

DEPARTAMENTO DE HISTOLOGIA E EMBRIOLOGIA

Diretor: Prof. Dr. Antonio Guimarães Ferri

COCCIDIOIDOMICOSE ESPONTÂNEA E EXPERIMENTAL
EM CÃES *

(SPONTANEOUS AND EXPERIMENTAL COCCIDIOIDOMYCOSIS
IN DOGS)

L. F. ROSALES **
Professor

A. G. FERRI
Prof. Catedrático

Naturalmente é muito difícil precisar com exatidão quando começaram a aparecer os primeiros enfermos de coccidioidomicose. É lícito supor que indígenas e animais, que habitavam áreas atualmente reconhecidas como endêmicas da doença, tivessem sido vítimas do fungo, porém, o conhecimento científico da enfermidade principia com a publicação de POSADAS¹, em 1892, relatando uma nova entidade nosológica, na Argentina. Este caso foi publicado, simultaneamente, por WERNICKE², na Alemanha, o qual havia estudado o paciente junto com o primeiro autor.

POSADAS³, em 1894, fez sua tese de doutorado estudando mais detidamente o mesmo caso.

Em 1896, RIXFORD e GILCHRIST⁴ publicaram um extenso estudo referente à segunda observação da enfermidade nos Estados Unidos. Relataram o resultado da inoculação em cães e coelhos, nos quais se produziram lesões locais e nos gânglios satélites. Esses autores pensaram ser o agente etiológico um protozoário similar ao agente da coccidiose, determinando-o, por isso, *Coccidioides immitis*.

Posteriormente, POSADAS⁵ voltou a publicar trabalho mais detalhado sobre a moléstia, inclusive com sua reprodução experimental em macacos e cães.

OPHULS e MOFFITT⁶, em 1900, conseguiram isolar o agente etiológico, classificando-o como fungo entre os *Ascomycetos*.

* Trabalho realizado com a ajuda financeira da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Trabalho agraciado com o "Prêmio Luiz Picolo", instituído pela Pfizer do Brasil, em certame da Sociedade Paulista de Medicina Veterinária.

** "Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de S. Carlos" — Guatemala.

Em 1904, WOLBACH¹ descreveu minuciosamente a morfologia e características de cultivo do *C. immitis* e um ano mais tarde OPHULS² publicou novos casos, bem como cuidadoso estudo clínico e anatomo-patológico da enfermidade, assinalando que a via respiratória era a principal porta de entrada do parasita. Em trabalho posterior, o mesmo autor³ narrou o ciclo bifásico do Coccidioides com as características morfológicas de sua vida parasitária e saprofítica. Após essas primeiras observações, vários trabalhos ainda enriqueceram a literatura, confirmando as observações clínicas, anatomo-patológicas, micológicas e imunológicas da enfermidade^{10, 11, 12, 13, 14, 15}.

Novos e importantes estudos contribuíram para o melhor conhecimento da etiopatogenia e da epidemiologia. MONTENEGRO¹⁶ isolou, pela primeira vez, esporos do *C. immitis* do sangue, o mesmo tendo sido realizado também das excretas em muitas oportunidades^{17, 18, 19, 20}.

AHLFELDT²¹ estudou o curso da infecção pulmonar em cobaios. STEWART e MAYER²² conseguiram isolar o agente do solo do Vale de São Joaquim, fato confirmado por diferentes autores^{23, 24, 25}.

Em grande número de enfermos com febre do Vale de São Joaquim, clinicamente diagnosticada, foi experimentada a coccidioidina de Kessel e, observada uma reação fortemente positiva.

Em 1937, DICKSON²⁶ realizou importante estudo, no qual dividiu a doença por suas características clínicas, em duas formas; alguns pacientes apresentavam uma fase de cunho pneumônico e ficaram curados, enquanto que em outros a moléstia progredia para uma disseminação fatal.

Diversos autores relataram a enfermidade em diferentes países, permitindo com isso estabelecer as áreas de infecção endêmica. Até a presente data, a doença foi registrada nos Estados Unidos, México, Guatemala, Honduras, Venezuela, Bolívia, Equador, Paraguai e Argentina^{19, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34}. Na Europa, foi a mesma identificada na Itália, Hungria, Península Balcânica e Holanda^{27, 35, 36}, porém somente em casos isolados e nem sempre bem comprovados. Na Ásia e África não existem observações seguras da existência da doença²⁷. Em alguns outros países, pesquisas com Coccidioidina demonstraram reações positivas em variadas porcentagens, indicando ser a infecção de caráter endêmico, todavia não há nenhum caso comprovado^{37, 38, 39, 40, 41, 42}.

Em medicina veterinária a coccidioidomicose foi relatada, pela primeira vez em 1918, por GILTNER⁴³ que descreveu lesões pulmonares e nos gânglios satélites em um bovino de matadouro, e conseguiu reproduzir a infecção em outras espécies animais. BECK¹¹ relatou o primeiro caso em ovino e também, outros em bovinos de matadouro. DAVIS e col.⁴⁵ descreveram lesões granulomatosas pulmonares em bovinos, ressaltando que também para êsses animais

a via respiratória é, como para o homem, a principal porta de entrada da infecção. Observações similares foram feitas por PRCHAL⁴⁶.

O primeiro relato de coccidioidomicose espontânea em cães foi feito por FARNESS⁴⁷. Depois dêle, várias publicações referentes à enfermidade nesta espécie apareceram na literatura^{48, 49, 50, 51, 52}. Até o momento, só uma observação em suíno foi registrada⁵³.

De acordo com MADDY⁵⁴, em certas áreas endêmicas, burros e cavalos reagem à coccidioidina. A moléstia tem sido assinalada ocorrendo espontâneamente em animais silvestres^{23, 24, 54}.

