

Histoplasmosse disseminada no paciente com síndrome da imunodeficiência humana adquirida**Disseminated histoplasmosis in patients with human immunodeficiency syndrome acquired**

Recebimento dos originais: 24/02/2019

Aceitação para publicação: 22/03/2019

Maria Thaiane Gomes da Silva

Médica Residente de Dermatologia pelo Hospital Otávio de Freitas
Instituição: Hospital Otávio de Freitas
Endereço: Rua Aprígio Guimarães, S/N-Tejipió, Recife – PE, Brasil
E-mail: mariathaiane.med@gmail.com

Fernanda Ferreira de Santana

Médica Residente de Infectologia pelo Hospital Universitário Oswaldo Cruz Instituição:
Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco
Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310. Santo Amaro, Recife - PE, Brasil.
E-mail: fernandafdsinfecto@gmail.com

Luciano Wagner de Melo Santiago Arraes

Preceptor do Programa de Residência Médica em Infectologia do Hospital Universitário
Oswaldo Cruz
Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro, Recife – PE, Brasil
E-mail: lucwagner@yahoo.com

Luciana Cardoso Martins Arraes

Mestre em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco; Preceptora do
Programa de Residência Médica em Infectologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz
Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro, Recife – PE, Brasil
E-mail: lu_upe@hotmail.com

Milena Maria de Moraes e Silva

Médica Residente de Infectologia pelo Hospital Universitário Oswaldo Cruz Instituição:
Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco
Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310. Santo Amaro, Recife - PE, Brasil
E-mail: milena_luk@hotmail.com

RESUMO

Os pacientes com síndrome da imunodeficiência humana adquirida (aids) estão susceptíveis a infecções por vários microrganismos, incluindo os fungos. Dentre esses fungos destacamos o *Histoplasma capsulatum*, frequente em pacientes com deficiência na imunidade celular. Nesse trabalho os autores descrevem o caso de um jovem, procedente do interior de Pernambuco, com diagnóstico de infecção pelo HIV há 4 meses, em uso de terapia antirretroviral. O paciente vinha em uso de corticoide e sulfametoxazol/trimetoprim após episódio recente de pneumocistose e procurou o Hospital com quadro de lesões cutâneas pápulo-eritematosas, não pruriginosas, que iniciaram em face e progrediram para tronco e membros superiores, além de

ulcerações em palato, anemia e esplenomegalia. O tratamento foi iniciado de forma empírica com anfotericina B desoxicolato pela suspeita de histoplasmose disseminada. Para a comprovação diagnóstica, foi submetido a biópsia de lesão de pele que evidenciou o *Histoplasma*. O paciente evoluiu com rápida melhora clínica após introdução do antifúngico, completando 20mg/kg de dose cumulativa de anfotericina B. Como a morfologia das lesões cutâneas desenvolvidas na histoplasmose é bastante semelhante a de outras doenças infecciosas e não infecciosas, o diagnóstico clínico pode ser difícil, sendo necessário a realização de biópsia cutânea.

Palavras chave: Histoplasmose, imunossupressão, anfotericina.

ABSTRACT

Patients with acquired human immunodeficiency syndrome (AIDS) are susceptible to infections by various microorganisms, including fungi. Among these fungi we highlight *Histoplasma capsulatum*, common in patients with deficiency in cellular immunity. In this study, the authors describe the case of a young man from Pernambuco, who had been diagnosed with HIV for 4 months, using antiretroviral therapy. The patient was receiving corticoid and sulfamethoxazole / trimethoprim after a recent episode of pneumocystosis. He visited the hospital with papular erythematous, non-pruritic skin lesions that began in the face and progressed to the trunk and upper limbs, in addition to palatal ulcerations, anemia and splenomegaly. Treatment was initiated empirically with amphotericin B deoxycholate on suspicion of disseminated histoplasmosis. For the diagnostic confirmation, he underwent biopsy of skin lesion that evidenced *Histoplasma*. The patient evolved with rapid clinical improvement after the introduction of antifungal, completing 20mg / kg of cumulative dose of amphotericin B. As the morphology of cutaneous lesions developed in histoplasmosis quite similar to that of other infectious and non-infectious diseases, clinical diagnosis can be difficult, and a skin biopsy is necessary.

