

Caso incomum de cisto ósseo causado por *Histoplasma capsulatum* em gato: Relato de caso

Unusual case of bone cyst caused by *Histoplasma capsulatum* in a cat: A case report

Caso inusual de quiste óseo causado por *Histoplasma capsulatum* en un gato: Informe de un caso

Recebido: 21/06/2024 | Revisado: 30/06/2024 | Aceitado: 01/07/2024 | Publicado: 03/07/2024

Isabela Maria da Silva Antonio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7436-6123>

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: isabelamaria84@yahoo.com.br

Anna Barreto Fernandes Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2479-5074>

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: anna.figueiredo@ini.fiocruz.br

Bruno Fiore de Castro Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1924-856X>

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: bruno.fiore@ini.fiocruz.br

Ricardo Siqueira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2595-4623>

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: ricardinho.vet@hotmail.com

Paula Gonçalves Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5660-563X>

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: paulaviana.veterinaria@gmail.com

Isabella Dib Ferreira Gremião

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8428-7616>

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: isabella.dib@uni.fiocruz.br

Sandro Antonio Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0614-4713>

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

E-mail: sandro.pereira@ini.fiocruz.br

Resumo

Histoplasma capsulatum é um fungo dimórfico presente no solo e agente causador da histoplasmose em humanos e animais, incluindo gatos. Essa doença tem grande importância devido ao seu potencial de causar infecção grave e disseminada. Apresenta alta prevalência nas Américas, com surtos humanos relatados no Brasil desde a década de 1940, a maioria relacionados à exploração de cavernas. Nos gatos, a cavidade nasal é a área mais afetada, e a presença de sinais clínicos associados a infecção do trato respiratório superior, como espirros, dispnéia e tosse, é frequente. A disseminação do fungo pode ocorrer por contiguidade aos tecidos subjacentes ou por meio da via hematogênica para qualquer órgão, inclusive a pele. Este trabalho objetivou relatar o caso clínico de um gato atendido no Rio de Janeiro com edema em membro anterior direito e claudicação persistente por cinco meses. Foi realizado exame radiográfico do membro acometido. Foram obtidos três fragmentos ósseos por biópsia para cultura bacteriana e fúngica, além de avaliação histopatológica. O exame radiológico do membro acometido evidenciou uma estrutura cística na epífise distal ulnar (cisto ósseo). Não houve crescimento bacteriano na cultura bacteriológica. *Histoplasma capsulatum* foi isolado em cultura e o exame histopatológico revelou intenso infiltrado inflamatório composto de neutrófilos e macrófagos compatível com processo piogranulomatoso. Portanto, este é o primeiro relato de histoplasmose felina com manifestação de cisto ósseo.

Palavras-chave: Histoplasmose; Gato; Cisto ósseo.

Abstract

Histoplasma capsulatum is a dimorphic fungus present in soil and the causative agent of histoplasmosis in humans and animals, including cats. This disease is of great importance due to its potential to cause serious and disseminated infection. It has a high prevalence in the Americas, with human outbreaks reported in Brazil since the 1940s, most related to cave exploration. In cats, the nasal cavity is the most affected area, and the presence of clinical signs

associated with upper respiratory tract infection, such as sneezing, dyspnea and coughing, is common. The fungus can spread through contiguity to underlying tissues or through the hematogenous route to any organ, including the skin. This work aimed to report the clinical case of a cat treated in Rio de Janeiro with edema in the right forelimb and persistent lameness for five months. A radiographic examination of the affected limb was performed. Three bone fragments were obtained by biopsy for bacterial and fungal culture, in addition to histopathological evaluation. Radiological examination of the affected limb showed a cystic structure in the distal ulnar epiphysis (bone cyst). There was no bacterial growth in the bacteriological culture. *Histoplasma capsulatum* was isolated in culture and histopathological examination revealed an intense inflammatory infiltrate composed of neutrophils and macrophages compatible with a pyogranulomatous process. Therefore, this is the first report of feline histoplasmosis with bone cyst manifestation.

Keywords: Histoplasmosis; Cat; Bone cyst.

