de linfócitos e macrófagos em derme profunda (Figura

2A) e focos de necrose (Figura 2B), corroborando com dados de literatura [4,11,17]

Não foi possível o isolamento microbiológico do *Sporothrix* spp., fato que não exclui o diagnóstico, pois a possibilidade de isolamento do agente oscila entre 34% e 94% dos casos e, além disso, nos equinos torna-se ainda mais difícil, pois o agente aparece de forma escassa nas lesões [11].

Sendo assim, determinou-se o diagnóstico presuntivo de esporotricose de acordo com a apresentação clínica, características histológicas, e início de resposta à terapia, além da incompatibilidade das lesões com possíveis diagnósticos diferenciais, como a leishmaniose tegumentar equina, granulomas por corpo estranho, neoplasmas e linfangite ulcerativa [3,11].

Os iodetos são considerados drogas de eleição no tratamento de esporotricose [1,11,22], devido à sua eficácia comprovada em animais e humanos [4,16]. O iodeto de sódio pode ser utilizado na dosagem de 20 a 40 mg/kg, e o iodeto de potássio na dosagem de 1 a 2 mg/kg [11,19,22], diariamente por até 60 dias, mantida



Figura 2. Remissão total de nódulos cutâneos em equino com esporotricose tratado com iodeto de sódio e potássio. Notar áreas planas onde anteriormente haviam nódulos esporotricóticos próximos à região perineal (A) e regiões cranial e medial dos membros pélvicos acima dos jarretes (B). [Fonte - André Giarola Boscarato].

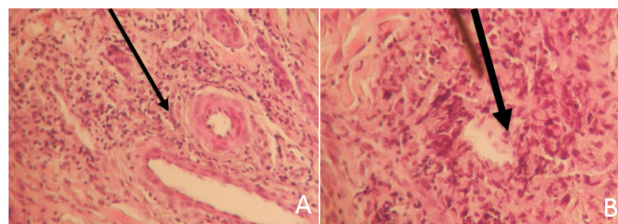


Figura 3. Fotografia microscópica de grande quantidade de infiltrado inflamatório, em derme profunda, região perivascular (A) e derme profunda com foco de necrose central indicado por seta e grande quantidade de infiltrado inflamatório ao redor (B). Equino com esporotricose. (Coloração H.E. Aumento 40x). [Fonte - Rita Ribeiro].

Tabela 2. Exames, resultados, valores de referência e métodos utilizados para avaliação da função hepática e renal de equino com esporotricose difusa, tratado com iodeto de sódio.

Exame	Resultado				Método	Valor referência
	19/05/2015	03/06/2015	30/06/2015	22/07/2015		
Uréia	28,0	28,0	19,0	44,0	Cinético	10 a 24 mg/dL
Creatinina	1,80	1,40	1,6	1,70	Cinético	1,2 a 1,9 mg/dL
AST	173	240	294,0	64	Enzimático	226 a 366 U/L
GGT		25,0	24,0	35,0	Cinético	4,0 a 13,4 U/L
FA	328,0		425,0	625,0	Cinético	143 a 395 U/L

até que todas as lesões desapareçam, ou por até três semanas após a remissão das lesões cutâneas [19].

O iodismo é descrito como efeito colateral comum ao uso prolongado de compostos iodados [6,11], além de hipertireoidismo e hipotireoidismo, por inibir a síntese e secreção e também o metabolismo extratireoideiano dos hormônios tireoideianos [7].

No caso relatado, foram necessários 100 dias de tratamento, conforme descrito anteriormente, até que todas as lesões cutâneas apresentassem remissão total (Figura 3).

Não foram observados sinais característicos de iodismo, porém optou-se por não prolongar a terapia após a remissão dos nódulos cutâneos, devido ao longo período de exposição ao iodo e às alterações observadas nos exames bioquímicos realizados (Tabela 2).

Verificou-se aumento nos níveis séricos de ureia, ALT, GGT e FA, enquanto que nos demais bioquímicos não foram observadas alterações, permanecendo dentro dos valores de referência da espécie [11].