Dos animais domésticos, os bovinos podem apresentar uma forma inaparente de infecção, enquanto que no cão, verifica-se também uma forma disseminada como no homem, inclusive com quadro clínico similar^{53, 55}.

Em Guatemala, a primeira observação coccidioidomicose foi feita por FERRI e col.⁵⁶ em bovinos, observação que foi seguida pela de CORREA et al.⁵⁶ em cães e pela de WALDÉS e col.⁵⁷ na espécie humana. Este último caso foi estudado anatomo-patológicamente e micologicamente por GUISASOLA e ROSAL⁵⁸.

CORREA e FERRI^{59, 60}, com o fungo isolado de um dos casos, estudaram experimentalmente a coccidioidomicose em camundongos, verificando lesões esplênicas caracterizadas por uma proliferação de células gigantes e no rim, um processo de glomerulonefrite aguda.

CORREA e col.⁵⁹, ao observarem nossos casos em Guatemala, isolaram o fungo das fezes de cães e, estudando experimentalmente, conseguiram isolá-lo do sangue, das fezes e da urina de camundongos inoculados.

Tendo em vista a importância do assunto, no presente trabalho são estudados diferentes aspectos anatomo-patológicos da coccidioidomicose em cães, tanto em condições espontâneas como experimentais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 15 cães de raças diversas, de ambos os sexos e de idades que variavam de 1 a 10 anos. Parte dos animais apresentava enfermidade espontânea e nos demais foi a mesma reproduzida experimentalmente.

a) *Enfermidade espontânea*

Estudaram-se 5 cães com coccidioidomicose espontânea. De um deles sómente se examinou uma biópsia e os restantes foram necropsiados pela técnica de MARTINS e FERRI⁶¹. Esta técnica consiste no exame externo do cadáver, abertura em decúbito dor-

sal por incisão mento-pública, retirada das vísceras em conjunto para posterior exame detalhado.

Dos animais necropsiados foram colhidos fragmentos de vísceras, que depois de fixados em formol neutro a 10%, incluídos em parafina, foram corados pelos seguintes métodos: Hematoxilina-eosina, Van Gieson, Mallory, P.A.S. (mod. de KLIGMAN e MESCON⁶²) e Gram (modif. McCALLUM — cit. LILLIE⁶³).

Pequenos fragmentos de algumas lesões foram retirados para cultivo. Esse material foi triturado, diluído em sôro fisiológico a 1:10, adicionado de penicilina e estreptomicina e colocado em tubo de agar-Sabouraud-dextrose à temperatura ambiente.

b) *Enfermidade experimental*

O material para este estudo proveio de 10 cães dos quais 7 foram inoculados e 3, postos a coabitar na mesma jaula, durante 6 meses. A inoculação foi feita por via intrapleural com 1 ml de suspensão de artrósporos, dosificada a 2.10⁶, conforme a escala de McFARLAND. O "inoculum" para estes animais foi preparado do cultivo de *C. immitis*, isolado do primeiro cão com enfermidade natural. Três animais morreram após 30, 58 e 71 dias e os outros foram sacrificados: dois aos 90 e cinco aos 180 dias.

Dos animais postos a coabitar, somente um adquiriu a enfermidade, sendo os dois restantes despresados.

Todos êsses cães foram necropsiados com a técnica indicada anteriormente e o material para histopatologia foi tratado nas mesmas condições.

QUADRO I — Cães com coccidioidomicose espontânea e experimental

Cão n°	Raça	Sexo	Idade (anos)	Enfermidade	Observações
1	Boxer	M	8	Espontânea	Sacrificado
2	P. Alemão	M	3	Espontânea	Biópsia
3	Boxer	F	7	Espontânea	Sacrificado
4	S.R.D.	M	7	Espontânea	Sacrificado
5	Pointer	M	5	Espontânea	Morte natural
6	S.R.D.	M	3	Experimental	Morte natural após 30 dias
7	S.R.D.	M	5	Experimental	Morte natural após 58 dias
8	B. Hound	F	4	Experimental	Morte natural após 71 dias
9	S.R.D.	M	10	Experimental	Sacrificado após 90 dias
10	S.R.D.	F	1	Experimental	Sacrificado após 90 dias
11	S.R.D.	M	3	Experimental	Sacrificado após 180 dias
12	S.R.D.	F	4	Experimental	Sacrificado após 180 dias
13*	Boxer	F	2	Experimental	Sacrificado após 180 dias

* Cão infectado por coabitação.

O quadro I resume as características dos animais, com enfermidade espontânea e experimental.

RESULTADOS

a) *Necroscopia*

As lesões observadas através necroscopia dos animais com enfermidades espontânea e experimental eram semelhantes e estão resumidas nos quadros II e III.

Na pele, somente foram observadas lesões granulomatosas nodulares e ulcerosas em 4 casos de enfermidade espontânea. Os nódulos eram de tamanhos variáveis, de consistência firme, geralmente aderentes à pele e livres dos planos profundos. Em 1 caso os nódulos estavam ulcerados, apresentando-se como solução de continuidade arredondada, de bordos salientes, cortantes e fundo de cór vermelho-acastanhada. Em algumas úlceras havia exsudato de aspecto cáseo-purulento.

Nos ossos, em dois cães verificaram-se lesões localizadas nas costelas e no calcâneo, caracterizadas por aumento de volume e radiologicamente, rarefação do tecido ósseo.

Os pulmões apresentavam lesões nodulares granulomatosas em todos os casos de infecção experimental, mas somente em dois casos com coccidioidomicose natural essas lesões mostravam-se de tamanhos variáveis dentro de pequenos limites; eram algumas do tamanho da cabeça de alfinete, de aspecto vítreo-grisáceo, outras, do tamanho de um grão de milho, de cór róseo-avermelhada, e outras ainda maiores, de aspecto amarelado com superfície de corte mostrando centro com substância cáseopurulenta.

