

Histoplasmose: diferencial da tuberculose no contexto da AIDS

Histoplasmosis: differentiation from tuberculosis in the context of AIDS



Jussemara Souza da Silva^{1*}

Daniela Costa Anastácio¹

Cesar Cilento Ponce^{1,2,3}

Márcia Yoshida¹

¹Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo - SP - Brasil.

²Instituto Adolfo Lutz, São Paulo - SP - Brasil.

³Universidade Metropolitana de Santos, Santos - SP - Brasil.



Submetido: 12 dezembro 2022

Aceito: 5 janeiro 2023

Publicado: 23 fevereiro 2023

*Autor para correspondência:

Jussemara Souza da Silva

E-mail: jussemara.souza@gmail.com

DOI: 10.5935/2764-734X.e20230119

RESUMO

A histoplasmose e a tuberculose possuem elevada endemicidade no Brasil e apresentam manifestações clínicas e radiológicas similares que podem induzir ao erro diagnóstico. Neste relato descrevemos o caso de um paciente vivendo com HIV há 12 anos, em abandono de tratamento há dois anos, e que recebeu diagnóstico e tratamento presuntivo de tuberculose há seis meses, porém evoluiu com progressão dos sintomas. Foi internado com síndrome consumptiva febril associada à dor de garganta intensa, com achados de lesões cutâneas e nódulos em laringe, além de infiltrado pulmonar micronodular do tipo miliar. O diagnóstico de histoplasmose foi confirmado através da identificação do fungo em biópsias, pela cultura de espécimes clínicos e detecção de anticorpos séricos. Houve boa resposta clínica ao tratamento com anfotericina B, recebendo alta em uso de itraconazol e terapia antirretroviral.

Descritores: Histoplasmose; Infecções oportunistas relacionadas com a AIDS; Síndrome de imunodeficiência adquirida; Diagnóstico diferencial; Relato de caso.

ABSTRACT

Histoplasmosis and tuberculosis are highly endemic in Brazil and have similar clinical and radiological manifestations, which can lead to diagnostic errors. In this report, we describe the case of a patient living with human immunodeficiency virus (HIV) for 12 years, who abandoned treatment for two years, and was presumptively diagnosed and treated for tuberculosis six months ago. However, due to the worsening of his symptoms, he was hospitalized and diagnosed with febrile wasting syndrome associated with severe sore throat, skin lesions, nodules in the larynx, and miliary micronodular pulmonary infiltrate. The diagnosis of histoplasmosis was confirmed by identifying the fungus in the biopsies, culturing clinical specimens, and detecting serum antibodies. The patient responded well to treatment with amphotericin B and was discharged on itraconazole and antiretroviral therapy.

Headings: Histoplasmosis; AIDS-related opportunistic infections; Acquired immunodeficiency syndrome; Diagnosis, Differential; Case report.

INTRODUÇÃO

A histoplasmose pode se manifestar como doença disseminada em pacientes imunossuprimidos¹. Devido à sua alta endemicidade na América Latina (embora subestimada) e alta letalidade quando associada à AIDS^{2,3}, é essencial que as equipes de saúde consigam diagnosticar efetivamente a histoplasmose e considerá-la entre os principais diagnósticos diferenciais de doenças oportunistas. Todavia, a apresentação clínica da histoplasmose com sintomas inespecíficos como febre, perda de peso, tosse e dispneia é um dos fatores que dificultam o seu diagnóstico, permitindo que ela seja frequentemente confundida com a tuberculose (TB)^{2,4-6}. No caso relatado a seguir, esse foi o motivo de retardo no diagnóstico de histoplasmose por seis meses após o início dos sintomas, mesmo em serviços de referência, sendo que o tratamento da TB foi iniciado de forma presuntiva devido a estas características clínicas e radiológicas comuns às duas doenças.

RELATO DE CASO

Paciente masculino de 37 anos com diagnóstico de infecção pelo HIV há 12 anos e em abandono de terapia antirretroviral (TARV) há dois anos, sem doenças oportunistas prévias. Era biólogo e trazia a história epidemiológica de haver realizado trilhas em cavernas e grutas habitadas por morcegos, sendo a última vez há aproximadamente dois anos.

