



RELATO DE CASO

Histoplasmose Pulmonar – Forma Micronodular*Pulmonary Histoplasmosis – Micronodular Form*

Juliane Penalva Costa Serra¹, Thiago Meira Góes², Thais Dourado Matos de Souza², Jorge Humberto Ardila¹, Camila Melo Coelho Loureiro¹, Fernanda de Souza e Silva Dantas¹, Antonio Bruno Castro Magalhães Valverde¹, Maria Estela Pompeu do Amaral³, Jamocyrr Marinho¹

¹Serviço de Pneumologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia; ²Residente de Pneumologia do Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia. ³Patologista do Laboratório IMAGEPAT; Salvador, Bahia, Brazil

Paciente de 79 anos, masculino, com diagnóstico recente de mielofibrose, apresentou tosse persistente por uma semana. Durante investigação diagnóstica, tomografia computadorizada de tórax evidenciou micronódulos de distribuição randômica difusos em ambos os pulmões. Na suspeita de quadro infeccioso, o paciente foi submetido a broncoscopia, cuja biópsia confirmou processo granulomatoso crônico e, no entanto, as pesquisas de fungos e bacilo álcool-resistente foram negativas. O diagnóstico de histoplasmose pulmonar aguda foi firmado após positividade da banda M na sorologia para *Histoplasma capsulatum*. Iniciado tratamento com itraconazol, paciente evoluiu com completa resolução da doença e sintomas.

Palavras-chave: Histoplasmose; Sorologia; Tratamento.

A 79-years-old male recently diagnosed with myelofibrosis had a persistent cough for one week. During the diagnostic investigation, chest computed tomography showed diffuse randomly distributed micronodules in both lungs. The patient was submitted to a transbronchial biopsy that confirmed chronic granulomatous disease. The microorganisms' stains were negative. However, the presence of *Histoplasma capsulatum* antibodies against M antigen confirmed the diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis. The patient used itraconazole that treated the disease.

Keywords: Histoplasmosis; Sorology; Treatment.

Correspondence addresses:

Dr. Jamocyrr Marinho
jamocyrr@hotmail.com

Received: December 3, 2020

Revised: January 27, 2021

Accepted: February 20, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI 10.35753/rchsi.v5i1.197

Introdução

O *Histoplasma capsulatum* é um fungo dimórfico que se apresenta na forma micelial à temperatura ambiente e cresce como levedura à temperatura corporal nos mamíferos. Em áreas habitadas por morcegos e pássaros, os solos apresentam uma alta carga do fungo.¹ A maioria dos indivíduos com histoplasmose é assintomática. Porém, pacientes imunocomprometidos ou expostos a grande quantidade de inóculos, podem apresentar as formas de histoplasmose pulmonar sintomática, dentre elas, a pulmonar aguda, pulmonar crônica, disseminada, mediastinite fibrosante ou síndrome do desconforto respiratório agudo.^{1,2} Descrevemos um caso desafiador de

histoplasmose pulmonar aguda em paciente com mielofibrose.

Relato de Caso

Paciente 79 anos, masculino, hipertenso e diabético prévio, com diagnóstico recente de mielofibrose, apresentou tosse seca e persistente há uma semana. Negava dispneia, sibilância, febre ou sudorese noturna. Perdeu cerca de 5 kg de peso no período de investigação da doença de base até o momento. Ex-tabagista, com carga tabágica de 30 anos-maço, parou de fumar há 29 anos. Trabalhou em comércio de grãos, com exposição a fardos que foi cessada há mais de 20 anos. Tinha em casa um papagaio há mais de 30 anos e negava outros animais em domicílio. Ao exame físico, o paciente apresentava-se em bom estado geral, eupneico, afebril. Saturação periférica de oxigênio (SatO₂) de 95% em ar ambiente. Sem alterações ao exame físico segmentar. Exames laboratoriais evidenciaram anemia normocítica e normocrômica com Hemoglobina de 10,3g/dL e leucograma com leucócitos em 13.210 mm³, sem desvios à esquerda. Sorologias para HIV e hepatites B e C foram negativas. A tomografia computadorizada (TC) de tórax mostrou múltiplos micronódulos não calcificados esparsos pelos pulmões, com distribuição randômica, bilateral e difusa, alguns justafissurais e alguns centrolobulares (Figura 1), inexistentes em TC de tórax realizada há um mês, associado a nódulo pulmonar com densidade de partes moles de 1.6 cm, localizado no segmento lateral do lobo médio que permanecia estável nesse último exame.

