

HISTOPLASMOSE FELINA

(Feline histoplasmosis)

Francisco Emanuel Pinheiro CAVALCANTE^{1*}; Renata Borges da SILVA²; Letícia Moura ALCÂNTARA¹; Jorgeanny Barbosa LINHARES¹; Narah Kessia Castro da Silva QUEIROZ¹; Reginaldo Pereira de SOUSA-FILHO³

¹Universidade Estadual do Ceará (UECE), Av. Dr. Silas Munguba, 1700, Campus do Itapery, Fortaleza/Ce. CEP: 60.740-000; ²Programa de Residência em Área Profissional da Saúde/Medicina Veterinária (PRAPS/MV);

³Catus - Medicina Felina. *E-mail: emanuelp.cavalcante@aluno.uece.br

RESUMO

A histoplasmose é uma doença zoonótica, causada por um fungo oportunista, chamado *Histoplasma capsulatum*. O fungo é endêmico de regiões subtropicais e temperadas, sendo sua presença relatada principalmente nas Américas, na Índia e no Sudoeste Asiático. Acredita-se que os casos de histoplasmose em gatos ainda sejam subestimados. No Brasil, a maioria dos casos relatados foram provenientes do estado do Ceará. A histoplasmose é considerada a segunda causa mais comum de afecção micótica sistêmica em gatos. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi relatar a ocorrência de um caso com resolução satisfatória em Fortaleza/Ceará. O animal apresentou histórico de espirros crônicos, secreção nasal e um aumento de volume na região nasal, além de um nódulo ulcerado no flanco direito. Foram solicitadas citologia e cultura da lesão, onde foram evidenciadas leveduras sugestivas de *Histoplasma capsulatum*. O tratamento escolhido foi itraconazol na dose de 100mg/gato, sendo administrada por via oral uma cápsula ao dia. Após 30 dias, o animal retornou ao consultório, apresentando uma melhora considerável, sem aumento de plano nasal, processo obstrutivo nasal e lesões de pele.

Palavras-chave: Antifúngico, micose profunda, felino, *Histoplasma capsulatum*.

ABSTRACT

Histoplasmosis is a zoonotic disease caused by an opportunistic fungus called Histoplasma capsulatum. The fungus is endemic to subtropical and temperate regions, with its presence being reported mainly in the Americas, India, and Southeast Asia. It is believed that the cases of histoplasmosis in cats are still underestimated. In Brazil, most reported cases were from the state of Ceará. Histoplasmosis is considered the second most common cause of systemic mycotic disease in cats. Thus, the present study aimed to report the occurrence of a case with satisfactory resolution in Fortaleza/Ceará. The animal showed a history of chronic sneezing, nasal secretion, and an increase in volume in the nasal region, in addition to an ulcerated nodule on the right flank. Cytology and culture of the lesion were requested, where yeasts suggestive of Histoplasma capsulatum were evidenced. The chosen treatment was itraconazole at a dose of 100mg/cat, being administered orally one capsule a day. After 30 days, the animal returned to the clinic showing considerable improvement, without an increase in the nasal plane, nasal obstructive process, and skin lesions.

Keywords: Antifungal, ringworm, feline, *Histoplasma capsulatum*.

INTRODUÇÃO

A Histoplasmose é uma doença micótica oportunista, cujo agente etiológico é o *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico, saprófita, que acomete tanto animais

Recebido: ago./2022.

Publicado: dez./2022.

domésticos quanto seres humanos. É caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma zoonose (DE ABREU *et al.*, 2019).

O fungo é endêmico de regiões subtropicais e temperadas, tendo sua presença relatada em maior número de vezes nas Américas, Índia e no Sudoeste Asiático; porém, já foram confirmados casos de Histoplasmose Felina em diversos países, fora das áreas endêmicas, evidenciando sua ampla distribuição (BROMEL e SYKES, 2005). No Brasil, a maioria dos casos relatados foram provenientes do estado do Ceará, onde foi isolado *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* na cidade de Fortaleza, tendo sido o primeiro caso de Histoplasmose Felina identificado molecularmente do país (LOMONACO *et al.*, 2020). Embora tenha sido relatado nas regiões Sul e Sudeste, acredita-se que os casos de Histoplasmose em gatos ainda sejam subestimados (SOUZA *et al.*, 2015).