A mensuração da enzima fosfatase alcalina é particularmente útil no diagnóstico de colestase devido à doença hepática [5] juntamente com a enzima glutamyl transferase que, por ser uma enzima de indução, pode ter sua atividade sérica aumentada

imediatamente frente a uma lesão hepática aguda ou também em casos de colestase, onde nota-se aumento na produção, liberação e em sua atividade [2]. Sendo assim, os crescentes valores observados para as enzimas GGT e FA no animal deste estudo, denotam a presença de alteração hepática, muito provavelmente provocada pela terapia prolongada com iodetos inorgânicos.

Com estes resultados, foi concluído que o uso prolongado de compostos halogenados como o iodo por um período prolongado pode dar início a disfunções hepáticas, discordando de resultados já descritos [21], onde não foram observadas quaisquer alterações durante a terapia com iodeto de potássio em equinos com pitiose, por períodos que variaram de 28 a 56 dias, com dosagem de 55 mg/kg. Os compostos iodados podem provocar alterações relacionadas à glândula tireoide e hormônios relacionados [7]. Sendo assim, optou-se por realizar testes de função tireoideiana. Os resultados das dosagens de T3, T4, T4 livre e TSH estão expostos na Tabela 3.

Observaram-se nos exames feitos para avaliação da glândula tireoide baixos níveis de hormônios liberados na corrente sanguínea, caracterizando uma disfunção. As manifestações clínicas de hipotireoidismo em equinos adultos geralmente são alopecia, anidrose, rabdomiólise, lacrimejamento excessivo e intolerância ao exercício. O animal do presente relato não chegou a manifestar sinais clínicos relacionados ao hipotireoidismo, sendo observado somente certo grau de apatia. Não foi realizada nenhuma terapia específica para hipotireoidismo, uma vez que ocorre a normalização do quadro com o decréscimo gradual dos níveis corpóreos de iodo após a eliminação de sua fonte [18].

Após o término do tratamento o animal foi acompanhado clinicamente, e após 60 dias do término

Tabela 3. Exames, resultados e valores de referência para dosagem de hormônios da glândula tireoide em equino tratado com iodeto de potássio e iodeto de sódio.

Exame	Resultado		Valor de referência
	03/06/15	18/08/15	
T3	Inferior a 0,20	0,42	0,30 a 1,15 ng/dL
T4	0,7	1,4	2,5 a 4,5 ug/dL
T4 Livre	0,42	0,58	1 a 3,0 ng/dL
TSH	0,017	0,010	0,02 - 0,97ng/mL*

da terapia com iodetos, não apresentava nenhuma manifestação clínica compatível com hipotireoidismo ou esporotricose. Conclui-se que a terapia com iodetos de sódio e potássio mostrou-se efetiva, porém recomenda-se cautela na utilização destes fármacos, pois foi observado quadro de hipotireoidismo iatrogênico secundário e disfunção hepática.

MANUFACTURERS

¹Agener União - Saúde Animal. São Paulo, SP, Brazil.

²Bravet. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

³Laboratório Prado. Curitiba, PR, Brazil.

