

Histoplasmose disseminada e Aids com manifestações atípicas: relato de caso

Disseminated histoplasmosis and AIDS with atypical manifestations: case report

Danielle Marie Cardoso¹. Roberta Dos Santos Silva Luiz¹.

¹ Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Objetivos: relatar caso de histoplasmose disseminada em paciente com Aids com manifestações atípicas. **Metodologia:** Relato de caso atendido no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e revisão de literatura. **Resultados:** Paciente de 52 anos, HIV positivo detectado durante investigação de diarreia crônica, evoluiu com histoplasmose disseminada diagnosticada por biópsia de lesão de pele. Apresentava, concomitantemente, comprometimento de tendão de quirodáctilo esquerdo e de testículo, que melhoraram com tratamento antifúngico. Paciente segue em acompanhamento no ambulatório de infectologia do mesmo hospital. **Conclusões:** A histoplasmose é um diagnóstico que sempre deve ser investigado em pacientes com Aids e febre a esclarecer.

Palavras-chave: Artrite. Histoplasmose. Orquite. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

ABSTRACT

Objectives: to report a case of disseminated histoplasmosis in a patient with AIDS with atypical manifestations. **Methodology:** Case report attended at the Walter Cantídio University Hospital (HUWC) and literature review. **Results:** The 52-year-old patient, HIV positive detected during the investigation of chronic diarrhea, developed disseminated histoplasmosis diagnosed by biopsy of a skin lesion. He had concomitant involvement of the left finger tendon and testicle, which improved with antifungal treatment. The patient is being followed up at the infectious disease outpatient clinic of the same hospital. **Conclusion:** Histoplasmosis is a diagnosis that should always be considered in AIDS patients with fever.

Keywords: Arthritis. Histoplasmosis. Orchitis. Acquired Immunodeficiency Syndrome.

Autor correspondente: Danielle Marie Cardoso, Rua Dom Sebastião Leme, 655, Fátima, Fortaleza, Ceará. CEP: 60050-160. E-mail: danimariiec@yahoo.com.br

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 06 Jun 2022; Revisado em: 16 Out 2022; Aceito em: 26 Jun 2023.

INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma doença fúngica, endêmica na América Central e América do Sul.^{1,2,3} No Brasil, foi descrita em todas as regiões e o estado do Rio de Janeiro foi responsável pelo maior número de microepidemias.⁴ Qualquer órgão pode ser acometido pela doença, mas, geralmente, as manifestações estão mais presentes em locais com alta concentração de macrófagos, principalmente em imunossuprimidos.¹ Em algumas ocasiões, pode ocorrer em órgãos isolados, sem comprometimento pulmonar. No Ceará, 97% dos pacientes com HIV e febre a esclarecer tiveram, ao final da investigação, o diagnóstico de histoplasmose.² A média anual de diagnóstico de histoplasmose em pacientes portadores de HIV no Ceará é de 42,2 pacientes, principalmente de homens entre a quarta e quinta décadas de vida.⁴

Os dados analisados foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do HUWC, seguindo a resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, sendo aprovados conforme parecer 57038321.5.0000.5045.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 52 anos, natural e procedente de Fortaleza/CE, casado, alfabetizado e garçom, compareceu à 1ª consulta no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), em maio de 2018, com diagnóstico de infecção por HIV detectada durante investigação de diarreia crônica no serviço de gastroenterologia. Relatava artralgia em membros inferiores e lesão cutânea circular, eritematosa, não pruriginosa e descamativa em braço esquerdo, que foi tratada com cetoconazol creme. Já havia melhorado da diarreia, após curso de corticoide.

Em retorno de junho de 2018, relatou que, aproximadamente cinco dias após início da Terapia Anti-retroviral (TARV) com tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG), evoluiu com febre não-aferida, diária com calafrios; dores em mais articulações, associada a edema de membros inferiores; além de aumento e progressão da lesão de pele.

Foi encaminhado para internação hospitalar e na admissão, paciente encontrava-se em bom estado geral, orientado, hipocorado (+/4), com dor, edema e calor em punhos, em 2º e 3º quirodáctilos direitos, tornozelos e metatarsofalangeanas. Foram encontradas duas placas eritematosas localizadas em braço esquerdo, que mediam cerca de 10 cm de diâmetro, e ombro direito com, aproximadamente, 5 cm de diâmetro, com descamação e pápulas satélites; e uma placa com pápulas coalescentes em tórax anterior à esquerda. Não havia vesículas em nenhuma das lesões. Na maior lesão, notava-se áreas de escoriação com crostas melicéricas. No dorso, foram encontradas pápulas eritematosas difusas pelo tronco, principalmente à direita. Também foram visualizados edema e eritema discreto de bolsa escrotal à direita, doloroso ao toque, sem outras alterações no exame físico.