Apresentava perda ponderal de 14kg nos últimos seis meses, associada a febre de até 39°C, sudorese noturna e, há quatro meses, tosse seca e dor de garganta em piora progressiva, ocasião em que procurou atendimento em hospital terciário. Foi internado para investigação e recebeu o diagnóstico de TB devido aos aspectos clínicos e radiológicos, sem identificação microbiológica, com início do tratamento específico. No entanto, os sintomas pioraram nos dois meses seguintes, com intensificação da tosse e da dor de garganta, além de disfagia (não conseguia mais deglutir sólidos), rouquidão, dispneia e surgimento de cefaleia frontal. Devido a essa piora, procurou atendimento em hospital de referência para doenças infectocontagiosas na cidade de São Paulo.

Na chegada ao pronto-socorro, o paciente estava normotenso, taquicárdico e desidratado. No exame físico, destacavam-se na pele lesões de aspecto acneiforme em tórax, abdome, membros superiores e inferiores, nódulos subcutâneos em membros superiores e inferiores, além de uma mácula violácea em membro inferior direito (Figura 1). Na ausculta pulmonar, apresentava roncosp difusos. Não foram identificadas linfonodomegalias e alterações de outros sistemas.

Nos exames laboratoriais, apresentava contagem de linfócitos T CD4+ de 36célus/μl, carga viral do HIV de 11.077 cópias/mL, hemoglobina 12,2g/dL, leucócitos 7.300/mm³ (neutrófilos 5.400/mm³, linfócitos 1.200/mm³), plaquetas 372 mil/mm³, creatinina 1,2mg/dL, ureia 94mg/dL, sódio sérico 150mmol/L, proteína C-reativa (PCR) 350mg/L, lactato desidrogenase (DHL) 250U/L, bilirrubinas totais 0,5mg/dL. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) coletado devido à cefaleia foi normal (pressão de abertura de 15cmH₂O, 2 células/mm³, 93% de linfócitos, 7% de monócitos, proteinorraquia de 29mg/dL, glicorraquia de 49mg/dL, coloração tinta da China negativa). Demais exames não apresentavam alterações relevantes. A tomografia de tórax revelou bronquiectasias nos lobos superiores e nódulos com padrão de distribuição miliar (Figura 2). As tomografias de crânio e de abdome eram normais.

A pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e o teste rápido molecular para TB (TRM-TB) foram negativos em duas amostras de escarro. Indicada



Figura 1. Mácula violácea de sarcoma de Kaposi em terço distal da perna D (círculo). Lesões de aspecto acneiforme em face lateral do pé D correspondendo a lesões por histoplasmose (seta).



Figura 2. Tomografia de tórax com bronquiectasias e nódulos com padrão de distribuição miliar.

broncoscopia, na qual foram visualizadas lesões nodulares de aspecto bocelado e granulomatoso na supraglote e pregas ariepiglóticas (Figura 3). A pesquisa de BAAR e o TRM-TB também foram negativos no lavado broncoalveolar (LBA). Nas biópsias da laringe, porém, foram identificadas numerosas leveduras com morfologia sugestiva de *Histoplasma* sp. (Figura 4), também presentes na biópsia de pele do antebraço esquerdo. Além da histologia, houve crescimento de *Histoplasma* sp. nas culturas do LBA e da pele após 14 dias de incubação. Não houve crescimento do fungo em hemoculturas e no LCR. Por fim, a sorologia por imunodifusão para histoplasmose apresentou titulação de 1:64 (e sorologia para paracoccidioidomicose não reagente). O exame de reação em cadeia da polimerase para histoplasmose no

sangue não foi realizado por indisponibilidade temporária do recurso. Devido à odinofagia intensa, optou-se por local sonda nasoenteral com o auxílio de endoscopia, a qual permitiu a visualização de uma lesão sugestiva de sarcoma de Kaposi (SK), diagnóstico confirmado por biópsia da mucosa gástrica.



Figura 3. Imagem da laringe obtida durante broncoscopia mostrando ulcerações e edema em supraglote e pregas arripiglóticas.