Diante de um paciente portador de mielofibrose cursando com quadro agudo de tosse e padrão miliar à TC de tórax, abriu-se o leque de hipóteses diagnósticas, sobretudo: tuberculose miliar e micronodular, infecção fúngica (histoplasmose, paracoccidiodomicose e criptococose), sarcoidose ou até carcinoma metastático. Dessa forma, para esclarecimento do quadro, o paciente foi submetido a broncoscopia com lavado

broncoalveolar (LBA) e biópsia transbrônquica (BTB). O teste rápido molecular (TRM) para tuberculose, a baciloscopia e o micológico direto foram negativos no LBA. A análise pela anatomia patológica evidenciou áreas de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, com formação de granulomas, sem necrose. Pesquisa de fungos pelos PAS e Grocott da amostra tecidual, bem como a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistente (BAAR) pelo Fite Faraco foram negativas (Figura 2).

Uma vez que a etiologia infecciosa é a principal causa de processo granulomatoso pulmonar, essa hipótese não foi completamente afastada a despeito da negatividade das pesquisas de fungos e BAAR nesse caso. Complementando a investigação, IGRA, sorologia para paracoccidiodomicose e antigenemia para criptococose também resultaram negativas.

A sorologia para histoplasmose, por sua vez, apresentou positividade na banda M firmando-se o diagnóstico de histoplasmose pulmonar aguda. O tratamento com itraconazol foi prontamente iniciado e o paciente evoluiu com resolução completa da tosse, melhora da SatO₂, além de ganho de peso. A tomografia de tórax realizada para controle, após 2 meses de tratamento, mostrou resolução dos micronódulos e redução das dimensões do nódulo com densidade de partes moles localizado no LM (Figura 3).

Discussão

Estudos soro epidemiológicos têm indicado que um alto percentual da população já foi exposto ao *H. capsulatum*, o que torna o Brasil uma região endêmica e com números crescentes de hospitalizações por histoplasmose.^{3,4} O principal fator de risco para desenvolver a infecção é a imunossupressão com o a vista em pacientes portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou em uso de imunossupressores, particularmente, os inibidores do TNF-alfa.^{5,6} Neste paciente de 79 anos, com diagnóstico recente de mielofibrose,

Figura 1. Imagens de TC de tórax: cortes de campos superiores (A) e campos médios (B) com múltiplos micronódulos não calcificados esparsos pelos pulmões de distribuição randômica.