Raio-x tórax era normal, no entanto, ultra-som (US) da bolsa escrotal mostrava testículo e epidídimo direitos de dimensões

aumentadas e ecotextura difusamente heterogênea, contendo múltiplos focos hipoeoicos, com fluxo discretamente aumentado ao Doppler; US da mão direita revelava acentuado edema do tecido celular subcutâneo em torno do 2º e 3º quirodáctilos, além de distensão líquida da bainha do tendão flexor do 2º e tendão extensor do 3º quirodáctilos. O US do tornozelo esquerdo indicava derrame articular tibiotalar e talonavicular, rotura do tipo “split” do tendão fibular curto, tenossinovite dos tendões flexores e extensores do tornozelo. A sorologia para histoplasmose IgG e IgM era negativa.

Durante a permanência no hospital, paciente fez uso de aciclovir por 10 dias, ceftriaxona por 7 dias e oxacilina por 10 dias. Devido à falta de resposta do aciclovir, foi solicitada biópsia das lesões de pele e dos tendões das articulações acometidas. Antes do resultado do histopatológico, fez fluconazol por 3 dias, também sem melhora das lesões. O resultado das biópsias de pele revelou presença de processo inflamatório granulomatoso com estruturas leveduriformes compatíveis com *Histoplasma*. A biópsia dos tendões não mostrou crescimento para fungo.

Diante dos resultados, foi iniciada a anfotericina B desoxicolato, em julho/2018. Cerca de alguns dias após início de tratamento, apresentou melhora das lesões de pele, da artrite e do edema testicular. Realizado novo US Doppler da bolsa testicular 30 dias após o primeiro, quando se notou redução volumétrica do testículo e epidídimo direito, entretanto, mantendo as alterações ecotexturais, havia leve hidrocele bilateralmente e o Doppler exibiu fluxo aumentado. Em nenhum momento, antes ou durante internação, o paciente apresentou sintomas respiratórios.

Paciente recebeu alta hospitalar após completar 20 dias de Anfotericina B e foi orientado a fazer uma dose semanal de anfotericina B desoxicolato devido à falta de itraconazol nas unidades dispensadoras do SUS. Apesar da forte suspeita de histoplasmose testicular, a hipótese de neoplasia não pode ser completamente descartada e foi orientado acompanhamento ambulatorial com o serviço de urologia.

DISCUSSÃO

A histoplasmose é uma doença fúngica granulomatosa causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*.² A real ocorrência da doença é subestimada e, portanto, desconhecida.⁵ A transmissão da doença se dá, principalmente, pela inalação de conídeos, que são aerossolizados durante atividades que envolvam contato com fezes de aves ou morcegos, como trabalho na agricultura, de extração, e ocupação na construção civil.^{6,7,8} Há alguns relatos, na literatura, de transmissão da doença em transplante de órgãos sólidos, mas são de ocorrência rara.³ O tempo de latência entre a aquisição do fungo e a apresentação dos sintomas é bastante amplo, podendo variar de 1 a 10 anos.⁹ O quadro clínico e a gravidade dos sintomas variam de acordo com a carga fúngica inalada, e o status imunológico do paciente.^{1,7}

Em áreas endêmicas, a maioria dos casos é assintomática. Pacientes imunocompetentes, quando sintomáticos, geralmente desenvolvem uma forma pulmonar leve e autolimitada, podendo ser confundida com uma gripe – forma pulmonar aguda. A forma pulmonar crônica acomete mais os imunocompetentes com doença estrutural no pulmão, já naqueles com imunossupressão do tipo celular (principalmente em pacientes com HIV), a doença é disseminada e de evolução grave,^{3,10} pode não haver a formação de granulomas e é potencialmente fatal, se não tratada adequadamente. A forma oportunista sem comprometimento pulmonar é pouco frequente.¹¹

A histoplasmose disseminada é uma doença definidora de Aids.^{3,8} O fungo tem tropismo pelo macrófago e pode causar sintomas em órgãos ricos nesse tipo de célula.^{3,12} Os sintomas são inespecíficos, caracterizados por febre, astenia, anorexia, linfadenopatia generalizada e lesões de pele, que podem ser localizadas e distribuídas por todo o corpo.⁶ Pode haver pancitopenia por comprometimento de medula óssea. Metade dos pacientes apresenta sintomas pulmonares que consistem em tosse, dispneia, hemoptise e dor no peito. Aumento da glândula adrenal ocorre em metade dos pacientes com doença disseminada e, na maioria dos casos, sem comprometimento da função glandular.³ O envolvimento gastrointestinal é representado por diarreia e dor abdominal. A associação com tuberculose pode ocorrer, principalmente, em paciente com HIV residente em países da América do Sul,^{3,8} com cerca de 10-15% dos casos de histoplasmose afetados concomitantemente pela tuberculose.^{13,14}