Resumen

Histoplasma capsulatum es un hongo dimórfico presente en el suelo y el agente causante de la histoplasmosis en humanos y animales, incluidos los gatos. Esta enfermedad es de gran importancia debido a su potencial para causar una infección grave y diseminada. Tiene una alta prevalencia en las Américas, con brotes humanos reportados en Brasil desde la década de 1940, la mayoría relacionados con la exploración de cuevas. En los gatos, la cavidad nasal es la zona más afectada, y es común la presencia de signos clínicos asociados a infección del tracto respiratorio superior, como estornudos, disnea y tos. El hongo puede propagarse por contigüidad a los tejidos subyacentes o por vía hematogena a cualquier órgano, incluida la piel. Este trabajo tuvo como objetivo reportar el caso clínico de un gato tratado en Río de Janeiro con edema en la extremidad anterior derecha y cojera persistente durante cinco meses. Se realizó un examen radiográfico del miembro afectado. Se obtuvieron tres fragmentos óseos mediante biopsia para cultivo bacteriano y fúngico, además de evaluación histopatológica. El examen radiológico de la extremidad afectada mostró una estructura quística en la epífisis cubital distal (quiste óseo). No hubo crecimiento bacteriano en el cultivo bacteriológico. En cultivo se aisló *Histoplasma capsulatum* y el examen histopatológico reveló un intenso infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos y macrófagos compatible con un proceso piogranulomatoso. Por lo tanto, este es el primer informe de histoplasmosis felina con manifestación de quiste óseo.

Palabras clave: Histoplasmosis; Gato; Quiste óseo.

1. Introdução

Histoplasma capsulatum é um fungo dimórfico presente no solo e agente causador da histoplasmose em humanos e animais, incluindo gatos. Tem alta prevalência nas Américas, com surtos humanos relatados no Brasil desde a década de 1940, a maioria relacionados à exploração de cavernas (Guerra et al., 2020).

A transmissão ocorre por meio da inalação de micélios presentes em solos ricos em nitrogênio contaminados com fezes de aves ou morcegos (Brömel & Sykes, 2005). Esta doença foi relatada em animais que vivem em regiões rurais, associada a plantas, porões inacabados, perturbação do solo por escavação e aerossolização de partículas provenientes de queima de folhagens (Johnson et al, 2004; Reinhart et al, 2012).

A maioria dos gatos infectados apresenta doença disseminada, com sinais clínicos inespecíficos, incluindo febre, perda de peso, anorexia, sinais respiratórios (dispneia, taquipneia, secreção nasal e tosse), claudicação, edema e lesões cutâneas (raramente observadas) (Lomônaco et al., 2020).

Este trabalho objetiva relatar o caso clínico de um gato atendido no Rio de Janeiro com edema em membro anterior direito e claudicação persistente por cinco meses.

2. Metodologia

Este artigo apresenta um relato de caso de histoplasmose felina em um animal atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos (Lapclin-Dermzoo), Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) – Fiocruz, abordado de forma descritiva e qualitativa. De acordo com Pereira et al. (2018), caracteriza-se como uma

pesquisa que por via direta recolhe dados relativos ao estudo por meio do acesso aos registros médicos e aos exames fornecidos.

Por se tratar de um caso atendido na rotina clínica veterinária do Lapclin-Dermzoo, não foi necessária a submissão ao CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais). Entretanto, todos os procedimentos clínicos e exame complementares que o paciente fora submetido neste relato estão de acordo com as normas vigentes de biossegurança e bem-estar animal. O presente trabalho foi desenvolvido a partir do atendimento clínico de um gato do município do Rio de Janeiro, evidenciando o diagnóstico e tratamento da histoplasmose óssea.

3. Resultados e Discussão

Um felino doméstico, fêmea, sem raça definida, castrada, de 3 anos de idade, pesando 3,7 kg e com acesso à ambiente extradomiciliar foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica-RJ, apresentando claudicação em membro torácico direito que persistia há 5 meses. Segundo a responsável pelo animal, a paciente apresentava dificuldade em realizar movimentos simples, como correr, saltar e afiar suas garras. A paciente estava alerta e responsiva e apresentava escore de condição corporal 5/9 ao exame físico. Foi observado discreto edema em articulação carpal direita sem nenhum outro sinal clínico, e por isso solicitou-se radiografia do membro torácico direito (posições médio-lateral, antero-posterior e dorso-palmar).

O exame radiológico demonstrou alinhamento satisfatório entre a epífise radial e o osso cárpico-radial, aumento da densidade e volume do espaço intra-articular. A radiodensidade carpal estava levemente alterada, com aparecimento de osteopenia precoce. A epífise ulnar distal apresentou estrutura cística de limites regulares e interior radioluciente, consistente com as características de imagem típicas de um cisto ósseo (Figura 1).