⁴Laboratório Synth. Diadema, RJ, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Barros M.B.L., Schubach T.P., Coll J.O., Gremião I.D., Wanke B. & Schubach A. 2010. Esporotricose, a evolução e os desafios de uma epidemia. *Revista Panamericana de Salud Publica.* 27(6): 455-460.
- 2 Bergero D. & Nery J. 2008. Hepatic diseases in horses. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition.* 92: 345-355.
- 3 Cafarchia C., Figueredo L.A. & Otranto D. 2013. Fungal diseases of horses. *Veterinary Microbiology.* 167(1): 215-234.
- 4 Crothers S.L., White S.D., Ihrke O.J. & Affolter V.K. 2009. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987-2007). *Veterinary Dermatology.* 20(4): 249-259.
- 5 Di Filippo P.A., Nogueira A.F.S., Alves A.E. & Santana A.E. 2012. Parâmetros bioquímicos de avaliação da função renal e hepática de equinos com cólica submetidos a laparotomia, sobreviventes ou não. *Ciência Animal Brasileira.* 13(4): 460:465.
- 6 Dória R.G.S., Canola P.A., Ribeiro G., Di Filippo P.A., Dias D.P.M. & Valadão C.A.A. 2008. Hipotireoidismo iatrogênico em equino decorrente de excesso de iodo: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.* 60(3): 521-524.
- 7 Fonseca C.W. & Melek F.E. 2014. Fármacos de amplo uso na prática clínica que interagem com os hormônios tireoidianos. *Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica.* 12(4): 307-313.
- 8 Galiza G.J.N., da Silva T.M., Caprioli R.A., Barros C.S.L., Irigoyen L.F., Figuera R.A., Lovato M. & Kommers G. 2014. Ocorrência de micoses e pitiose em animais domésticos: 230 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira.* 34(3): 224-232.
- 9 Guarro J. 2012. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 30(1): 33-39.
- 10 Kaneko J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. 1998. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* 6th edn. San Diego: Academic Express, 936 p.
- 11 Larsson C.E. 2011. Esporotricose. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science.* 48(3): 250-259.
- 12 Lopez-Romero E., Reyes-Montes M.R., Perez-Torres A. Ruíz-Baca E., Villagómez-Castro J.C., Mora-Montes H.M., Flores-Carreón A. & Toriello C. 2011. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. *Future Microbiology.* 6(1): 85-102.
- 13 Machado J.D.A.C., Rocha J.R., Santos L.M., Oliveira A.C.D., Antônio N.S., Canesin R. & Pereira R.E.P. 2008. Principais agentes etiológicos causadores de micoses cutâneas em equinos. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária.* 11(1): 23-28.
- 14 Miranda L.H.M., Quintella L.P., Menezes R.C., Santos I.B., Oliveira R.V.C., Figueiredo F.B., Lopes-Bezerra L.M. & Schubach T.M.P. 2011. Evaluation of immunohistochemistry for the diagnosis of sporotrichosis in dogs. *The Veterinary Journal.* 190(1): 408-411.
- 15 Nobre M.O., Nascente P.S., Meireles M.C. & Ferreiro L. 2002. Drogas antifúngicas para pequenos e grandes animais. *Ciência Rural.* 32(1): 175-184.
- 16 Nunes G.D.L., Carneiro R.S., Filgueira K.D., Filgueira F.G.F. & Fernandes T.H.T. 2011. Esporotricose felina no município de Itaporanga, Estado da Paraíba, Brasil: relato de um caso. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR.* 14(2): 157-161.
- 17 Paulíková I., Kovac G., Bires J., Paulik S., Seidel H. & Nagy O. 2002. Iodine toxicity in ruminants. *Veterinarni Medicina-Praha.* 47(12): 343-350.
- 18 Reed Stephen M. & Bayly Warwick M. 1997. *Equine internal medicine.* St. Louis: Saunders Elsevier, pp.534-545.
- 19 Rossi C.N., Odaguiri J. & Larsson C.E. 2013. Caracterização clínica e epidemiológica da esporotricose em cães e gatos (São Paulo, Brasil). *Semina: Ciências Agrárias.* 34(6): 3889-3896.

- 20 Salomão-Nascimento R.B., Frazão-Teixeira E. & Oliveira F.C.R. 2010.** Avaliação hepática e renal em equinos com pitiose tratados com iodeto de potássio, através da determinação das proteínas, substâncias nitrogenadas e enzimas séricas. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária.* 32(2): 105-110.
- 21 Smith B.P. 2006.** *Tratado de medicina veterinária interna de grandes animais.* 3.ed. São Paulo: Manole, 1728p.
- 22 Spinosa H.S., Górnica S.L. & Bernardi M.M. 2006.** *Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária.* 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 279p.
- 23 Stopiglia C.D.O., Marchese D.P., Heidrich D., Sorrentino J.M., Vieira F.J. & Scroferneker M.L. 2012.** Comparison between two culture media for *in vitro* evaluation of antifungal susceptibility of the *Sporothrix schenckii* complex. *Anais brasileiros de dermatologia.* 87(4): 561-565.
- 24 Téllez M.D., Batista-Duarte A., Portuondo D., Quinello C., Bonne-Hernandez R. & Carlos I.Z. 2014.** *Sporothrix Schenckii* complex biology: environment and fungal pathogenicity. *Microbiology.* 160(1): 2352-2365.
- 25 Trabulsi L.R. 2002.** *Microbiologia.* 3.ed. São Paulo: Atheneu, 760p.