

# Forma aguda de histoplasmose em paciente imunocompetente: relato de caso

## Acute form of histoplasmosis in immunocompetent patient: case report

Márjorie Anção Oliveira Piedade<sup>1</sup>, José Eduardo Camargo Ribeiro Filho<sup>1</sup>, Gustavo Pignatari Rosas Mamprin<sup>1</sup>

### RESUMO

A histoplasmose é uma doença granulomatosa infecciosa sistêmica cuja transmissão é aerógena e a contaminação se dá pelo contato com fezes de aves e morcegos, depende da exposição e da imunidade do paciente. Trata-se de uma doença com difícil diagnóstico, dada a semelhança dos sintomas com os de outras doenças granulomatosas infecciosas, principalmente em pacientes imunocompetentes, visto que a regressão é geralmente espontânea. Um homem de 34 anos, branco, natural e procedente de Atibaia, previamente hígido, iniciou quadro de dor e edema no tornozelo esquerdo, e evoluiu com dispneia progressiva, com piora ao decúbito, acompanhada de sudorese noturna, tosse seca e febre baixa. Foi realizado o exame de tomografia computadorizada (TC) de tórax sem contraste, que evidenciou espessamento difuso das paredes brônquicas, de aspecto inflamatório, micronódulos esparsos bilateralmente. Paciente apresentou PCR elevado, COVID, sorologias, BAAR e hemoculturas negativas, punção articular e ecocardiograma sem alterações. Optado por COXCIP 4, sulfametoxazol-trimetoprim e anfotericina B de forma empírica. Pesquisa de fungos em escarro positivo; leveduras e lavado brônquico sugestivos de histoplasmose. Evoluiu com insuficiência respiratória necessitando de intubação orotraqueal, posteriormente, traqueostomia e apesar do tratamento antifúngico, evoluiu com óbito após 21 dias. A histoplasmose é uma doença grave, com diversas formas clínicas e prognóstico normalmente autolimitado, mas que pode ser fatal, mesmo em pacientes previamente imunocompetentes.

**Descritores:** Histoplasmose; Histoplasma; Antifúngicos/uso terapêutico; Imunocompetência; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

Histoplasmosis is a systemic infectious granulomatous disease whose transmission is airborne, and contamination occurs through contact with bird and bat feces, depending on the exposure and immunity of the patient. It is a disease with difficult diagnosis, given the similarity of symptoms with those of other infectious granulomatous diseases, especially in immunocompetent patients since regression is usually spontaneous. A 34-year-old Caucasian man from Atibaia, previously healthy, developed pain and swelling in his left ankle, progressing to progressive dyspnea, worsening in recumbency, accompanied by night sweats, dry cough and low-grade fever. A non-contrast-enhanced computed tomography (CT) scan of the chest was performed, which showed diffuse thickening of the bronchial walls, with an inflammatory appearance, and bilaterally sparse micronodules. Patient had high C-reactive protein, COVID, serology, BAAR and negative blood cultures, joint puncture, and echocardiogram without changes. Empirically opted for COXCIP 4, trimethoprim-sulfamethoxazole and amphotericin B. Search for fungi in positive sputum, yeasts, and bronchial lavage suggestive of histoplasmosis. He evolved with respiratory failure requiring orotracheal intubation, later tracheostomy and despite antifungal treatment, he died after 21 days. Histoplasmosis is a serious disease, with several clinical forms and a prognosis that is usually self-limiting, but it can be fatal, even in previously immunocompetent patients.

**Keywords:** Histoplasmosis; Histoplasma; Antifungal agents/therapeutic use; Immunocompetence; Humans; Case report

Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brasil.

**Autor correspondente:** Márjorie Anção Oliveira Piedade. Endereço: Av. São Francisco de Assis, 260- Cidade Universitária, Bragança Paulista - SP, 12916-542

E-mail: marjoriepiedade@gmail.com - (11) 957171991

**Não houve financiamento para publicação deste artigo.**

**Conflito de interesse:** Nenhum

**Comitê de ética em Pesquisa:** Número de aprovação: 5.607.677, CAAE 59041722.6.0000.5514 - Universidade São Francisco, Bragança Paulista - SP.

## INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma doença granulomatosa infecciosa sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, que apresenta duas variedades patogênicas para os homens, *var. capsulatum* e *var. duboisii*, sendo a primeira mais encontrada nas Américas e a segunda na Europa e África.<sup>(1-3)</sup> É um fungo saprófito, cujo habitat natural localiza-se em solos, cavernas, porões, árvores, forros de casas contaminados com dejetos de aves e morcegos. A infecção e transmissão da histoplasmose se dá por via aérea. O homem inala os microconídios (elementos infectantes) presentes no ambiente contaminado e ao penetrarem as vias aéreas, ocorre a transição da forma filamentosa fúngica, na qual garante a infecção para a forma leveduriforme nos alvéolos pulmonares, que parasita o homem causando a doença. Os macrófagos (células do sistema imunológico) são ativados devido a estimulação de resposta inflamatória e fagocitam as leveduras do fungo, na qual se multiplicam e atingem a circulação sanguínea, podendo disseminar para qualquer órgão ou sistema.<sup>(1-3,4-8)</sup>

A doença pode ser caracterizada por sua forma clínica, tempo de evolução, gravidade, início do quadro e distribuição.<sup>(1)</sup> Dentre as formas clínicas, há assintomáticas, pulmonares e disseminadas. Quanto a evolução, a histoplasmose pode ser aguda, subaguda e crônica. A gravidade da doença pode ser assintomática, leve, moderada e severa. O início do quadro clínico como primário ou reativação. A distribuição pode ser pulmonar, mediastinal, disseminada e isolada extrapulmonar. A forma disseminada está associada a imunossupressão, principalmente em pacientes com sorologia para o vírus da imunodeficiência humana positiva, com letalidade alta, se não tratada adequadamente.<sup>(2,7-9)</sup> As formas mediastinais são consideradas complicações da doença.<sup>(1)</sup>

Trata-se de uma doença bastante prevalente em locais de zonas tropicais e emperadas, áreas favoráveis ao crescimento do fungo, e é endêmica nas Américas.<sup>(2)</sup> No Brasil, por exemplo, há casos descritos em mais de 18 estados Brasileiros, abrangendo do norte ao sul do País.<sup>(1,2,4)</sup>

Além da epidemiologia e clínica do paciente, o diagnóstico baseia-se em exames complementares como imagens, testes histológicos, imunológicos ou micológicos.<sup>(1,3)</sup> O exame de imagem não é específico para histoplasmose<sup>(1)</sup>, mas é necessário para descartar outras patologias e a caracterizar a doença. O isolamento do fungo na amostra de secreção orgânica e de fragmentos e o cultivo nas condições ideais é o padrão ouro.<sup>(3,10)</sup> Os testes sorológicos e imunológicos conseguem identificar de forma indireta a infecção a partir de antígenos e anticorpos. No entanto, apresenta reação cruzada com

outras infecções fúngicas.<sup>(1)</sup> A biologia molecular promete contribuir com o diagnóstico da histoplasmose, no entanto, atualmente é um método pouco acessível e disponível.<sup>(5)</sup>

O tratamento da doença vai depender da avaliação clínica e complementar, depende da gravidade da doença e do estado imunológico do paciente.<sup>(1-5,7-9)</sup> Sabe-se que pacientes imunodeprimidos, transplantados ou com vírus da imunodeficiência humana (HIV) fazem parte do grupo de risco desta doença.<sup>(5)</sup> Se houver necessidade de tratamento com medicações, além do suporte clínico, há dois antifúngicos disponíveis, anfotericina B ou derivados lipossomais e itraconazol.<sup>(3,5,10)</sup> O primeiro é mais efetivo em pacientes internados, quadro clínico grave e em caso de histoplasmose disseminada, já o segundo é indicado para a doença mais leve a moderada em tratamento domiciliar com seguimento ambulatorial.<sup>(1)</sup>

Deve-se ressaltar que a histoplasmose é uma doença de difícil diagnóstico, visto que as micoses sistêmicas não fazem parte da lista de notificação compulsória no País.<sup>(1,4,6,7)</sup>, e seu quadro clínico pode ser confundido com outras doenças que apresentam acometimento pulmonar e sistêmico, como tuberculose e coronavírus.<sup>(3,5)</sup> Portanto, artigos que relatem as formas clínicas da doença, critérios de diagnóstico e de tratamento ainda são necessários para contribuir no entendimento e manejo correto da patologia.