O *H. capsulatum* pode ser encontrado principalmente em solos porosos, de pH baixo, com alto teor de umidade e elevada concentração de compostos nitrogenados, por serem, muitas vezes, provenientes da decomposição das excretas de morcegos e aves; podendo favorecer o crescimento e esporulação do fungo, no habitat desses animais (BROMEL e SYKES, 2005).

A infecção se dá pela inalação dos microconídios do *H. capsulatum* dispersos no ar, após a secagem dos excrementos (JÜLG *et al.*, 2008). Os microrganismos atingem o trato respiratório inferior, podendo ficar restritos à árvore pulmonar; ou, ainda, ganhar a circulação sanguínea ou linfática, por conta de sua característica de replicação intracelular em macrófagos, o que aumenta sua patogenicidade e a capacidade de comprometimento sistêmico (WOODS, 2003).

A Histoplasmose é considerada a segunda causa mais comum de afecção micótica sistêmica em gatos (DAVIES e TROY, 1996), acometendo, em sua maioria, animais de idade inferior a 4 anos. Diversos estudos realizados não encontraram predisposição sexual ou racial (BROMEL e SYKES, 2005). Não há relação entre a infecção pelo vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e da Leucemia Felina (FeLV) com o aumento da ocorrência da Histoplasmose e, nos casos de coinfeção, não há piora na taxa de sobrevivência dos animais (AULAKH *et al.*, 2012). A determinação de uma taxa de ocorrência para a doença é dificultada devido à maior parte dos felinos desenvolverem a forma subclínica da doença (BROMEL e SYKES, 2005).

A Histoplasmose pode ocasionar uma série de sinais clínicos inespecíficos, tais como anorexia, hipertermia, inapetência, sinais respiratórios, irritação ocular ou mesmo ulcerações na pele e, em sua forma disseminada, pode comprometer diversos órgãos, como pulmões, gânglios linfáticos, baço, fígado, entre outros (AULAKH *et al.*, 2012).

O diagnóstico é realizado associando os sinais clínicos com exames complementares e a identificação do *H. capsulatum* proveniente do organismo do animal. O histórico se faz importante, caso o animal tenha ficado em ambientes com presença de morcegos ou aves, principalmente em regiões endêmicas, fazendo da Histoplasmose um importante diagnóstico diferencial nesses casos (BROMEL e SYKES, 2005).

O diagnóstico pode ser facilitado por meio de exames diretos, como citologia e histopatologia, mas o exame micológico é considerado o mais efetivo, com a observação das estruturas do *H. capsulatum* em cultura e podem-se realizar, ainda, técnicas biomoleculares para a caracterização do fungo (AZAR e HAGE, 2017).

Devido à histoplasmose ser a segunda maior causa de afecção micótica em gatos, além de uma zoonose e, ainda existirem poucos relatos sobre a doença na literatura, o objetivo do presente trabalho foi relatar a ocorrência de um caso com resolução satisfatória em Fortaleza, Ceará.

ATENDIMENTO AO PACIENTE

Foi atendido em uma clínica particular na cidade de Fortaleza/CE, um felino, fêmea, castrada, sem raça definida (SRD), de aproximadamente onze anos de idade, pesando 5,5kg, com a queixa principal de espirros crônicos, secreção nasal e um aumento de volume na região nasal.

Na anamnese e histórico, foi relatado que a paciente tinha sido testada para FIV e FeLV, por meio do teste imunocromatográfico, tendo resultado negativo para ambas as doenças. Havia sido tratada com corticóide há algum tempo, sem melhora e que teve contato com pombos urbanos (*Columba livia*).

Durante o exame clínico, observou-se que o animal estava normohidratado, mucosas normocoradas, presença de nodulação em plano nasal (Fig. 01A) com obstrução respiratória e nódulo ulcerado em flanco direito (Fig. 01B). Os linfonodos submandibulares estavam aumentados, temperatura retal de 38,2 °C, sem alterações e sem dor à palpação abdominal, ausculta cardíaca sem alterações e presença de estertor bilateral na ausculta pulmonar.

Com base no histórico da paciente, na anamnese e nos sinais clínicos, suspeitou-se de doença fúngica (micose profunda) e foram solicitados os exames de citologia com cultura fúngica e radiografia torácica; entretanto, por restrições financeiras, foi autorizada apenas a realização da citologia e cultura do nódulo no flanco direito.