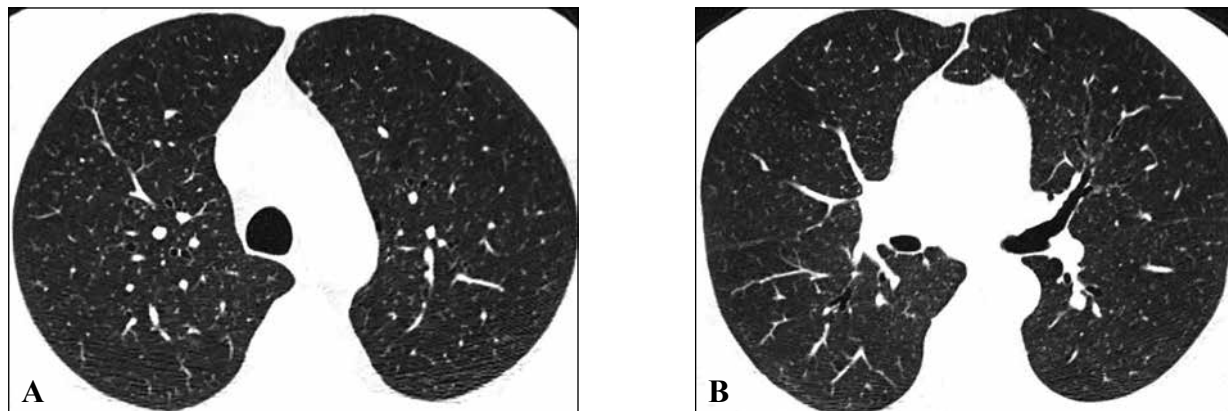
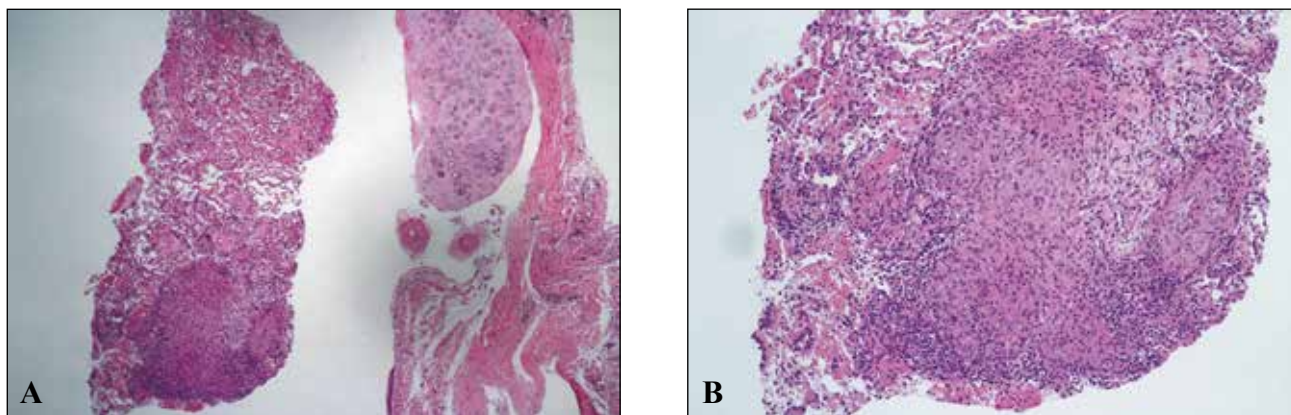


Figura 2. Histopatologia: (A) Inflamação crônica granulomatosa em pulmão; (B) Células epitelioides formando granuloma.



provavelmente a patologia de base favoreceu o desenvolvimento da histoplasmose.

A radiografia de tórax é normal na maioria dos pacientes. No entanto, pode apresentar infiltrados pulmonares, consolidações lobar ou segmentar, derrame pleural e linfonodomegalias. Em pacientes imunocomprometidos e após exposição intensa ao fungo, a radiografia de tórax pode se apresentar com padrão micronodular miliar (Figura 4).

O diagnóstico padrão ouro é a identificação de levedura na histopatologia ou citopatologia, principalmente na fase aguda, além do crescimento de fungos em cultura. Entretanto, outros métodos diagnósticos podem ser utilizados, como o imunoenensaio enzimático que detecta bandas de precipitação M e H do *H.*

capsulatum em gel de ágar. A banda M é a mais comumente encontrada e deve ser interpretada à luz dos sintomas e sinais clínicos. Sua detecção pode ser vista em até 75% dos pacientes com histoplasmose aguda e em quase todos com histoplasmose crônica.⁷

Na Tabela 1 descrevemos apresenta as diferentes sensibilidades dos métodos diagnósticos, na dependência da apresentação clínica. No Gráfico 1, demonstramos a visão geral da sorologia e testes de antígeno e anticorpos na histoplasmose pulmonar aguda ao longo do tempo. Os testes moleculares, por sua vez, embora tenham se tornado o padrão ouro para o diagnóstico de muitos patógenos, ainda não é uma realidade para o diagnóstico da histoplasmose.⁸

Figura 3. Cortes de TC de tórax mostram imagens antes do tratamento (A e C) e imagens após (B e D) o tratamento da histoplasmose pulmonar difusa aguda, notando-se a melhora acentuada dos micronódulos de distribuição randômica.