Key words: Histoplasmosis, immunosuppression, amphotericin.

1 INTRODUÇÃO

A histoplasmose, doença do sistema retículoendotelial, foi descrita pela primeira vez em 1905 pelo patologista Samuel Taylor Darling que achava que a doença era causada por um protozoário encapsulado. Apenas em 1913, em Hamburgo, o brasileiro Henrique da Rocha Lima concluiu que o agente etiológico tratava-se de um fungo. Kasuga et al. Identificou seis espécies diferentes do fungo com base em sequência de DNA.

Os pacientes com síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS) estão susceptíveis a infecção por vários microrganismos, incluindo os fungos. Dentre esses fungos destacamos o *Histoplasma capsulatum*, que em pacientes com deficiência da imunidade celular causam doença de caráter oportunista, mas que também pode acometer pacientes imunocompetentes atuando como patógeno primário. O fungo é encontrado no solo contaminado por fezes de morcegos e aves que aceleram a esporulação e aumentam o

crescimento do microrganismo. A infecção é adquirida por inalação de fragmentos da forma micelial e pode ocorrer durante atividades da vida diária em áreas endêmicas, atividades ocupacionais ou recreacionais em cavernas e edifícios antigos que abrigam pássaros e morcegos.

Em mais de 90% dos casos se manifesta como uma doença pulmonar aguda auto limitada cujos sintomas incluem febre, mal-estar, cefaleia, tosse e dor torácica. Cinco por cento dos casos podem apresentar, ainda, manifestações dermatológicas e reumatológicas como eritema nodoso, artrite e artralgia. Na forma disseminada progressiva, o microrganismo obtém acesso à circulação através dos vasos linfáticos e dissemina-se pelo restante do corpo, podendo acometer tegumento, linfonodos, fígado, baço, rins, glândulas suprarrenais e olhos, com uveíte ou pan-oftalmite. No indivíduo imunocompetente pode ser controlada pela imunidade celular, mas nos imunossuprimidos pode apresentar um amplo espectro clínico. A forma fulminante é acompanhada de febre, mal-estar, hepatoesplenomegalia e pancitopenia.

Diferenças genéticas no microrganismo parece ser responsável por uma maior manifestação cutânea deste fungo no Brasil, em relação a outros países como os Estados Unidos.

2 RELATO DE CASO

Paciente masculino, 33 anos, natural e procedente de Amaraji, interior de Pernambuco, nordeste do Brasil, caminhoneiro, morador de área urbana, não possui animais de estimação. Foi diagnosticado com infecção pelo HIV em janeiro de 2018 após quadro de monilíase esofágica e na ocasião foi iniciada a terapia antirretroviral com lamivudina, tenofovir e dolutegravir. Após 3 meses apresentou provável quadro de síndrome de reconstituição imune, desenvolvendo Pneumonia por *Pneumocystisjirovecii*, pancreatite aguda e injúria renal aguda, sendo necessária mudança na TARV de tenofovir para abacavir. O tratamento da pneumocistose foi feito com sulfametoxazol/trimetoprim e corticóide, recebendo alta estável. Após 2 semanas, surgiram lesões cutâneas pápulo-eritematosas, não pruriginosas em face, pescoço, parte superior do tronco e membros superiores (Figuras 1 e 2), de progressão crânio-caudal, associadas a febre diária, astenia, odinofagia e anemia. O CD4 era de 41 células/mm³ e a carga viral já estava indetectável. Para investigação, foi internado no Departamento de Doenças infecciosas e parasitárias do Hospital Universitário Oswaldo Cruz em Recife.