Figura 01: Presença de nodulação em felino.

Obs.: A = Nodulação em plano nasal; B = Nódulo ulcerado em flanco direito. (Fonte: Arquivo pessoal)

A coleta para o exame de citologia foi feita pelo método de punção por agulha fina (PAF), com coloração do tipo Romanowsky (Panótico rápido) do plano nasal. Já a coleta de material para cultura fúngica foi feita pelo método de PAF, no plano nasal e escarificação na lesão cutânea, cultivada em meio ágar Sabouraud sem antibióticos, ágar Sabouraud com cloranfenicol e ágar Sabouraud com cloranfenicol e cicloheximida.

Recebido: ago./2022.

Publicado: dez./2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No exame citológico, os resultados obtidos evidenciaram amostras de celularidade moderada, constituída por macrófagos e neutrófilos degenerados. Além disso, foram observadas estruturas leveduriformes de formato arredondado, de núcleo basofílico, variando de paracentral a excêntrico, sendo fagocitadas por macrófagos e livres, ao fundo da lâmina, com uma certa frequência (Figs. 02A e 02B). Com isso, o achado citológico foi compatível com o processo inflamatório macrófágico associado à presença de leveduras sugestivas de *Histoplasma capsulatum* (FERREIRA e BORGES, 2009).

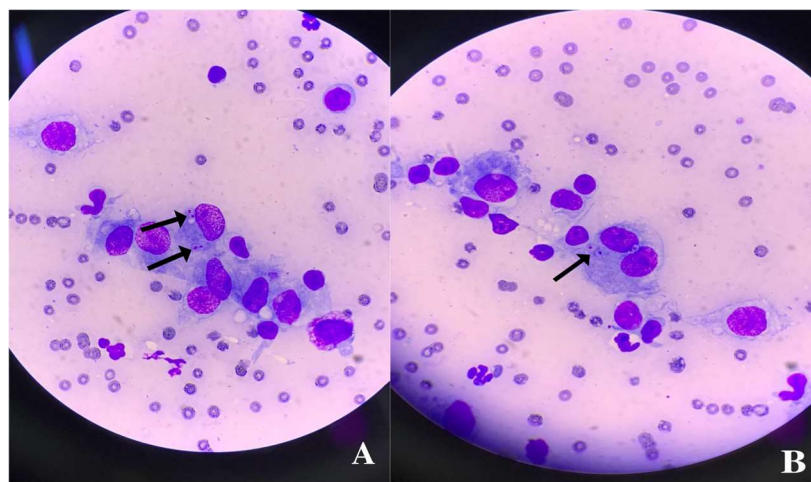


Figura 02: Estruturas leveduriformes sugestivas de *Histoplasma capsulatum* (A e B; 1000x).

(Fonte: M.V. Bárbara Castro, 2021)

No exame micológico foi possível visualizar macroconídios tuberculados, com dupla parede, em cultivo micelial de *Histoplasma capsulatum* (Fig. 03A). Também foram identificados microconídios de parede lisa (Fig. 03B) (FERREIRA e BORGES, 2009).

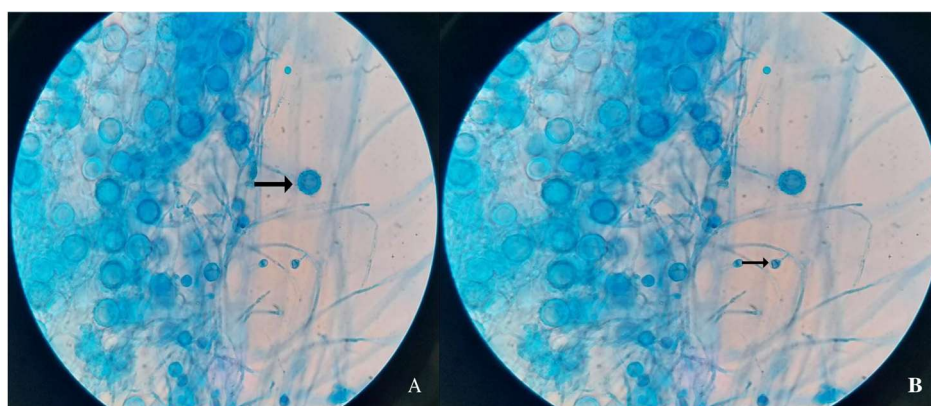


Figura 03: Macroconídios tuberculados e Microconídios de parede lisa.