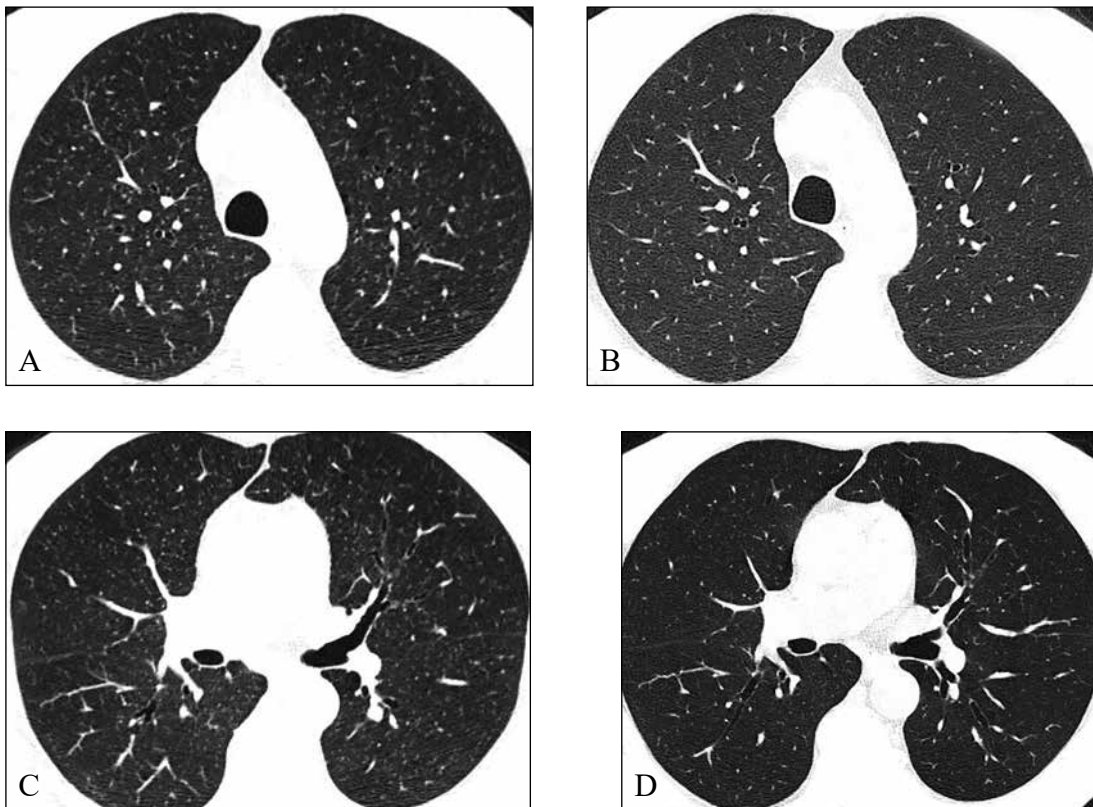
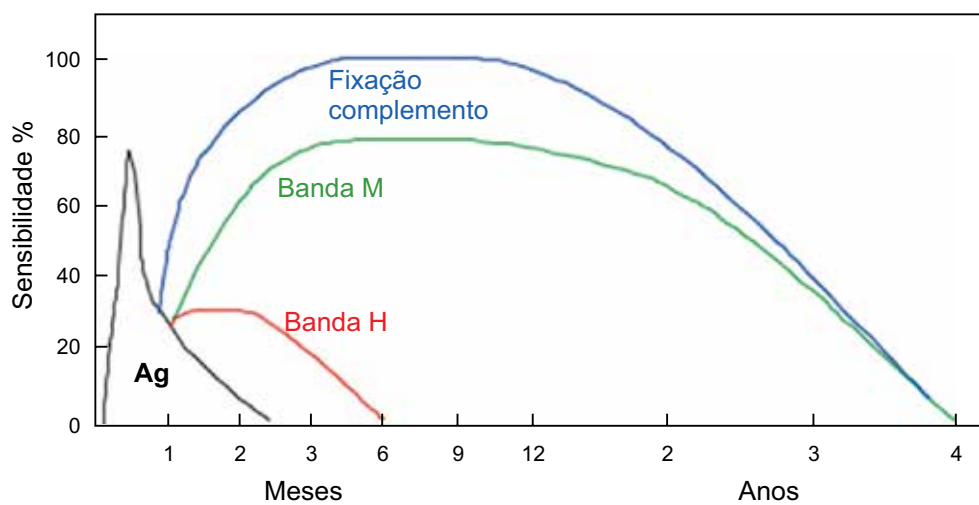