Estes resultados permitiram que se reavaliasse o diagnóstico até então presuntivo de TB, bem como o seu tratamento que havia sido reiniciado nesta segunda internação. Considerando-se o diagnóstico de histoplasmose disseminada com comprometimento cutâneo, pulmonar e de via respiratória alta, foi iniciado o tratamento com Anfotericina B desoxicolato, posteriormente substituída por anfotericina B complexo lipídico devido ao comprometimento de função renal, somando a dose total de 2.500mg. Após duas semanas do tratamento com o antifúngico e o reinício da TARV, o paciente apresentou melhora expressiva das lesões de pele e dos sintomas de dispneia, tosse, rouquidão e odinofagia, inclusive com retorno da alimentação por via oral. Recebeu alta hospitalar após 20 dias de internação para seguimento ambulatorial, em uso de itraconazol,

TARV e profilaxias com sulfametoxazol-trimetoprima e azitromicina. O tratamento para SK cutâneo-gástrico foi realizado em hospital-dia, alcançando regressão clínica da lesão cutânea e gástrica após 5 sessões de quimioterapia. Decorridos oito meses do reinício da TARV, o paciente apresentava CD4 de 230cél/mL e carga viral do HIV indetectável.

DISCUSSÃO

A alta endemicidade da histoplasmose na América Latina pode ser exemplificada pela porcentagem de 19,3% de positividade ao teste cutâneo da histoplasmina na população geral². A exposição a solo contaminado com excrementos de aves e de morcegos e trabalhos com escavação ou mineração em grutas e cavernas estão diretamente relacionados à inalação de microconídios de *Histoplasma* sp.². Em grandes centros, as atividades de construção e de demolição têm o potencial de disseminar os microconídios no ar a quilômetros de distância, podendo ser esse um fator relacionado a surtos da doença². É importante ressaltar que após o contato com o *Histoplasma* sp. não ocorre imunidade à reinfeção⁶.

A forma disseminada da histoplasmose que inclui o comprometimento pulmonar e lesões cutâneas^{1,2} é a mais prevalente no Brasil, correspondendo a 81% dos casos², sendo o trato respiratório o sítio primário da infecção⁶. O principal fator de risco para desenvolver a doença é a imunossupressão, responsável por 56% dos casos, sendo a infecção por HIV, na fase AIDS, a causa mais comum (97%)². Em pacientes com AIDS, a contagem de CD4 menor que 150cél/mL é o fator mais associado à doença disseminada⁵⁻⁷, com letalidade pela doença alcançando taxas de 30 a 42% dos casos^{1,2,8}.

Embora a reativação de microrganismos latentes ocasionando doença disseminada seja um mecanismo frequentemente citado, não há evidências de que a reativação seja a principal causa da histoplasmose

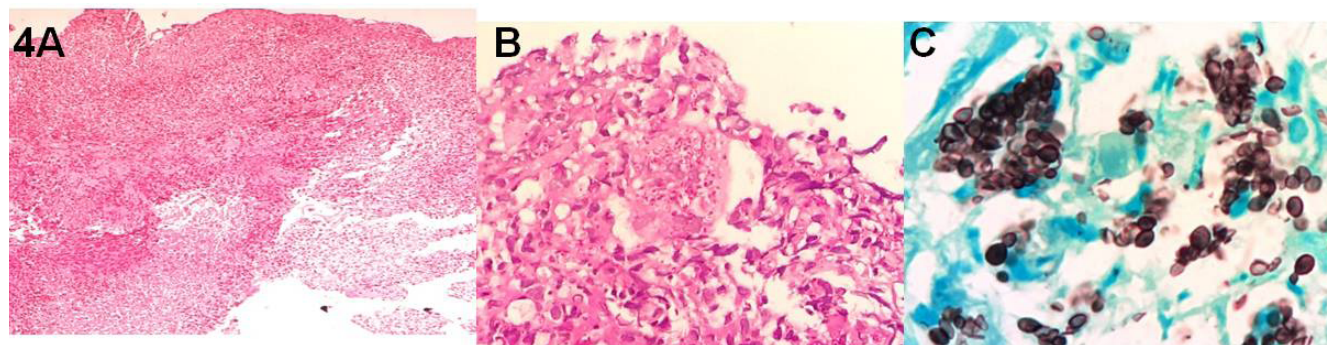


Figura 4. Histopatologia de biópsia de laringe. **A.** HE 100X - Fragmento de mucosa laríngea com inflamação crônica granulomatosa ulcerada; **B.** PAS 400X - Presença de numerosas leveduras fúngicas no citoplasma de uma célula gigante multinucleada; **C.** Prata metenamina de Grocott 1000X - Numerosas leveduras pequenas, redondas ou levemente ovaladas, medindo de 2 a 4µm, brotamento único, formando cachos ou fileiras.