Obs.: **A** = Macroconídios tuberculados com dupla parede em cultivo micelial de *Histoplasma capsulatum* (1000x); **B** = Microconídios de parede lisa (1000x). (Fonte: Laboratório de Microbiologia Veterinária – UECE)

Na macroscopia da cultura fúngica, em meio ágar Saboraud com cloranfenicol e cicloheximida a 25 °C, apresentou aspecto aéreo e de coloração branca (Fig. 04). Porém, Quinn (2002) descreveu que a coloração da colônia pode atingir um tom amarelado.

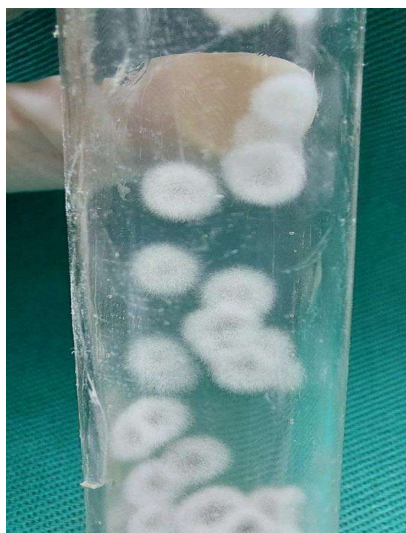


Figura 04: Colônias do fungo *Histoplasma capsulatum* em tubo de ensaio. (Fonte: Laboratório de Microbiologia Veterinária / UECE)

Segundo Quinn (2002), das variantes conhecidas de *Histoplasma spp.* apenas a *H. capsulatum* demonstrou infectar cães e gatos. Logo, associando essa informação aos dados fornecidos pelos exames, presume-se que o patógeno em estudo seja *H. capsulatum*. Esse fungo tem como principal habitat o solo com fezes de aves e morcegos sendo a forma de transmissão através da aspiração de conídios (QUINN, 2002). Foi relatado, durante a anamnese que houve contato do felino com pombos, corroborando com o referido autor.

Este fungo apresenta formas disseminadas fatais, que podem ser pulmonar e gastrointestinal, mais prováveis de ocorrer em animais com imunidade celular reduzida (QUINN, 2002; SOBEL e VÁZQUEZ, 2003). O vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e o vírus da leucemia Felina (FeLV) levam a alterações na imunidade do felino, fazendo com que esse animal seja mais suscetível a infecções por agente oportunistas, sendo dessas doenças simultâneas mais comuns a Histoplasmose (DAVIES e TROY, 1996; JERICÓ, 2015). No caso em questão, o animal foi testado negativo para FIV e FeLV.

Em caso de contaminação pulmonar, mais comuns em gatos, os sintomas são dispneia, depressão, febre, linfadenopatia, podendo apresentar secreção ocular, úlcera em cavidade oral e ocular (FISHER *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2013). A disseminação do fungo para o trato gastrointestinal, formando lesões ulcerativas são raras em gatos. No caso relatado, não se verificou a presença de sinais clínicos relacionados ao TGI, como a diarreia persistente e emagrecimento; entretanto, apresentou linfonodos submandibulares aumentados, espirros, secreção nasal e, durante a ausculta pulmonar, ouviram-se estertores, porém não foram realizados outros exames, como radiografia torácica, objetivando uma melhor avaliação pulmonar.

Para avaliar disseminação fúngica, Souza *et al.* (2013); Accioly *et al.* (2019) e LOMONACO *et al.* (2020) sugeriram como exames complementares: lavado broncoalveolar,

ultrassom abdominal e radiografia torácica. FISHER *et al.* (2013), entretanto, afirmaram que a radiografia é pouco eficiente na detecção de lesões muito pequenas em pulmão, sendo melhor identificadas em exame post mortem.