Notou-se também processo pneumônico em um caso de cada grupo.

Observaram-se, simultaneamente, lesões pleurais em três cães infectados na experiência; no primeiro, havia processo tipicamente purulento; no segundo, verificou-se concomitantemente lesões nodulares, e no terceiro, somente nódulos.

No coração, em um dos casos, havia lesões nodulares de aspecto amarelado, de 1,5 cm de diâmetro aproximadamente, localizadas no miocárdio ventricular, com saliência para a cavidade endocárdica ou para o pericárdio.

No fígado notou-se a formação de granulomas em 4 oportunidades, sendo 2 em casos espontâneos e 2 em experimentais. O mesmo tipo de lesão verificou-se no rim em apenas 3 casos de inoculação experimental. Em 4 casos de infecção natural havia glomerulonefrite crônica, bem como em 5 dos experimentais. Dois animais deste último grupo apresentavam glomerulonefrite aguda.

QUADRO II — Lesões na coccidioidomicose espontânea em cães

Órgãos	Cães				
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5
Pele	—	Granuloma	Úlcera e granuloma	Granuloma	Granuloma
Ossos:					
Costela	—	—	Granuloma	—	Granuloma
Calcâneo	—	—	Granuloma	—	—
Pulmões	Broncopneumonia e granuloma	—	Granuloma	—	—
Fígado	—	—	Granuloma	—	Granuloma
Rins	Glomerulonefrite crônica	—	Glomerulonefrite crônica	Glomerulonefrite crônica	Glomerulonefrite crônica
Gânglios:					
Medlastinico	Granuloma e fibrose	—	Granuloma	—	—
Mesentérico	Granuloma e calcificação	—	—	—	—
Sublombar	—	—	Granuloma	—	—
Axilar	—	—	—	Granuloma e fibrose	—
Cervical	—	—	—	Granuloma e fibrose	—

QUADRO III — Lesões na coccidiomicose experimental em cães

Órgãos	Cães							
	nº 6	nº 7	nº 8	nº 9	nº 10	nº 11	nº 12	nº 13
Pulmões	Granuloma	Pneumonia e granuloma	Granuloma	Granuloma	Granuloma	Granuloma	Granuloma	Granuloma
Pleura	Pleuris purulenta e granuloma subpleural	—	Pleuris purulenta	Granuloma subpleural	—	—	—	—
Coração	—	—	—	—	—	—	—	Granuloma
Figado	—	—	Granuloma	—	Granuloma	—	Abcesso	—
Rins	Glomerulonefrite aguda e granuloma	—	Glomerulonefrite crônica	Glomerulonefrite crônica	Glomerulonefrite crônica e granuloma	Glomerulonefrite crônica focal	Glomerulonefrite aguda focal e granuloma	Glomerulonefrite crônica
Baço	Granuloma	—	Granuloma	Granuloma	—	Granuloma	—	—
Gânglios: Mediastinico	—	—	—	Granuloma	Granuloma	Granuloma e linfadenite cataral	Linfadenite cataral	—

No baço havia lesões granulomatosas em 4 cães com enfermidade experimental e nos gânglios linfáticos observou-se o mesmo tipo de lesão em 3 animais de cada grupo. Ainda, em dois dos casos espontâneos, os gânglios mediastinais estavam aumentados de volume e fibrosados, e em dois dos experimentais, úmidos, de aspecto edematoso e com processo de linfoadenite catarral.

b) *Histopatologia*

O estudo das preparações histológicas dos diferentes órgãos revelou, como lesão característica, um granuloma cuja parte central era ocupada por um esporângio, por esporos ou, às vezes, por pequena massa de tecido necrosado. Ao redor destas formações havia sempre proliferação de células epitelioides em forma poliédrica, estrelada ou arredondada, freqüentemente com prolongamentos citoplasmáticos que uniam uma às outras; o citoplasma geralmente era acidófilo ou com ligeira tendência à basofilia; o núcleo arredondado, ovóide, reniforme, ou bastonetiforme, apresentava quase sempre a cromatina frouxa. Entre estas células ou ao redor dos parasitas havia neutrófilos, nos granulomas da pele e pulmões, enquanto que nos nódulos principalmente do gânglio e fígado, em casos experimentais, não se observou esta infiltração. O parasita, às vezes, estava englobado por gigantocitos tipo Langhans. Estas células foram encontradas também freqüentemente fagocitando esporos. A estrutura parasitária bastante característica, era rodeada por tecido conjuntivo-vascular de neoformação quase sempre infiltrado por grande número de plasmócitos e linfócitos. Eventualmente o conectivo periférico formava uma delicada cápsula envolvente; às vezes a infiltração linfoplasmocitária se difundia pelos tecidos circunvizinhos e havia ocasionalmente confluência de nódulos.

Nos ossos, notou-se intensa reação granulomatosa do periôsteo e neoformação de trabéculas ósseas. Nas costelas a medula havia sido substituída por tecido granulomatoso onde se encontraram esporângios em diferentes fases de evolução.

Os cortes histológicos de pleura revelaram intensa exsudação leucocitária e reação do mesotélio que se apresentava com suas células em descamação e freqüentemente com esporos no seu interior, o que foi evidenciado por colorações específicas, P.A.S. e Gram, particularmente.

Os gânglios, além do granuloma característico, algumas vezes apresentavam intensa fibrose; outras vezes, processo exsudativo-descamativo dos seios, com discreta infiltração leucocitária.

O estudo dos rins revelou, em dois casos de enfermidade experimental, um processo de glomerulonefrite aguda, caracterizada pelo acúmulo de exsudato no espaço capsular, dos quais, um era em focos e outro, difuso.