HE = Hematoxilina eosina; PAS = Ácido periódico de Schiff.

em pessoas vivendo com HIV (PVHIV)^{6,9}, mesmo seguindo-se o raciocínio da elevada reatividade ao teste de histoplasmína². A doença disseminada pode ser decorrente de novas exposições e da inalação de grande quantidade de inóculos, levando à reinfeção^{10,11}.

As manifestações da histoplasmose podem ser sistêmicas como febre, perda de peso, linfadenopatia e pancitopenia. O comprometimento cutâneo pode apresentar lesões acneiformes na derme e nódulos subcutâneos^{6,10} - características presentes no caso relatado. No sistema respiratório, a histoplasmose pode cursar com hipoxemia, tosse seca ou escarro hemoptico, principalmente nos casos agudos; a tosse secretiva é mais comum nos casos crônicos. A imagem pulmonar da forma aguda costuma apresentar micronódulos de distribuição miliar, enquanto nos casos crônicos, predominam nódulos maiores, com ou sem cavitações^{6,10}. O envolvimento do SNC cursa principalmente com confusão mental e encefalopatia¹⁰. Os achados clínicos e exames que mais devem ser considerados diante de um paciente com AIDS e sintomas inespecíficos são hepatomegalia, pancitopenia, lactato desidrogenase sérica maior que 1000U/L e imagem de tórax com infiltrado em padrão miliar^{6,7}.

O comprometimento da orofaringe é menos frequente em relação a outros órgãos e sistemas. Geralmente está associada às formas pulmonar e disseminada da doença e, em uma série de casos, foi identificada maior frequência em PVHIV^{12,13}. Nesse contexto, é necessário considerar como diagnósticos diferenciais não apenas a tuberculose laríngea, mas também a lesão de mucosa por paracoccidioidomicose e neoplasias primárias¹². Apesar de incomum, a forma orofaríngea da histoplasmose pode trazer a facilidade de obtenção de material para diagnóstico, assim como na pele, por técnica de raspagem ou biópsia das lesões¹³.

Os métodos diagnósticos da histoplasmose são diversos e com variável sensibilidade e especificidade⁷. A cultura é considerada o método padrão ouro e apresenta tempo variável para o crescimento do fungo, sendo no mínimo de duas semanas¹⁴. A identificação de anticorpos possui a limitação de frequentes resultados falsos negativos no paciente imunossuprimido e com doença disseminada, por prejuízo da resposta imunológica adequada; por isso, a ausência de anticorpos ou a presença de títulos baixos não permitem excluir a doença¹⁵. Já a pesquisa de antígeno do histoplasma no sangue é uma das técnicas mais recomendadas em consensos internacionais para a doença disseminada e para seguimento de tratamento, assim como o PCR para histoplasma em sangue e LBA; mais recentemente, o

teste rápido de antígeno urinário aumentou as chances de diagnosticar essa doença em pacientes com AIDS¹⁴⁻¹⁸. Embora haja facilidade na obtenção da amostra e elevada sensibilidade, estes métodos não são amplamente disponíveis, e ainda têm custo elevado. A histopatologia é rápida e custo-efetiva, porém, a detecção de leveduras pode não ocorrer devido à limitada quantidade de amostra obtida e variável carga fúngica. É importante considerar os diagnósticos diferenciais de *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pneumocystis jirovecii* e *Leishmania* spp. devido aos aspectos morfológicos semelhantes aos do *Histoplasma* sp.¹⁹. Recomenda-se, assim, a associação de mais de um método diagnóstico para aumentar as chances de identificação do fungo¹⁵⁻¹⁸.

Devido à baixa suspeita clínica, o diagnóstico da histoplasmose ainda é um desafio, frequentemente realizado de forma acidental durante a investigação de outras hipóteses diagnósticas, ou então somente na fase tardia e avançada da doença⁶, ou mesmo apenas no *post mortem*, como ocorre em 18% dos casos fatais pela doença². O diagnóstico de histoplasmose deve ser considerado em pacientes imunossuprimidos com baciloscopia negativa em escarro ou LBA, ou mesmo durante o acompanhamento da evolução clínica de pacientes em tratamento empírico ou com evidência microbiológica de tuberculose, mas sem melhora dos sintomas, lembrando que essas doenças podem ocorrer concomitantemente^{4-7,18}.