O caso clínico foi realizado de acordo com as diretrizes e normas éticas com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco (número 5.607.677, CAAE 59041722.6.0000.5514). Visa-se com esse relato, abordar a histoplasmose e sua evolução em situações que exigem tratamento adequado, com análise e reflexão crítica, a fim de evitar desfechos desfavoráveis.

## RELATO DE CASO

Trata-se de um paciente do sexo masculino (C.Q.A.), com 34 anos, de etnia branca. Em março de 2021, apresentou dor e edema no tornozelo esquerdo, procurando atendimento médico em hospital de origem por duas ocasiões. Nestas oportunidades, paciente foi medicado com analgésicos e anti-inflamatórios, mas não houve melhora significativa do quadro. Uma semana depois, paciente evoluiu com dispneia progressiva, acompanhada de sudorese noturna e tosse seca. Novamente, paciente procurou por atendimento médico, e foi internado em Atibaia para investigação dos sintomas. Mantinha quadro de dor em tornozelo esquerdo, onde foi realizado ultrassonografia do local mostrando moderado a volumoso derrame articular de conteúdo espesso nos

recessos anterior, posterior e em topografia de maléolo médio lateral, aspecto inflamatório/ infeccioso.

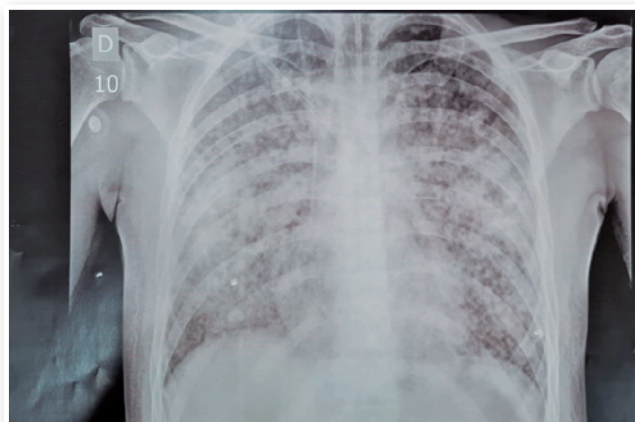
Durante período de hospitalização paciente manteve quadro febril. Após realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax, evidenciou-se espessamento difuso das paredes brônquicas, de aspecto inflamatório, micronódulos esparsos bilateralmente, com possibilidade de tuberculose miliar em concomitância com outro processo inflamatório, com achados não característicos de pneumonia viral. Foi realizado teste para identificar a presença do material genético do vírus Sars-Cov-2 (RT-PCR COVID) em abril de 2021, com resultado negativo. Foi iniciado ceftriaxone e COXCIP 4 (dose fixa combinada de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) como tratamento de tuberculose e pneumonia. Após 8 dias de internação, não foi identificada melhoria significativa de quadro clínico e o paciente foi transferido ao Hospital Universitário São Francisco (HUSF).

Nova anamnese coletada na admissão hospitalar do paciente em hospital terciário com relato de ser natural e procedente de Atibaia, professor de teologia, previamente hígido, com vacinação em dia, sem contato com tabaco, álcool ou substâncias psicoativas, não ter visitado cavernas, ou ter se encontrado com pessoas em situação de vulnerabilidade social. Paciente residia em casa de madeira com a esposa, em condomínio fechado, sem contato com animais livres ou domésticos. Em janeiro de 2021 houve um episódio de vazamento de água em sua residência, e após a reforma não houve a presença de “bolor” ou musgo.