Em oito casos de ambos os grupos, havia glomerulonefrite crônica difusa e em um, o processo era focal. Nestes casos observou-se reação descamativa da cápsula de Bouman e nos mais graves, intensa proliferação conectiva periglomerular, às vezes com hialinização parcial do conectivo ou do glomérulo vascular. Em alguns casos havia também proliferação do tecido conectivo intersticial. Estas lesões renais foram observadas independentemente do granuloma que estava presente em apenas 3 casos.

DISCUSSÃO

As lesões anatomo-patológicas estudadas nos cães com enfermidade natural permitiram estabelecer o diagnóstico de coccidioidomicose. Este diagnóstico foi confirmado pelo isolamento do fungo e reprodução experimental da enfermidade.

O estabelecimento do diagnóstico anatomo-patológico de coccidioidomicose, não raro, apresenta dificuldade, por não se encontrar o parasita nos cortes histológicos, fato já assinalado^{55, 56, 64}. Assim ocorreu em um dos cães com enfermidade espontânea, no qual além do granuloma havia uma reação inflamatória crônica, caracterizada por infiltração linfoplasmocitária, que chamou a atenção para a natureza fúngica do processo. Este fato conduziu a uma investigação sistemática em numerosos cortes histológicos até o encontro do parasita. É naturalmente difícil interpretar o significado desta reação, que talvez possa indicar sua natureza imunitária, desde que se conhece hoje o papel dos plasmócitos nas reações imunológicas do organismo. É interessante notar que neste caso somente havia lesões pulmonares e ganglionares, ao passo que nos demais casos onde existiam lesões cutâneas, foi fácil diagnosticar a enfermidade pelo achado de numerosos parasitas.

O estudo do quadro anatomo-patológico da coccidioidomicose espontânea e experimental, em cães, revelou que as lesões em ambos os casos eram semelhantes, existindo apenas algumas diferenças de localização, que provavelmente estão na dependência da via de infecção e da quantidade de esporos utilizada.

Assim, nos casos espontâneos, observaram-se lesões cutâneas e ósseas que não se verificaram nos casos experimentais. Por outro lado, apenas neste último grupo se notaram lesões pleurais que, certamente estão na dependência da via de infecção utilizada.

O encontro de esporos, nas células hipertrofiadas do mesotélio pleural, sugere que estas podem apresentar propriedades fagocitárias e transportar a infecção para o parênquima pulmonar ou, através de via linfo-hematógena, para os diferentes órgãos. Esta observação se for confirmada virá demonstrar que as células mesoteliais de determinadas condições podem apresentar as mesmas

características funcionais das células do sistema reticulo-endotelial. Tal fato estaria de acordo com estudos de CHÈVREMONT⁶³, para quem praticamente todas as células poderiam adquirir o "estado histiocitário".

A infiltração de neutrófilos, observada em granulomas da pele e pulmões, com toda probabilidade, depende de um processo de infecção bacteriana secundária, visto que, não se verificou, nos casos de infecção experimental, nos nódulos dos gânglios e figado.

O encontro das lesões específicas nos pulmões, nos casos de enfermidade espontânea, confirma que a via aerógena é a principal porta para esta infecção, como geralmente é admitido em distintas publicações, não só para a espécie humana como também para os animais^{8, 44, 60, 66, 67}. Todavia, o achado das lesões cutâneas, na ausência das pulmonares, vem confirmar a possibilidade de que a pele possa ser via de infecção^{68, 69}.

Outro aspecto que se deve assinalar é a lesão renal, cujo mecanismo depende com toda probabilidade de uma reação de hipersensibilidade. Este tipo de afecção já havia sido notado por SMITH⁷⁰, em cão.

Finalmente, os novos casos espontâneos aqui descritos, observados em Guatemala, demonstram ser esse país zona de infecção, cujo significado deverá ser avaliado por rigoroso inquérito epidemiológico, devendo-se ressaltar a importância do diagnóstico anatomo-patológico na identificação das áreas onde endêmicamente ocorre a coccidioidomicose.

SUMMARY

It is studied in the present work, the pathological-anatomy of the spontaneous and experimental coccidioidomycosis in dogs. It was studied in 5 cases with natural illness observed in Guatemala and 10 in experimental conditions, of which 7 were inoculated in the pleural cavity with suspension of arthrospora of *Coccidioides immitis* in physiologic solution and 3 were put to live for 6 months with the ones experimentally inoculated. Of the last ones, one was infected.

In this work it is described the macro and microscopic lesions of the coccidioidomycosis in natural and experimental conditions.

It is discussed the relative aspects of the lesions, the difficulty of diagnosis in the spontaneous cases, ways of infection and dissemination of the spore in the experimental cases, and also the ethiopathogenesis of the glomerulonefritis which are observed in the dogs with coccidioidomycosis, admitting a mechanism of hypersensitivity.



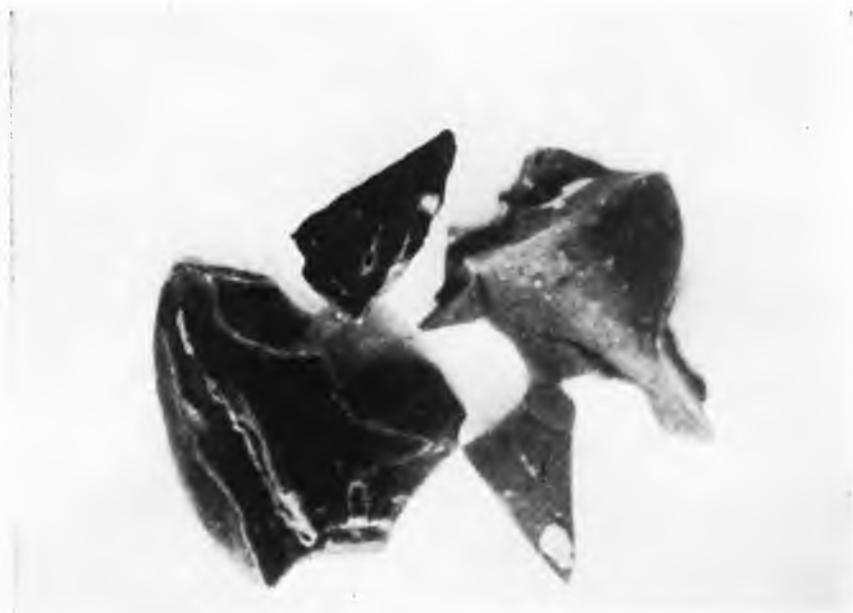
Cão Boxer, com coccidioidomicose espontânea, podendo observar-se o acentuado estado de emaciação.