Doença mais grave e maior mortalidade são vistas nas situações como: idade avançada, hipoxemia, insuficiência renal aguda, choque, coagulação intravascular disseminada (CIVD), aumento do LDH, hipoalbuminemia, trombocitopenia, fungemia e anemia.^{3,10}

O padrão-ouro para o diagnóstico se dá pelo isolamento do fungo em cultivo de amostras de fluidos ou tecidos.^{7,10} De acordo com o *European Organization for Research and treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC)*, além do cultivo, o diagnóstico pode ainda ser feito por evidência micológica e/ou histopatológica de *Histoplasma*,¹¹ como foi o relato do presente caso. A sorologia não ajuda no diagnóstico em doentes com imunossupressão, pela baixa sensibilidade do exame.^{3,6} O teste mais sensível e mais rápido para o diagnóstico de histoplasmose disseminada é feito pela detecção de antígeno de *Histoplasma* através de Elisa ou fluxo lateral, no entanto ainda indisponível em muitos países pouco desenvolvidos.^{11,12,14,15}

A indicação de tratamento e a droga de escolha vão depender da competência imunológica do paciente, forma clínica de histoplasmose, dos fatores de risco e da gravidade dos sintomas. Em pacientes com HIV mais graves, que requerem internação hospitalar, está indicada uma fase de indução por 2 semanas com Anfotericina B lipossomal, seguida por uma manutenção com Itraconazol, por 12 meses, podendo ser

reduzida conforme a resposta clínica e virológica após terapia antirretroviral (TARV).¹⁵ Nos casos menos graves e para tratamento ambulatorial, a droga de escolha é o Itraconazol.⁷ A resposta ao tratamento com antifúngico geralmente é boa, em torno de 85 a 98%.^{15,16} Pacientes assintomáticos e imunocompetentes com a forma aguda da doença, geralmente são tratados de forma conservadora.¹⁰

Foi relatado aqui um caso de um paciente HIV+, com síndrome de reconstituição imune precoce pelo uso de dolutegravir, que evoluiu com leões de pele, tendões e testículos, porém sem acometimento pulmonar. Nos doentes com Aids e histoplasmose disseminada sem comprometimento do sistema nervoso central, a terapia antirretroviral (TARV) não deve ser postergada. A síndrome de reconstituição imune, nesses pacientes, é rara, sendo que acomete cerca de 0,74 paciente/1000 ao ano e é caracterizada pela piora dos sintomas iniciais como febre, anorexia, perda de peso, dor abdominal e diarreia. Nesses casos, a terapia inicial é mantida e o controle dos sintomas é feito com corticoide.¹⁵

O comprometimento articular da histoplasmose, ao exemplo do caso relatado, é sob a forma de artrite/artralgia aditiva de mãos, que, geralmente, são acompanhadas de lesões de pele.^{17,18,19} É consenso, entre os cirurgiões, que o debridamento das lesões, com pesquisa e cultura de material de biópsia deve sempre ser realizado quando se encontra tenossinovite leve a moderada, em pacientes imunocomprometidos.^{4,18} O paciente aqui descrito apresentava critérios de doença disseminada, como perda de peso, febre, hiporexia – mesmo na ausência de sintomas pulmonares.¹⁶ No caso de comprometimento do trato geniturinário, o acometimento do testículo, geralmente, é unilateral e raramente causa sintomas,^{11,20} exatamente como ocorreu com o caso relatado. A regressão da lesão testicular com o tratamento, aliada à imunossupressão, torna provável a doença fúngica invasiva na região genital deste doente.²⁰

O paciente, em questão, não realizou a terapêutica mais adequada, devido ao desabastecimento da medicação de manutenção no sistema público de saúde. A recuperação da imunidade celular, com o início da TARV de alta potência, promove aumento da atividade inflamatória, causando sintomas de doenças latentes no indivíduo com HIV.^{9,21} A cronologia compatível e a melhora clínica sem modificação do esquema terapêutico, corrobora a hipótese de que o quadro clínico foi, em parte, decorrente de resposta de reconstituição imune.

A profilaxia primária com itraconazol pode ser recomendada para pacientes com HIV com contagem de CD4 < 150 células/mm³ em áreas endêmicas com alta incidência da doença.^{7,15}

Durante a investigação do caso, as principais dificuldades encontradas no momento do diagnóstico foram a apresentação em local não usual, a ausência de comprometimento pulmonar, a ausência do melhor exame (detecção de antígeno) para diagnóstico da forma disseminada de histoplasmose e a falta de antifúngico oral recomendado para a fase de consolidação.