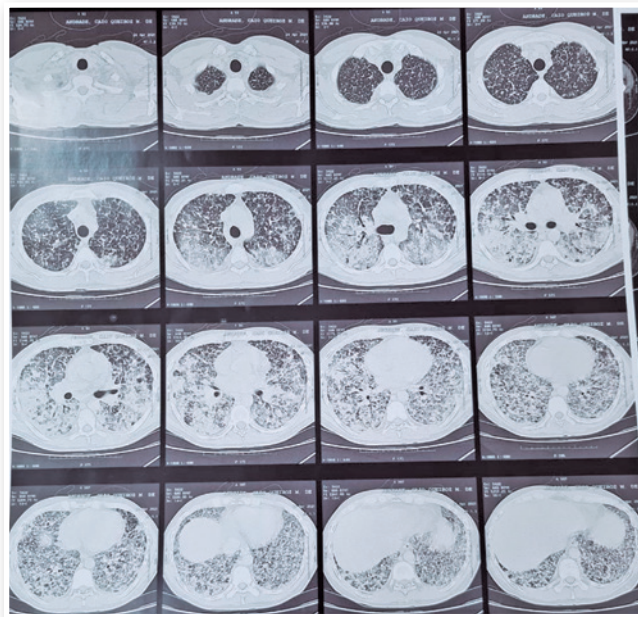
Na sala de emergência, apresentava-se em regular estado geral, descorado, taquicárdico e taquidispnéico, com dificuldade para completar as frases. Normotenso, com perfusão periférica preservada. Relatava a presença de astenia, calafrios, tosse seca moderada, em acessos, associada a febre baixa, de início súbito, vespertina, recorrente, sudorese noturna e dispneia iniciada ao esforço que evoluiu progressivamente ao repouso, com piora ao decúbito. Exame pulmonar com estertores difusos bilateralmente, saturando 93% com máscara não reinhalante 7 litros por minuto. Tornozelo esquerdo do paciente possuía sinais flogísticos, sem deformidades ou sinais de trombose, também não apresentava sintomas musculares, fraturas ou traumatismo. Presença de pequenos linfonodos palpáveis, móveis em região axilar e inguinal. Sem alterações de pele ou de sintomas do aparelho cardiovascular, digestivo, geniturinário, sistema nervoso e hemolinfopoiético.

Foi realizada radiografia (RX) de tórax no leito (Figura 1), e TC de tórax. Evidenciou-se múltiplos e diminutos nódulos do espaço aéreo esparsos randomicamente pelos campos pulmonares, além de nó-

dulos centrolobulares e com aspecto de árvore em brotamento mais dispersos pelos campos superiores, aglomerados no terço médio e com tendência a consolidação do parênquima nos aspectos mais basilares bilaterais associando opacidades em vidro fosco nos terços médio e inferiores dos campos pulmonares bilaterais, compatíveis com disseminação bronco-gênica de provável origem infectocontagiosa. Aventada a hipótese de tuberculose miliar, e necessária correlação com quadro clínico e exames laboratoriais (Figura 2). Adicionalmente foi realizada TC de abdome total e de pelve, e não foi identificada qualquer alteração importante.

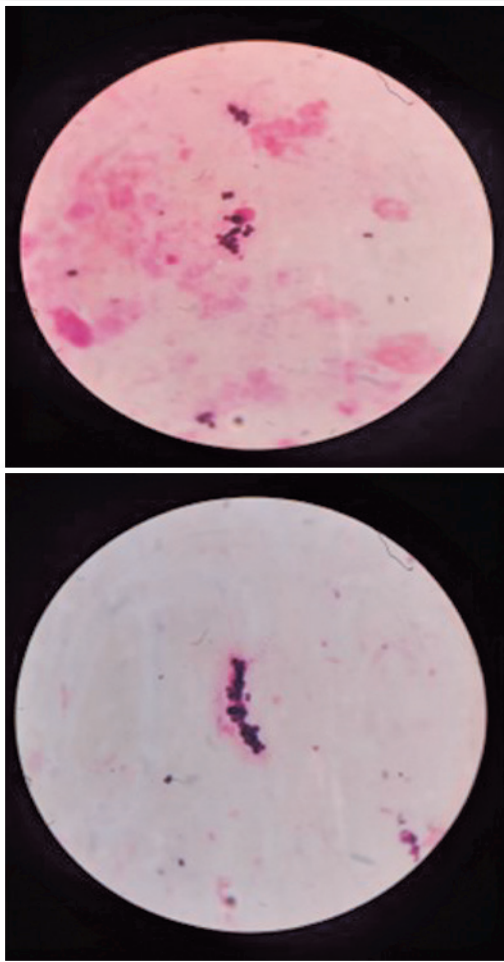


**Figura 1.** Radiografia de tórax anteroposterior apresentando infiltrado micronodular difuso bilateralmente.



**Figura 2.** TC de tórax com múltiplos e diminutos nódulos centrolobulares e com aspecto de árvore em brotamento associado a opacidades em vidro fosco, distribuídos bilateralmente.