Radiografia do calcâneo, mostrando lesão óssea



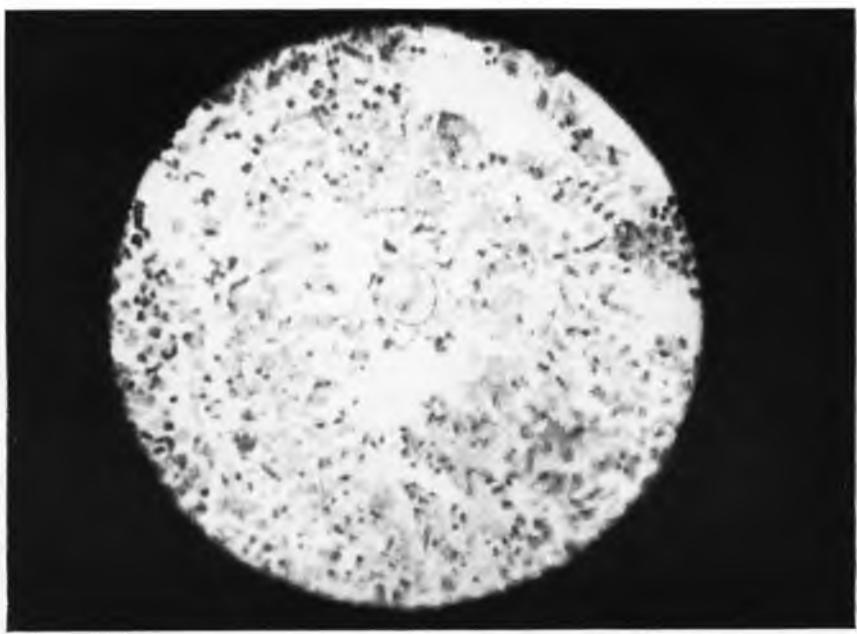
Pulmão com vários nódulos subpleurais em cão com coccidioidomicose espontânea



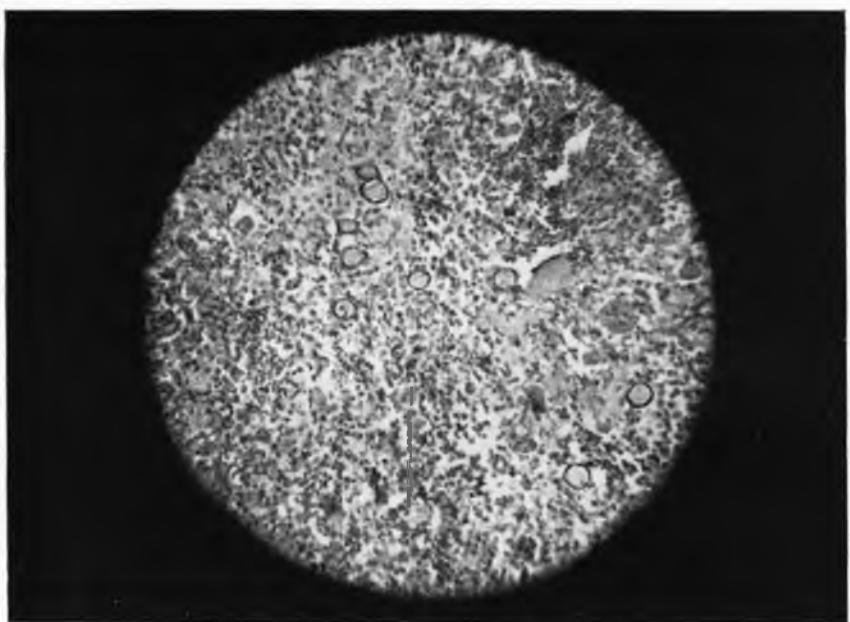
Pulmão fixado com várias granulomas de diferentes tamanhos



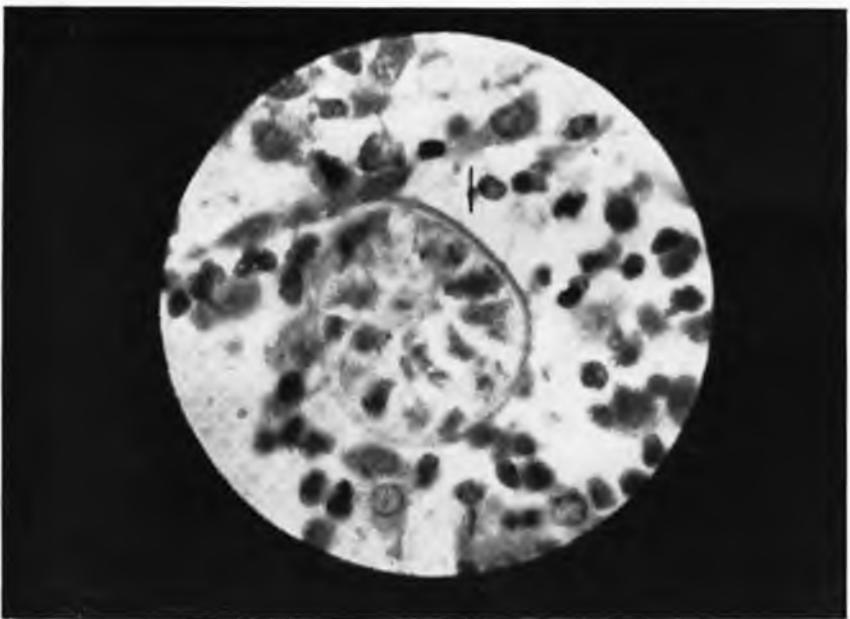
Gradil torácico com aumento de espessura ocasionado por *C. immitis*