Ao exame físico da admissão apresentava além das lesões cutâneas, várias úlceras em orofaringe (Figura 3), esplenomegalia (com baço palpável a 5 cm do rebordo costal esquerdo) e

estado geral regular. A principal hipótese levantada foi citomegalovirose e oGanciclovir parenteral foi iniciado empiricamente, não excluindo Histoplasmose disseminada e outras micoses profundas. Os seguintes exames foram solicitados: PCR para CMV, pesquisa de *Histoplasma* no sangue periférico que foi negativa, VDRL(negativo), Sorologias para hepatites(não reagentes), hemoculturas(negativas), endoscopia digestiva alta que evidenciou gastrite erosiva, tomografia computadorizada (TAC) de crânio e abdome que vieram dentro dos padrões da normalidade eTAC de tórax que evidenciou infiltrado em vidro fosco e micronódulos esparsos pelo parênquima pulmonar. Como não houve a melhora esperada com o uso do ganciclovir e o paciente mantinha febre, após quatro dias, foi realizada a biópsia de uma lesão de pele e iniciada empiricamente a anfotericina B desoxicolato pela forte suspeita de histoplasmose disseminada. Quando obteve-se o resultado do PCR para citomegalovírus mostrando zero cópias, o ganciclovir foi suspenso no nono dia de uso, mantendo-se o antifúngico e o paciente ficou afebril após 3 dias de uso do mesmo. Durante a evolução da doença apresentou intensificação da anemia, sendo necessária transfusão de dois concentrados de hemácias.O histopatológico da lesão evidenciou o *Histoplasma capsulatum*(Figura 4), fechando o diagnóstico de histoplasmose disseminada. O paciente evoluiu bem, com regressão total das lesões de pele e de orofaringe e normalização do tamanho do baço. Completou dose cumulativa de 1250mg de anfotericina B desoxicolato e o tempo de internamento foi de 33 dias. Para o tratamento de manutenção o paciente foi orientado a comparecer ao leito dia do Hospital em que ficou internadopara fazer a infusão de anfotericinaduas vezes por semana por dois meses e após esse período iniciar uso de itraconazol 400mg/dia, com programação para suspensão da medicação após um ano ecoma contagem de linfócitos CD4maior que 200células/mm³.



Figuras 1: lesões acneiformes e papulares em tórax, ombro e face na histoplasmose disseminada

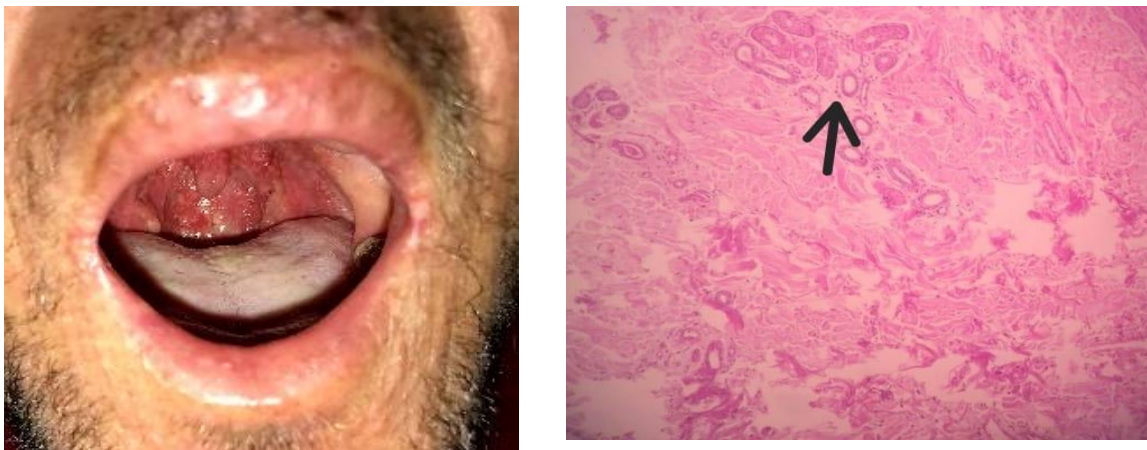


Figura 3(à esquerda): lesões mucosas ulceradas na histoplasmose disseminada. Figura 4(à direita): histopatológico de lesão de pele do braço, mostrando leveduras (pontos mais escuros) – acervo do Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