Durante internação em enfermaria, foi realizada artrocentese de tornozelo esquerdo, sem alterações. Dois dias após data de admissão, paciente evoluiu para insuficiência respiratória, sendo necessária a realização de intubação orotraqueal e de ventilação mecânica, com difícil sedação. Paciente foi encaminhado para unidade de terapia intensiva para seguimento do atendimento. Apresentou proteína C reativa (PCR) COVID, sorologias para HIV, hepatites, sífilis, criptococose e paracoccidiodomicose, bacilo álcool-ácido resistente e hemoculturas negativas e ecocardiograma sem alterações. Foi optado por manter COXCIP 4 e ceftriaxone, iniciou-se tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim, azitromicina e anfotericina B de forma empírica. Foi realizada a pesquisa de fungos em escarro positivo com leveduras sugestivas de *Histoplasma* spp (Figura 3). Paciente evoluiu com necessidade de terapia de substituição renal após 7 dias. Realizado broncoscopia com lavado brônquico sugestivo de histoplasmose, e enviado fragmento do material para cultura. Iniciado anfotericina lipossomal e van-



**Figura 3.** Pesquisa de leveduras em escarro: positiva, sugestiva de *Histoplasma* spp. Presença de leveduras pequenas, redondas formando cacho ou fileiras. Coloração hematoxilina-eosina.

comicina, mantido sulfametoxazol - trimetoprim, até o resultado de culturas. Necessitou de traqueostomia e procedeu com novo choque séptico refratário de foco pulmonar, com ascensão de drogas vasoativas e difícil ventilação. Apresentou disfunção de múltiplos órgãos, progredindo com óbito após 21 dias de tratamento no hospital terciário.

## DISCUSSÃO

Caso clínico de um homem jovem, imunocompetente, sem fatores de risco para histoplasmose aguda evoluindo com óbito. Apesar do tratamento, as medidas realizadas não foram eficazes para combater a progressão da doença. A maioria dos artigos na literatura são relativos a pacientes imunocomprometidos ou sujeitos a fatores de exposição<sup>(2,4)</sup>, mas observa-se uma ascensão de estudos com pacientes imunocompetentes e sem fatores de risco, e estes limitam-se a uma pequena parcela da população que desenvolve manifestações pulmonares cuja doença pode causar risco de vida.<sup>(4,8)</sup>

No Brasil, as microepidemias desta micose sistêmica causada pelo *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*<sup>(1-3,5)</sup> concentram-se principalmente na região sudeste.<sup>(1,4,6)</sup> No entanto, os conhecimentos disponíveis sobre a doença são subestimados devido à falta de estudos epidemiológicos e notificação, e assim, as pesquisas sobre esta patologia advém de relatos ou séries de casos clínicos e revisões de literatura.

A manifestação das infecções por esse fungo depende das interações dinâmicas entre a imunidade e os fatores de virulência fúngica.<sup>(3,4,10)</sup> Apesar de estudos afirmarem que o quadro clínico da forma aguda normalmente é limitado, leve ou assintomático<sup>(1-3,6,7)</sup>, uma revisão sistêmica com 71 estudos, envolvendo cerca de 814 pacientes imunocompetentes que adquiriram Histoplasmose em viagens, indica que menos de 10% dos sujeitos se mostraram assintomáticos.<sup>(8)</sup> Da mesma forma, há estudos que mostram a associação entre o aumento da inoculação fúngica com a gravidade a infecção.<sup>(1,3,7,9)</sup>

Os sintomas apresentados pelo paciente como febre, dispneia e tosse são prevalentes, segundo a literatura.<sup>(1-3,6,9)</sup> A manifestação respiratória surge de uma a três semanas após a exposição maciça ao fungo.<sup>(3,7)</sup> Por serem sintomas inespecíficos, podem ser semelhantes a outras doenças respiratórias, incluindo o coronavírus. A tomografia e o radiografia de tórax apresentados concordam com os dados literários, evidenciando que o infiltrado micronodular é o padrão radiológico mais comum.<sup>(1,3,7)</sup> Artigos descrevem que eventos reumatológicos e dermatológicos, ocorrem em 5% dos casos como resposta inflamatória sistêmica a doença pulmonar e

que possuem caráter autolimitado e tratamento.<sup>(3)</sup> A descoberta do agente etiológico de forma precisa e rápida é essencial para evitar erros. No estudo de Unis et al., o tratamento para tuberculose em 22% dos pacientes desencadeou atrasos no diagnóstico correto da doença, complicações e efeitos adversos.<sup>(7)</sup>