Para o diagnóstico de Histoplasmose, (LLORET, 2013; LOMONACO *et al.*, 2020), afirmaram que o exame de eleição é a cultura fúngica, enquanto outros autores afirmaram que a citologia tem maior relevância (BRÖMEL e SYKES, 2005; BLANCHE *et al.*, 2011). No caso em questão, ambos os exames foram realizados, de forma que foi possível visualizar o dimorfismo do fungo. Na análise da citologia, deve ser feito o uso de coloração Giemsa ou Diff-Quick, para identificar formas leveduriformes em macrófagos, segundo Lomonaco *et al.* (2020), porém o corante utilizado foi o Romanowsky (Panótico rápido), corando fracamente sua parede celular. A coloração utilizada possibilita a distinção com *Cryptococcus sp.*, pois sua cápsula não cora.

Com os resultados dos exames, foi prescrito um tratamento inicial com itraconazol, na dose de 100mg/gato, sendo administrada por via oral, uma cápsula ao dia, durante 30 dias. Ao final deste período, o animal retornou ao consultório, apresentando uma melhora considerável, sem aumento de plano nasal, sem processo obstrutivo nasal e nem tampouco, lesões de pele (Fig. 05, A e B). Assim, foi indicado mais 60 dias de itraconazol, totalizando 90 dias de tratamento

O itraconazol é um triazol de primeira geração e vem sendo utilizado desde 1993 (LARSSON, 2011). É uma boa escolha para o tratamento de Histoplasmose, por conta do seu grande potencial antifúngico, por atingir boas concentrações na pele e produzir poucos efeitos adversos, quando comparados a outros medicamentos (ADAMS, 2003). Tornou-se uma boa opção de droga para o tratamento de micoses sistêmicas em cães e gatos, sendo eficaz no tratamento de Blastomicose, Histoplasmose, Criptococose e Coccidioidomicose. É administrado apenas pela via oral, é mais efetivo em doses menores e tem menos manifestações de efeitos adversos do que o cetoconazol, sendo, a mais comum, a hiporexia, além de vômitos, perda de peso e apatia (PEREIRA *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2010; SCHUBACH *et al.*, 2012).

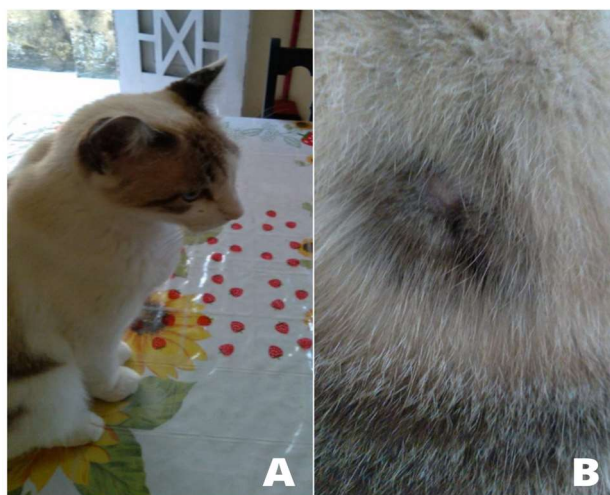


Figura 05: Paciente após 30 dias de tratamento.

Obs.: A = sem aumento de plano nasal; B = Lesão em flanco, também em resolução.

Recebido: ago./2022.

Publicado: dez./2022.

CONCLUSÕES

De acordo com o caso clínico relatado, foi possível concluir que a Histoplasmose deve estar presente no diagnóstico diferencial de felinos que apresentam nodulação em plano nasal e que a citologia da lesão, associada à cultura microbiológica foram essenciais para o diagnóstico definitivo. Além disso, o tratamento com itraconazol na dose e frequência utilizadas foi satisfatório no caso em questão; tendo, após 30 dias, a redução significativa da lesão.