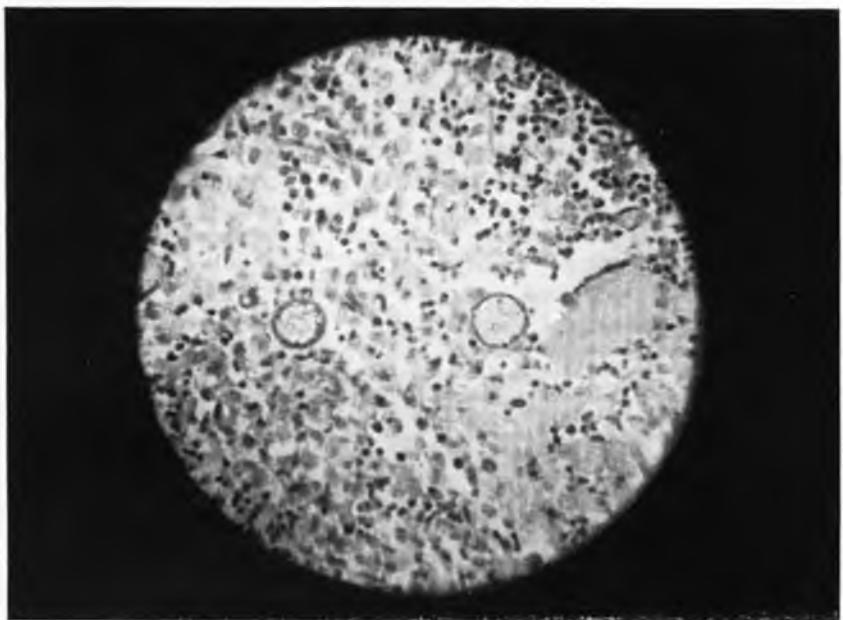
Microfotografia mostrando o parasito e a reação granulomatosa em pulmão
H.E. — 125 ×



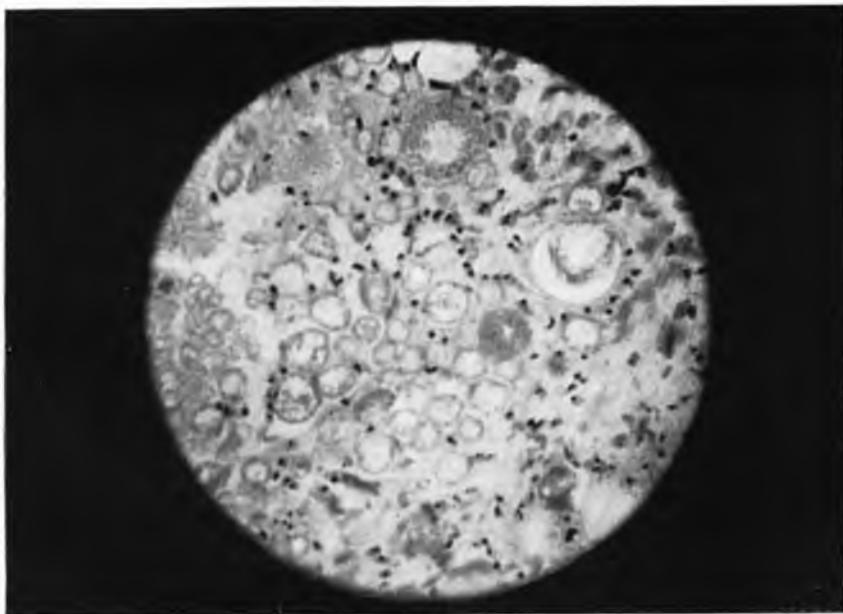
Granuloma coccidióico com numerosos esporângios em caso de lesão cutânea
H. E. — 80 ×



Esporângio maduro de *C. immitis* visto em imersão. Coloração H. E.



Microfotografia de granuloma com dois esporângios, mostrando ainda infiltração linfoplasmocitária. Pulmão de cão com enfermidade espontânea.
H. E. — 200 ×



Diferentes fases da evolução do esporângio de *C. immitis* em caso de enfermidade experimental em cão. H. E. — 125 ×

It is assumed that the cells of the pleural-mesoteliun can present phagocytic properties, a thing that has to be confirmed in future investigations. Also there is a suggestion that these cells take the spore to the pulmonar tissue whereby the infection disseminates itself through the lympho-hematogenic vessels.

It is confirmed that the respiratory system is the principal way of this mycosis though the skin can also be the infection way of the disease.

Finally the existence of the coccidioidomycosis is confirmed and one concludes that Guatemala must be considered an endemic zone.

REFERÉNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. POSADAS, A. — 1892 — In Lacaz, C. S. — 1953 — Manual de micología médica. São Paulo, Irmãos Dupont, p. 256
2. WERNICKE, R. — 1892 — Cit Fiese — 1958 (27)
3. POSADAS, A. — 1894 — Cit Fiese — 1958 (27)
4. RIXFORD, E. — GILCHRIST, T. C. — 1896 — Cit Fiese — 1958 (27)
5. POSADAS, A. — 1897 — In Almeida, F. P. — 1939 — Micología médica. São Paulo, Companhia Melhoramentos, p. 395
6. OPHULS, W. — MOFFITT, H. C. — 1900 — In Almeida, F. P. — 1939
7. WOLBACH, S. B. — 1904 — The life cycle of the organism of dermatitis coccidioides. *J. med. Res.*, 13: 53
8. OPHULS, W. 1905 — Cit Fiese — 1958 (27)
9. OPHULS, W. — 1905 — Cit Fiese — 1958 (27)
10. MONTGOMERY, D. W. — ORMSBY, O. S. — 1908 — Cit Fiese — 1958 (27)
11. EVANS, N. — 1909 — Coccidioidal granuloma and blastomycosis in the central nervous system. *J. infect. Dis.*, 6: 523
12. BOWLES, F. H. — 1912 — Coccidioidal granuloma: report of the nineteenth case in California. *J. Amer. med. Ass.*, 59: 2253
13. RYFKOGEL, H. A. L. — 1913 — Coccidioidal granuloma in California. *J. Amer. med.*, 60: 308
14. McNEAL, W. J. — TAYLOR, R. M. — 1914 — Coccidioides immitis and coccidioidal granuloma. *J. med. Res.*, 30: 261
15. COOKE, J. V. — 1914 — Immunity test in Coccidioidal granuloma. *Proc. Soc. esp. Biol.*, 12: 35
16. MONTENEGRO, J. — 1925 — Septicemia por coccidioides immitis. *Brasil-méd.*, A. 39, 1 (6): 69
17. HAGAN, W. A. — 1945 — The infections diseases of domestic animals. 3rd ed. New York, Comstock Publishing Co., Inc., p. 371

18. REED, R. E. — 1956 — Diagnosis of disseminated canine coccidiomycosis. *J. Amer. vet. med. Ass.*, 128: 196
19. MADDY, K. T. — PLUNKETT, O. A. — LUBARSKY, R. — EGEBERG, R. — 1957 — Ecology of *Coccidioides immitis* panel discussion. *Proc. Symposium on Coccidioidomycosis*
20. CORREA, W. M. — FERRI, A. G. — ROSALES, L. F. — 1962 — Observaciones preliminares sobre la epidemiología de la Coccidioidomycosis. *Rev. Fac. Med. vet. y Zoot.*, Guatemala, 1 (1)
21. AHLFELDT, F. E. — 1926 — Studies in coccidioidal granuloma: mode of infection. *Arch. Path.*, 2: 206
22. STEWART, R. A. — MAYER, K. F. — 1932 — Isolation of *Coccidioides immitis* (Stiles) from the soil. *Proc. Sop. exp. Biol.*, 29: 937
23. EMMONS, C. W. — 1942 — Isolation of *Coccidioides* from soil and rodents. *Publ. Hilth. Rep.*, 57: 109
24. EMMONS, C. W. — 1943 — Coccidioidomycosis in wild rodents; a method of determining the extend of endemic areas. *Publ. Health. Rep.*, 58: 1
25. AJELLO, L. — REED, R. E. — MADDY, K. T. — BUDURIN, A. A. — MOORE, J. C. — 1956 — Ecological and epizootiological studies on canine coccidioidomycosis. *J. Amer. vet. med. Ass.*, 129: 485
26. DICKSON, E. C. — 1937 — Cit Fiese — 1958 (27)
27. FIESE, M. J. — 1958 — Coccidioidomycosis. Illinois, Charles C. Thomas. Publisher
28. CICERO, R. E. — 1932 — Cit Fiese — 1958 (27)
29. CASTRO, A. — TREJOS, A. — 1953 — Primer caso centroamericano de coccidioidomycosis. *Rev. Biol. trop.*, S. José, 1 (1): 83
30. CAMPINS, H. — SCHARYJ, M. — GLUCK, V. — 1949 — Cit Fiese — 1958 (27)
31. ARTAGAVEYTIA, ALLENDE, R. C. — 1949 — Cit Fiese — 1958 (27)
32. NEGRONI, P. — 1953 — Estudios sobre el *Coccidioides immitis*. Rixford et Gilchrist: XII. Consideraciones sobre la endemia americana a propósito de una nueva observación. *Rev. Inst. Malbrán*, 15: 373
33. GOMEZ, R. F. — 1950 — Investigaciones sobre la endemia de coccidioidomycosis en la zona central del Chaco Paraguayo; sus primeros resultados. *An. Fac. Med. Montevideo*, 35: 639
34. NIÑO, F. L. — FERRADA, URZUA, L. — 1950 — Contribucion al estudio de la endemia de coccidioidomycosis en la República Argentina. *Pren. med. argent.*, 37: 2920
35. REDAELLI, P. — CIFERRI, R. — 1934 — Cit Fiese — 1958 (27)
36. KEPES, J. — AFRA, D. — 1955 — Cit Fiese — 1958 (27)
37. TUCKER, H. A. — 1951 — Coccidiolin sensitivity on the Isthmus of Panamá, report of tests performed in 1.000 patients. *Amer. Rev. Tuberc.*, 63: 657