No paciente do caso clínico, buscou-se a identificação do *H. capsulatum* em secreção e no lavado broncoalveolar, ambos sugestivos do fungo. O material foi enviado para cultura, no entanto, até o desfecho do caso clínico, não houve resultado da amostra, sendo descartado, posteriormente. O diagnóstico da Histoplasmose ainda é um desafio.<sup>(6)</sup> O padrão ouro para o reconhecimento da doença é o diagnóstico micológico formado por duas etapas, o exame direto e o cultivo. A literatura mostra que, devido ao tempo prolongado da incubação que leva de três a seis semanas, a análise pode demandar demora no resultado e retardo no início do tratamento.<sup>(3,9)</sup> Outros exames, como sorológicos, histopatológicos e imunológicos podem contribuir neste período, ainda que possuam limitações devido a acessibilidade do método e viabilidade.

No caso relatado, foi iniciado o tratamento com anfotericina e mantido antibioticoterapia devido a associação com quadro de pneumonia. No entanto, na maioria dos casos, a histoplasmose não necessita de tratamento, exceto em pacientes imunodeprimidos, indivíduos com exposição recente a um local contaminado, sintomas por períodos prolongados ou pacientes internados com forma moderada ou severa da doença. Em casos mais graves da doença, a anfotericina B é indicada, tendo como preferência a forma lipossomal que diminui a toxicidade renal e apresenta melhor eficiência.

Trata-se de um paciente imunocompetente com uma forma aguda grave de doença, de difícil diagnóstico, cuja etiologia foi descoberta após diversos exames e tratamentos, com tempo de evolução rápida. A exposi-

ção a múltiplos medicamentos e progressão da doença influenciaram na piora do quadro renal. O diagnóstico precoce da doença é essencial para o manejo correto desta patologia e prevenção de casos mais graves.

## REFERÊNCIAS

1. Aidé MA. Chapter 4 - Histoplasmosis. J Bras Pneumol. 2009; 35(11):1145-51.
2. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. Med Mycol. 2011;49:785-98.
3. Kauffman CA. Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):115-32.
4. Faiólla RC, Coelho MC, Santana Rde C, Martinez R. Histoplasmosis in immunocompetent individuals living in an endemic area in the Brazilian Southeast. Rev Soc Bras Med Trop. 2013;46(4):461-5.
5. Santos LA, Macedo De Oliveira A. Histoplasmose pulmonar: uma revisão. Rev Eletron Univ Vale Do Rio Verde [Internet]. 2019[citado 2020 Jun 21];17. Disponível em: HISTOPLASMOSE PULMONAR: UMA REVISÃO | Santos | Revista da Universidade Vale do Rio Verde (unincor.br)
6. de Macedo PM, Freitas AD, Bártholo TP, Bernardes-Engemann AR, Almeida M de A, Almeida-Silva F, et al. Acute pulmonary histoplasmosis following covid-19: Novel laboratorial methods aiding diagnosis. J Fungi(Basel) [Internet]. 2021[cited 2022 May 24];7(5):346. Available from: Acute Pulmonary Histoplasmosis Following COVID-19: Novel Laboratorial Methods Aiding Diagnosis - PMC (nih.gov)
7. Unis G, Roesch W, Severo LC. Histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul. J Bras Pneumol [Internet]. 2005[citado 2020 Nov 21];31(1). Disponível em: SciELO - Brasil - Histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul Histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul
8. Staffolani S, Buonfrate D, Angheben A, Gobbi F, Giorli G, Guerriero M, et al. Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of literature. BMC Infect Dis [Internet]. 2018[cited 2021 Jun 21];18(1):673. Available from: Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of literature - PMC (nih.gov)
9. Benedict K, Beer KD, Jackson BR. histoplasmosis-related healthcare use, diagnosis, and treatment in a commercially insured population, United States. Clin Infect Dis. 2020;70(6):1003-10.
10. Azar MM, Hage CA. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. Clin Chest Med. 2017;38(3):403-15.