Figura 1 - Radiografia de membro torácico direito de felino de três anos de idade com histoplasmose óssea em projeção dorso-palmar, revelando área cística em epífise distal da ulna (seta), com alargamento regional.



Fonte: Lapclin-Dermzoo, INI, Fiocruz (2019).

Foram obtidos três fragmentos ósseos por biópsia para análise histopatológica, além de cultura bacteriana e fúngica. O exame histopatológico comprovou esquirolas ósseas bem diferenciadas, envoltas por marcada infiltração inflamatória neutrofílico-macrofágica, entremeadas por linfócitos e plasmócitos, compatível com processo piogranulomatoso (osteíte). A cultura bacteriana foi negativa para anaeróbios estritos e na cultura fúngica houve isolamento de *H. capsulatum*. O diagnóstico de histoplasmose pode ser desafiador (Hanzlicek et al., 2023), e o isolamento em cultura fúngica proporciona a evidência mais robusta para infecção por *H. capsulatum*, contudo, apresenta certas limitações. Em primeiro lugar, as culturas podem ser falso-negativas na maioria dos pacientes com formas clínicas mais leves de histoplasmose. As culturas frequentemente demonstram resultados positivos em pacientes com histoplasmose disseminada ou crônica. Adicionalmente, procedimentos mais invasivos podem ser requeridos para a obtenção de espécimes para cultura. (Sathapatayavongs et al., 1983), como exemplo a biópsia óssea realizada no presente caso.

O paciente foi encaminhado ao Lapclin-Dermzoo /INI/Fiocruz, centro de referência para diagnóstico e tratamento de doenças fúngicas em animais localizado no Rio de Janeiro-RJ, Brasil. Foi instituído tratamento com itraconazol, 27 mg/kg a cada 24 horas. A literatura recomenda o uso de itraconazol, cetoconazol e fluconazol para o tratamento da histoplasmose felina. O itraconazol é bem tolerado e frequentemente uma escolha eficaz para o tratamento da doença (Hodges et al., 1994; Boothe, 2012). A medicação foi fornecida pelo INI/Fiocruz ao responsável pelo animal, que recebeu instruções para administrar a cápsula de itraconazol por via oral junto ao alimento. As revisões foram realizadas a cada 30 dias. O animal apresentou redução significativa da claudicação após o segundo mês de tratamento. A remissão completa dos sinais clínicos foi observada após sete meses de terapia antifúngica, e o animal voltou a realizar movimentos comuns como correr e saltar. Durante este período, o medicamento foi bem tolerado e não ocorreram reações adversas clínicas, o que corrobora os achados de Souza et al. (2015). No momento da alta, o exame radiológico revelou densidade típica mantida no espaço intra-articular da epífise radial e do osso cárpico-radial. Os tecidos moles periféricos exibiram densidade e volume típicos. A epífise distal da ulna exibiu cisto regular e bem definido, sem revelar remodelação óssea importante ou mesmo linhas de fratura. (Figura 2).

Figura 2 - Radiografia de membro torácico direito de felino de três anos de idade com histoplasmose óssea em projeção dorso-palmar sete meses após o início do tratamento com itraconazol, com cisto ósseo mantido em epífise distal da ulna (seta), sem revelar remodelação óssea significativa frente ao exame anterior.



Fonte: Lapclin-Dermzoo, INI, Fiocruz (2019).

Embora os gatos não estejam envolvidos na transmissão do *H. capsulatum*, a identificação de animais naturalmente infectados é uma importante ferramenta para o monitoramento da ocorrência deste agente em determinada região. Esses animais atuam como sentinelas (marcadores epidemiológicos) da presença do fungo no ambiente, indicando a existência de fontes de infecção. Poucos casos de histoplasmose felina foram descritos no Brasil (Lomônaco et al., 2020), entretanto, a doença é provavelmente subdiagnosticada.

A maioria dos gatos apresenta histoplasmose disseminada com sinais clínicos inespecíficos, incluindo fraqueza, peso perda e anorexia. Sinais respiratórios são frequentes e incluem dispneia, taquipneia, secreção nasal e tosse (Aulakh et al, 2012). Outros achados observados são: febre, linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia e lesões cutâneas (Brömel & Sykes, 2005; Aulakh et al, 2012). Além do baço e fígado, outros órgãos frequentemente envolvidos são pulmões, olhos, medula óssea, ossos e articulações. Essencialmente qualquer órgão pode estar envolvido (Reinhart et al., 2012; Ludwig et al., 2018; Fielder et al., 2019). Sinais musculoesqueléticos são raros, com poucos relatos na literatura (Davies & Troy, 1996; Aulakh et al, 2012). Um relato de sete gatos com lesões ósseas descreveu sinais clínicos de claudicação, dor óssea e edema de tecidos moles dos membros e articulações (Wolf, 1987).