38. SUAREZ, R. M. — BUSO DE CASAS, C. — SANTOS, J. A. — SUAREZ Jr., R. M. — 1951 — La sensibilización cutánea a la histoplasmina y a la coccidioidina en los Puertorriqueños. *Bol. Assoc. méd. P. Rico*, 43: 285
39. PARDO, O. A. — PARDO CASTELLO, C. — TUCKER, H. A. — 1952 — Histoplasmin, coccidioidin and tuberculin sensitives in Cuba. *Bol. Ofic. sanit. panamer.*, 32: 527
40. MACKINNON, J. E. — ARTAGAVEYTIA, ALLENDE, R. C. — VIGNALLI, H. — NIÑO, F. L. — FERRADA, URZUA, J. V. — ALONSO, G. — DONOSO, R. — 1950 — Investigación sobre la sensibilización a la coccidioidina y su significado en varias zonas de los países meridionales de América del Sur. *An. Fac. Med. Montevideo*, 35: 1117
41. MACKINNON, J. E. — CHAPARRO, A. H. — 1951 — Resultados de una encuesta sobre sensibilización a la coccidioidina y la histoplasmina en Viña del Mar. *Bol. Hosp. Viña del Mar*, 7: 25
42. ROCHER, G. — 1950 — Recherches sur l'enfection histoplasmique et coccidioidique en France. *J. franç. Méd. Chir. throac.*, 4: 293
43. GILTNER, L. G. — 1918 — Cit Smith, H. A. — Jones, T. C. — 1958 — Veterinary pathology. Philadelphia, Lea & Febiger
44. BECK, M. D. — 1929 — Occurrence of *Coccidioides immitis* in lesions of slaughtered animals. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 26: 534
45. DAVIS, C. L. — STILES, Jr., G. W. — McGREGOR, A. N. — 1937 — Cit Smith, H. A. — Jones, T. C. — 1958
46. PRCHAL, C. J. — 1948 — Coccidioidomycosis of cattle in Arizona. *J. Amer. vet. med. Ass.*, 112: 461
47. FARNESS, O. J. — 1940 — Coccidioidal infection in a dog. *J. Amer. vet. med. Ass.*, 97: 263
48. PLUMMER, P. J. G. — 1941 — Coccidioidomycosis with a pathological report of case in a dog. *Canad. J. comp. Med.*, 5: 146
49. SPRIEGEL, J. M. — MILLIF, J. H. — 1948 — Coccidioidomycosis in a dog. *J. Amer. vet. med. Ass.*, 112: 244
50. CORDY, D. R. — HOOP, J. D. — 1953 — Coccidioidomycosis of the skeleton in a dog. *N. Amer. Vet.*, 34: 44
51. HAGE, T. J. — MOULTON, J. E. — 1954 — Skeletal coccidioidomycosis in dogs. *Cornell Vet.*, 44: 489
52. BURGER, C. H. — LEVAN, N. E. — 1955 — Coccidioidomycosis in the dog: report of three clinical cases. *J. Amer. vet. med. Ass.*, 126: 297
53. REED, R. E. — PRCHAL, C. J. — MADDY, K. T. — 1957 — Veterinary aspects of coccidioidomycosis: Panel discussion. *Proc. Symposium on Coccidioidomycosis*
54. EMMONS, C. W. — ASHBURN, L. L. — 1942 — The isolation of *Haplasporangium parvum* and *Coccidioides immitis* from wild rodents. *Publ. Health. Rep.*, 57: 1715
55. FERRI, A. G. — CORRÉA, W. M. — VILLAGRAN, E. — 1961 — Coccidioidomycosis en bovinos de Guatemala. *Rev. Univ. S. Carlos*, 54: 137

56. CORRÉA, W. M. — FERRI, A. G. — RODAS, F. — 1961 — Coccidioidomycosis en perro. *Ciênc. vet.*, Méx., 6 (1): 14
57. VALDÉS, A. G. — GLOSE DE LEON, J. E. — RIVERA, J. — 1960 — Coccidioidomycosis: comunicación del primer caso humano en Guatemala. *Rev. Col. méd. Guatemala*, 11 (4): 284
58. GUIASOLA, E. P. — ROSAL, J. E. — 1960 — Coccidioidomycosis en Guatemala. *Rev. Col. méd. Guatemala*, 11 (4): 290
59. CORRÉA, W. M. — FERRI, A. G. — 1962 — Observaciones preliminares sobre las lesiones esplénicas en la coccidioidomycosis experimental en ratones. *Rev. Fac. Med. Vet. y Zoot.*, Guatemala, 1 (1)
60. FERRI, A. G. — CORRÉA, W. M. — 1961 — Observaciones preliminares sobre las lesiones renales en la coccidioidomycosis experimental en ratones. *Rev. Univ. S. Carlos*, 54: 119
61. MARTINS, E. O. — FERRI, A. G. — Não publicado
62. KLIGMAN, A. M. — MESCON, H. — 1950 — Cit Corrêa, W. M. — Ferri, A. G. — Roda, F. — 1961 — *Ciênc. vet.*, Méx., 6 (1): 13
63. LILLIE, R. D. — 1954 — Histopathologic technic and practical histochemistry. 2nd ed. New York, McGraw-Hill Book Co., p. 372
64. SCHNAAS, G. — OCHOA, A. G. — BACZ, M. M. — 1957 — Coccidioidomycosis natural en el perro. *Ciênc. vet.*, Méx., 2 (4): 417
65. CHÉVREMONT, M. — 1948 — Le système histiocytaire ou réticulo-endothelial. *Biol. Rev.*, 23: 267-295
66. ROSENTHAL, R. R. — ELMOORE, F. H. — 1950 — Studies on the contagiousness of coccidioidomycosis: the fate of spherules in sputum exposed out of doors. *Amer. Rev. Tuberc.*, 61: 95
67. REED, R. E. — 1956 — Diagnosis of canine disseminated coccidiomycosis. *J. Amer. vet. med. Ass.*, 128 (4): 196
68. WILSON, J. W. — SMITH, C. E. — PLUNKETT, O. A. — 1935 — Primary cutaneous coccidioidomycosis. *Calif. Med.*, 79: 233
69. TRIMBLE, J. E. — DOUCETTE, J. — 1956 — Primary cutaneous coccidioidomycosis. *Arch. Derm. Syph.*, 47: 405
70. SMITH, H. A. — 1948 — Coccidioidomycosis in animals with report of a new case of dog. *Amer. J. Path.*, 24: 223
71. MADDY, K. T. — Coccidioidomycosis. In Advances in veterinary science. New York, Academic Press, 1960
72. SMITH, C. E. — BEARD, R. R. — ROSENBERGER, H. C. — WHITTING, E. H. — 1946 — Effect of season and dust control on coccidioidomycosis. *J. Amer. med. Ass.*, 132: 833