CONCLUSÃO

Diante da gravidade de histoplasmose e da grande incidência em nosso meio, principalmente em pacientes com HIV, esse é um diagnóstico que sempre deve ser aventado nesse grupo de pacientes, principalmente quando se apresentam com

febre a esclarecer. Pacientes com artrite e HIV devem ter a histoplasmose pesquisada. A enorme variedade de sintomas, a indisponibilidade de alguns testes com melhor rendimento em nosso sistema de saúde, e a possibilidade de acometimento de qualquer órgão do corpo tornam o diagnóstico de histoplasmose um desafio médico.

REFERÊNCIAS

1. Botero-García CA, Faccini-Martínez AA, Uribe E, Calixto OJ, Pérez-Díaz CE, Osejo-Diago PP, et al. Epididymo-orchitis caused by *Histoplasma capsulatum* in a Colombian patient. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(6):868-70.
2. Gta J, Akaa PD, Banwat EB, Dauda MA. A review of literature on unusual clinical presentations and potential challenges in diagnosis of histoplasmosis. *J Clin Med Res*. 2010;2(10):159-66.
3. Martin-Iguacel R, Kurtzhals J, Jouvion G, Nielsen SD, Llibre JM. Progressive disseminated histoplasmosis in the HIV population in Europe in the HAART era. Case report and literature review. *Infection*. 2014;42(4):611-20.
4. Guedes GM. Histoplasmose disseminada em pacientes com Aids no estado do Ceará: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e análise in vitro da sensibilidade antifúngica e do biofilme de *Histoplasma capsulatum* [Tese]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2018. 113 p.
5. Perio MA, Benedict K, Williams SL, Niemeier-Walsh C, Green BJ, Coffey C, et al. Occupational Histoplasmosis: Epidemiology and Prevention Measures. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(7):510.
6. Aidé MA. Histoplasmose. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):1145-51.
7. Ferreira B, Araújo JA Filho, Pereira NM, Godoy LM, Lamounier BB, Nunes ED, et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS patients: an urban disease. Experience in a metropolis in the middle east of Brasil. *Infez Med*. 2017;25(3):258-62.
8. De Lavaissière M, Manceron V, Bourée P, Garçon L, Bisaro F, Delfraissy JF, et al. Reconstitution inflammatory syndrome related to histoplasmosis, with a hemophagocytic syndrome in HIV infection. *J Infect*. 2009;58(3):245-7.
9. Vasudevan B, Ashish B, Amitabh S, A P M. Primary Cutaneous Histoplasmosis in a HIV-Positive Individual. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(2):112-5.
10. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. *Histoplasma Capsulatum*: Mechanisms for Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;422:157-91.
11. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-76.
12. Almeida MA, Silva FA, Guimarães AJ, Paes RA, Zancopé-Oliveira RM. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *Int J Infect Dis*. 2019;86:147-56.
13. Falci DR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TC, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and *Histoplasma Urine Antigen Detection*. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(4):ofz073.
14. 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):13-30.
15. Armstrong-James D, Meintjes G, Brown GD. A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS. *Trends Microbiol*. 2014;22(3):120-7.
16. Pan American Health Organization and World Health Organization. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV [Internet]. Washington, D.C.; 2020 [acessado em 22 fev. 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006430>
17. Chang P, Rodas C. Skin lesions in histoplasmosis. *Clin Dermatol*. 2012;30(6):592-8.
18. Cucurull E, Sarwar H, Williams CS 4th, Espinoza LR. Localized tenosynovitis caused by *Histoplasma capsulatum*: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2005;53(1):129-32.
19. O'Shaughnessy MA, Tande AJ, Vasoo S, Enzler MJ, Berbari EF, Shin AY. A Rare Diagnosis: Recognizing and Managing Fungal Tenosynovitis of the Hand and Upper Extremity. *J Hand Surg Am*. 2017;42(2):e77-89.
20. Tichindelean C, East JW, Sarria JC. Disseminated histoplasmosis presenting as granulomatous epididymo-orchitis. *Am J Med Sci*. 2009;338(3):238-40.
21. Breton G, Adle-Biasette H, Therby A, Ramanoelina J, Choudat L, Bissuel F, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. *AIDS*. 2006;20(1):119-21.

Como citar:

Cardoso DM, Luiz RS. Histoplasmose disseminada e Aids com manifestações atípicas: relato de caso. *Rev Med UFC*. 2024;64(1):e80747.