Os cistos ósseos são raros e geralmente benignos em pequenos animais e são mais frequentes em cães do que em gatos. Usualmente ocorrem em cães jovens e de raças grandes, podendo ser observados sinais de claudicação e edema, como apresentado no gato deste relato. Os diagnósticos diferenciais para lesões ósseas císticas de crescimento lento incluem principalmente osteoartrite crônica, osteomielite, doenças sistêmicas que levam à osteoartrite (por exemplo, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico) e neoplasias, como osteblastoma (Roush, 2006; Kirk et al, 2019). Neste caso clínico, um cisto ósseo foi revelado pela radiografia, sendo fundamental diferenciá-lo de outras neoplasias benignas ou lesões mais agressivas

pela análise histopatológica.

A identificação correta do agente etiológico é essencial para estabelecer a conduta terapêutica. No caso aqui relatado, o gato apresentou remissão completa dos sinais clínicos após 7 meses de terapia oral com itraconazol, sem quaisquer reações adversas. Embora o diagnóstico só tenha sido confirmado após isolamento do fungo em cultura, a radiografia ajudou a excluir outras enfermidades e a orientar a coleta do fragmento ósseo para diagnóstico laboratorial.

Além disso, as imagens radiográficas obtidas ao longo do tratamento, aliadas à melhora clínica do paciente, foram fundamentais no acompanhamento e no prognóstico clínico do paciente. Este é o primeiro relato de histoplasmose felina com apresentação de cisto ósseo. Porém, essa alteração radiográfica foi relatada em casos humanos e incluiu localizações na epífise distal, o que enfatiza a importância da avaliação radiográfica. Semelhante a este paciente felino, em um relato de caso humano, nenhuma evidência de envolvimento pulmonar ou causa aparente foi descoberta (Huang, 2013).

O relato desta alteração radiográfica em gato é relevante porque a histoplasmose pode estar incluída entre as suspeitas clínicas de cistos ósseos. Além disso, um dos objetivos do INI/Fiocruz é promover a educação em saúde dos indivíduos, fornecendo-lhes informações sobre potenciais riscos ambientais que levarão a mudanças comportamentais, melhorando assim as condições de saúde. Considerando o impacto que a histoplasmose pode ter em indivíduos imunossuprimidos, os médicos veterinários devem estar atentos à identificação de casos em animais e fornecer informações epidemiológicas para prevenir a infecção humana, enfatizando a importância da abordagem multidisciplinar nesta doença (Seixas et al., 2020).

4. Conclusão

O presente caso de histoplasmose felina ressalta a necessidade de médicos veterinários reconhecerem formas raras de apresentação dessa micose. A manifestação óssea, embora incomum, pode resultar em complicações significativas se não identificada precocemente. Portanto, é fundamental que profissionais estejam atentos a esta possibilidade em gatos com lesões ósseas císticas. Além disso, considerando que os gatos podem atuar como marcadores epidemiológicos para a ocorrência de histoplasmose em áreas endêmicas, a vigilância contínua desses animais pode ser crucial para a detecção precoce de potenciais surtos e para a implementação de medidas de controle adequadas. O conhecimento sobre essa manifestação clínica da doença pode possibilitar diagnósticos mais precisos e intervenções terapêuticas oportunas, melhorando assim o cuidado e o prognóstico dos pacientes felinos afetados.

Diante do exposto, novos estudos devem ser conduzidos a respeito das diferentes manifestações clínicas da histoplasmose em gatos, bem como dos possíveis diagnósticos diferenciais diante de um caso de cisto ósseo.

Agradecimentos

Sandro A. Pereira é bolsista de produtividade do CNPq e agradece o apoio financeiro da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) (Número da Bolsa CNE-26/200.484/2023). Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Brasil (CAPES) – Código Financeiro 001. Os autores declaram ainda não haver conflitos de interesse.