REFERÊNCIAS

- ACCIOLY, M.J.A.R.; FERREIRA, T.C.; MORAIS, G.B.; PINHEIRO, A.Q.; BARROSO, I.C. Histoplasmose nasal em gato: relato de caso. *Pubvet*, v.13, n.12, p.1-9, 2019.
- ADAMS, H. Richard. *Farmacologia e Terapêutica Veterinária*, 8ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1216p.
- AULAKH, H.K.; AULAKH, K.S.; TROY, G.C. Feline Histoplasmosis: A Retrospective Study of 22 Cases (1986–2009). *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.48, n.3, p.182–187, 2012.
- AZAR, M.M.; HAGE, C.A. Laboratory diagnostics for histoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, v.55, n.6, p.1612-20, 2017.
- BLANCHE, L.J.; RYAN, K.; ARCENEUX, K. Histoplasmosis [CE]. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, v.33, p.1-10, 2011.
- BRÖMEL C.; SYKES J.E. Histoplasmosis in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v.20, n.4, p.227-232, 2005.
- COSTA, C.G.V. Inquérito sorológico, busca ambiental e análise clínico-laboratorial de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* em animais do Estado do Ceará, 2010. 147p. (Tese de Doutorado em Ciências Veterinárias). Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, 2010.
- DAVIES, C.; TROY, G.C. Deep Mycotic Infections in Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.32, n.5, p.380-391, 1996.
- DE ABREU ALMEIDA, M.; ALMEIDA-SILVA, F.; GUIMARÃES, A.J.; ALMEIDA-PAES, R.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*, v.86, p.147-156, 2019.
- FERREIRA, M.S.; BORGES, A.S. Histoplasmose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.42, p.192-198, 2009.
- FISHER, N.M.; FAVROT, C.; MONOD, M.; GREY, P.; RECH, K.; WILHELM, S. A case in Europe of feline histoplasmosis apparently limited to the skin. *Veterinary Dermatology*, v.24, p.635–158, 2013.
- JERICÓ, M.M. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. 2ª ed., São Paulo: Roca, 2015. 2464p.
- Recebido: ago./2022.
Publicado: dez./2022.

JÜLG, B.; ELIAS, J.; ZAHN, A.; KÖPPEN, S.; BECKER-GAAB, C.; BOGNER, J.R. Bat-Associated Histoplasmosis Can Be Transmitted at Entrances of Bat Caves and Not Only Inside the Caves. *Journal of Travel Medicine*, v.15, n.2, p.133–136, 2008.

LARSSON, C.E. Esporotricose. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.48, n.3, p.250-259, 2011.

LLORET, A. HARTMANN, K.; PENNISI, M.G.; FERRER, L.; ADDIE, D.; BELÁK, S., BOUCRAUT-BARALON, C., EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HOSIE, M.J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; MÖSTL, K.; RADFORD, A.D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M.C. Rare systemic mycoses in cats: blastomycosis, histoplasmosis and coccidioidomycosis: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.15, n.7, p.624-627, 2013.

LOMONACO, L.L.S.; WALLER, S.B.; CLEFF, M.B.; GOMES, A.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. Disseminated histoplasmosis in a cat rescued in Fortaleza, Brazil, and successfully treated with itraconazole – First case report identified molecularly. *Medical Mycology Case Reports*, v.30, p.29-34, 2020.

PEREIRA, S.A.; SCHUBACH, T.M.P.; GREMIÃO, I.D.F.; SILVA, D.T.; FIGUEIREDO, F.B.; ASSIS, N.V.; PASSOS, S.R.L. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.37, n.4, p.331-341, 2009.

PEREIRA, S.A.; PASSOS, S.R.; SILVA, J.N.; GREMIAO, I.D.; FIGUEIREDO, F.B.; TEIXEIRA, J.L.; MONTEIRO, P.C.F.; SCHUBACH, T.M.P. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. *The Veterinary Record*, v.166, n.10, p.290-294, 2010.

SCHUBACH, T.M.P.; MENEZES, R.C.; WANKE, B. Sporotrichosis. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4^a ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. 1818p.

SOBEL, D.J.; VAZQUEZ, J.A. Contemporary Diagnosis and Management of Fungal Infections. 3^a ed., Handbooks in Health Care Company: Philadelphia, 2003. 300p.

SOUZA, A.C.; ANDRADE, L.S.S.; SOUSA, D.L.S.; FRAGOSO, K.B.; FALCÃO, M.A.P.; CASTRO, A.P.; CHAVES, R.A.H. Pneumonia fúngica em felinos: relato de caso, Recife/PE, 2013. In: XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife: Pró-Reitoria de Atividades de Extensão, de Pesquisa e Pós-Graduação, de Ensino de Graduação, p.3, 2013.

SOUZA, E.W.; GREMIÃO, I.D.F.; PEREIRA, S.A.; CUNHA, S.C.S.; BORBA, C.M. Feline histoplasmosis: a case of supraorbital involvement. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, v.22, n.2, p.77–80, 2015.

WOODS, J.P. Knocking on the right door and making a comfortable home: *Histoplasma capsulatum* intracellular pathogenesis. *Current Opinion in Microbiology*, v.6, n.4, p.327–331, 2003.