Figura 4. Radiografia de tórax com numerosos micronódulos bilaterais.



Tabela 1. Sensibilidade de métodos diagnósticos em diferentes síndromes de histoplasmose.²

Método	Disseminada	Pulmonar aguda	Pulmonar subaguda	Pulmonar crônica	Mediastinal
Antígeno	92% (158)	83% (29)	30% (46))	88% (9)	5% (41)
Anticorpo	75% (80)	64% (28)	95% (41)	83% (6)	54% (57)
Patologia	76% (76)	20% (10)	42% (19)	75% (4)	44% (71)
Cultura	74% (132)	42% (19)	54% (26)	67% (6)	5% (36)

Gráfico 1. Sensibilidade, tempo de aparecimento e persistência de antígenos e anticorpos do *H. capsulatum*.

(Ag) Antígeno

Fonte: Adaptado do UpToDate, janeiro de 2021

O tempo de tratamento da histoplasmose pulmonar e a droga de escolha vão depender da apresentação clínica. Pacientes com a forma pulmonar aguda moderadamente severa da histoplasmose são tratados com anfotericina B e metilprednisolona; já aqueles com a forma leve a moderada podem ser tratados com itraconazol via oral.^{9,10}

Em um paciente com condição de base imunossupressora como o nosso que se apresentou com sintomas agudos, o diagnóstico e tratamento devem ser precisos. O espectro de doenças que podem se apresentar com padrão radiológico miliar é amplo e a investigação

diagnóstica deve ser abranger causas infecciosas. Neste caso específico, apesar das colorações específicas do material da BTB e do LBA terem sido negativas, foi possível firmar o diagnóstico de histoplasmose pulmonar a partir da correlação entre quadro clínico, padrão radiológico, achados na anatomia patológica e detecção da banda M do *H. capsulatum* no sangue na sorologia do paciente.

Referências

1. Ariffin A, Jagpal SK, Johannes J, Nagella N. Infections. Le T, Khosa S, Pasnick S, Wang T, eds. ATS Review for the Pulmonary Boards. 1st ed. New York, NY: American Thoracic Society; 2015. 469-72.

2. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020; 41(1): 13. Epub 2020 Jan 30.
3. Damasceno LS, Ramos AN Jr, Alencar CH, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. *Mycoses* 2014;57(07):406–413.
4. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* 2011; 49(08): 785–798.
5. Benedict K, Derado G, Mody RK. Histoplasmosis-associated hospitalizations in the United States, 2001–2012. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3(01): ofv219.
6. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, Helper D, Kleiman MB, Wheat LJ. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):85.
7. Richer SM, Smedema ML, Durkin MM, et al. Improved diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by combining antigen and antibody detection. *Clin Infect Dis* 2016; 62(07):896–902.
8. Stempak LM, Vogel SA, Richter SS, Wyllie R, Procop GW. Routine broad-range fungal polymerase chain reaction with DNA sequencing in patients with suspected mycoses does not add value and is not cost-effective. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(05): 634–638.
9. Hospenthal DR, Becker SJ. Update on Therapy for Histoplasmosis. *Infect Med.* April 13, 2009. 26:121-124.
10. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: *Clin Infect Dis.* 2007; 45(7): 807.