Referências

- Aulakh, H. K., Aulakh, K. S., Troy, G. C. (2012). Feline histoplasmosis: a retrospective study of 22 cases (1986–2009). *J Am Anim Hosp Assoc.* 48, 182–187.
- Boothe, D. M. (2012). Treatment of fungal infections – azole derivatives. In D. M. Boothe (Ed.), *Small animal clinical pharmacology and therapeutics* (2nd ed., pp. 380-386). St. Louis: Elsevier.
- Brömel, C. & Sykes, J.E. (2005). Histoplasmosis in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract.* 20, 227–232.

- Davies, C. & Troy, G. (1996). Deep mycotic infections in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 32, 380–391.
- Fielder, S. E., Meinkoth, J. H., Rizzi, T. E., et al. (2019). Feline histoplasmosis presenting with bone and joint involvement: Clinical and diagnostic findings in 25 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(10), 887–892.
- Guerra, B. T., Almeida-Silva, F., Almeida-Paes, R., Basso, R. P., Bernardes, J. P. R. A., Almeida, M. A., Damasceno, L. S., Xavier, M. O., Wanke, B., Zancopé-Oliveira, R. M., & de Melo Teixeira, M. (2020). Histoplasmosis Outbreaks in Brazil: Lessons to Learn About Preventing Exposure. *Mycopathologia*, 185(5), 881–892.
- Hanzlicek, A. S., KuKanich, K. S., Cook, A. K., Hodges, S., Thomason, J. M., DeSilva, R., Ramachandran, A., & Durkin, M. M. (2023). Clinical utility of fungal culture and antifungal susceptibility in cats and dogs with histoplasmosis. *Journal of veterinary internal medicine*, 37(3), 998–1006.
- Hodges, R. D., Legendre, A. M., Adams, L. G., Willard, M. D., Pitts, R. P., Monce, K., Needels, C. C., & Ward, H. (1994). Itraconazole for the treatment of histoplasmosis in cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 8(6), 409–413.
- Huang, L., Wu, Y., & Miao, X. (2013). Localized *Histoplasma capsulatum* osteomyelitis of the fibula in an immunocompetent teenage boy: a case report. *BMC infectious diseases*, 13, 132.
- Johnson, L. R., Fry, M. M., Anez, K. L., Proctor, B. M., & Jang, S. S. (2004). Histoplasmosis infection in two cats from California. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(2), 165–169.
- Kirk, N. M., Viesson, M.D., Sullivan, D.R., Pool, R.R. (2019) Osteoblastoma in the distal humerus of a cat. *J Comp Path.* 172:27-30.
- Lomônaco, L. L. D. S., Waller, S. B., Cleff, M. B., Gomes, A. D. R., Silva, B. W. L., Cruz, R. O., de Almeida, T. M., de Vasconcellos, A. L., Ribeiro, W. L. C., de Faria, R. O., Meireles, M. C. A., Pinheiro, A. Q., & Costa, P. P. C. (2020). Disseminated histoplasmosis in a cat rescued in Fortaleza, Brazil, and successfully treated with itraconazole - First case report identified molecularly. *Medical mycology case reports*, 30, 29–34.
- Ludwig, H. C., Hanzlicek, A. S., KuKanich, K. S., et al. (2018). Candidate prognostic indicators in cats with histoplasmosis treated with antifungal therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(10), 985–996.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM.
- Reinhart, J. M., KuKanich, K. S., Jackson, T., et al. (2012). Feline histoplasmosis: Fluconazole therapy and identification of potential sources of *Histoplasma* species exposure. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(12), 841–848.
- Roush, J. K. (2006) Miscellaneous Diseases of Bone. In: Birchard, S.J., Sherding, R.G. *Saunders Manual of Small Animal Practice*. 3rd ed. W.B. Saunders; 1186.
- Sathapatayavongs, B., Batteiger, B. E., Wheat, J., Slama, T. G., & Wass, J. L. (1983). Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine*, 62(5), 263–270.
- Seixas, G. F., Spadrizani, A. F., Gregorio, D., Poleti, M. L., & Fernandes, T. M. F. (2020). Seropositive HIV diagnosis after oral histoplasmosis: the importance of multi-professional care in health. *Research, Society and Development*, 9(9), e716997839.
- Souza, E. W., Gremião, I. D. F., Pereira, S. A., Cunha, S. C. S., & Borba, C. M. (2015) Feline histoplasmosis: a case of supraorbital involvement. *R Bras Ci Vet.*; 22(2), 77–80.
- Wolf, A. M. (1987). *Histoplasma capsulatum* osteomyelitis in the cat. *Journal of veterinary internal medicine*, 1(4), 158–162.