3 DISCUSSÃO

No início da década de 80, a histoplasmose associada ao HIV foi descrita pela primeira vez. Atualmente, constitui uma doença definidora de aids. Na sua forma disseminada é rara em pacientes imunocompetentes, no entanto, em pacientes imunossuprimidos como os portadores do HIV, o quadro disseminado com lesões em pele e mucosas é visto com maior frequência e tem evolução potencialmente fatal caso não tratada. Valores de CD4 <50 células/mm³ estão relacionados à uma forma mais agressiva da doença, uma vez que o desenvolvimento da doença está diretamente ligado a deficiência da imunidade celular.

Evidências mostram que por questão de ordem molecular as lesões de pele mais frequente na América do Sul, pois parecer haver maior tropismo das cepas encontradas nessa parte do continente americano. No paciente com infecção pelo HIV, as lesões podem ser polimorfas com erupções acneiformes, pápulas, placas, úlceras e lesões vegetantes representando as mais frequentes. Até 75% dos pacientes têm envolvimento de mucosa, principalmente língua, gengiva e mais raramente laringe. Metade deles tem hepatomegalia e 3% esplenomegalia. No caso descrito, o paciente apresentou lesões do tipo pápulas e acneiformes em tegumento e úlceras em mucosa oral e faríngea, além de esplenomegalia palpável.

O diagnóstico baseia-se no encontro do fungo(levedura) em fluidos orgânicos (escarro, sangue, líquido) ou tecidos (histopatologia), na cultura de materiais biológicos e na sorologia. Em relação ao tratamento, nas formas localizadas e pulmonar crônica um azólico oral como (itraconazol) pode ser utilizado como monoterapia, já nas formas agudas graves e disseminadas a Anfotericina B (preferencialmente as formulações lipídicas) constitui a droga de primeira linha para iniciar a terapia, devendo ser utilizada por 6 semanas ou até a dose cumulativa de 1 a 2g em casos crônicos. No caso descrito, o paciente obteve ótima resposta com a Anfotericina B desoxicolato com melhora total dos sintomas durante o internamento. Estudos mostram que cerca de 75-80% dos pacientes mostram remissão completa das manifestações clínicas, mas as recidivas são comuns quando a droga é suspensa.

4 CONCLUSÃO

Lesões cutâneas como manifestação primária de doença não são raras em pacientes HIV positivos, mas como a morfologia é bastante semelhante a de outras doenças infecciosas e não infecciosas que acometem o tegumento, o diagnóstico clínico pode ser difícil, sendo necessário a realização de biópsia cutânea para chegar ao diagnóstico definitivo. A apresentação disseminada e grave da doença no indivíduo soropositivo para o HIV em uso de terapia antirretroviral pode representar uma síndrome de reconstituição imune.

REFERÊNCIAS

1. BENNETT, John E.; DOLIN, Raphael; BLASER, Martin J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.

2. VERONESI, Ricardo; FOCCACIA, Roberto. Tratado de infectologia. 5^a ed. Ed. Atheneu,2015.
3. JUNIOR, Walter B; CHIACCHIO, Nilton D; CRIADO, Paulo R. Tratado de dermatologia. 3^o ed. Ed. Atheneu,2018
4. BRASIL.Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das infecções Sexualmente Trasmisíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministérios da Saúde,2018.
5. SacoorMF.Disseminated cutaneous histoplasmosis with laryngeal involvement in a setting of imune reconstitution inflamatory syndrome. Histoplasmosis and skin lesions in HIV:safe and accurate diagnosis, 28 apr.2017.
6. Ferreira MS, Borges AS. Histoplasnose: Revisão de literatura.Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 42(2): 192-198, mar-abr,2009