O tratamento é instituído de acordo com a gravidade da doença¹⁵. Em casos moderados a graves de histoplasmose disseminada é recomendado o uso de anfotericina B, de preferência formulação lipídica, por duas semanas, conforme realizado para o paciente desse relato. Nos casos em que há comprometimento neurológico, é necessário estender esse período por 4 a 6 semanas^{15,16}. O itraconazol é indicado após o tratamento com anfotericina B como terapia sequencial dos casos graves ou como tratamento dos casos leves a moderados de histoplasmose disseminada, pelo período mínimo de 12 meses ou até alcançar critérios de recuperação imunológica nos pacientes HIV, com sustentação de CD4 de 150cél/μL ou acima desse valor, em uso de TARV há 6 meses ou mais^{10,15,16}. O fluconazol não é efetivo no tratamento e controle da histoplasmose, não sendo indicado seu uso¹⁵. É importante considerar que a recidiva da doença pode ocorrer em 22% dos casos, mesmo com adesão adequada ao tratamento⁸. A profilaxia primária de histoplasmose com itraconazol na dose de 200mg por dia também pode ser considerada em áreas de elevada endemicidade e incidência (mais de 10 casos para cada 100 pacientes-ano) para pacientes com infecção pelo

HIV com CD4 menor do que 150cél/μL, mantida até a recuperação imunológica^{10,16}.

Além do tratamento específico, a TARV deve ser precocemente iniciada ou reintroduzida em PVHIV como parte do tratamento da histoplasmose, após exclusão de envolvimento de SNC¹⁵. Apesar de incomum, a síndrome inflamatória de reconstituição imune pode ocorrer em pacientes já em tratamento com TARV e antifúngico, manifestando-se principalmente com persistência ou piora dos sintomas relacionados à histoplasmose – nestes casos é necessário avaliar a possibilidade de reativação da doença, uso inadequado das medicações ou mesmo interação medicamentosa que resulte em redução da absorção. O uso de corticoide ainda não está bem estabelecido, sendo apropriada sua indicação apenas nos casos graves, desde que em uso de antifúngico concomitante e mantendo-se a TARV¹⁰.

CONCLUSÃO

No caso relatado, a similaridade de manifestações clínicas e radiológicas entre tuberculose e histoplasmose favoreceu o atraso no diagnóstico. Todavia a baixa suspeita clínica certamente contribuiu para este fato, indicando a necessidade de se considerar a histoplasmose entre os diagnósticos diferenciais de doenças oportunistas na imunossupressão pela AIDS, especialmente em casos com envolvimento pulmonar e cutâneo, na vigência de CD4 menor do que 100cél/mL. Também reforça que o diagnóstico e a rápida instituição do tratamento são fatores determinantes para a resolução da doença, reduzindo a evolução para formas graves e letalidade. Nesse caso, o paciente sobreviveu por mais de 6 meses sem o tratamento específico para histoplasmose disseminada e obteve boa resposta com o tratamento, porém não é infrequente a evolução fatal de casos não tratados precocemente ou mesmo aqueles que receberam a terapia adequada.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License, os quais permitem seu uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer mídia, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. Basso RP, Poester VR, Benelli JL, Stevens DA, Xavier MO. Disseminated histoplasmosis in persons with HIV/AIDS, Southern Brazil, 2010-2019. *Emerg Infect Dis*. 2022 Mar;28(3):721-4.
2. Almeida MA, Almeida-Silva F, Guimarães AJ, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2019 Sep;86:147-56.
3. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, et al. Re-drawing the maps for endemic mycoses. *Mycopathologia*. 2020 Oct;185(5):843-65.
4. Unis G, Severo L. Chronic pulmonary histoplasmosis mimicking tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2005 Ago;31(4):318-24. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000400009>
5. Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Out;18(10):1150-9.
6. Kuate MPN, Ekeng BE, Kwizera R, Mandengue C, Bongomin F. Histoplasmosis overlapping with HIV and tuberculosis in sub-Saharan Africa: challenges and research priorities. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:1-7.
7. Falci DR, Monteiro AA, Caurio CFB, Magalhães TCO, 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 Abr;6(4):ofz073. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz073>
8. Damasceno LS, Ramos Junior AN, Alencar CH, Gonçalves MV, Mesquita JR, Soares AT, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. *Mycoses*. 2014 Jul;57(7):406-13.
9. Adenis AA, Aznar C, Couppie P. Histoplasmosis in HIV-infected patients: a review of new developments and remaining gaps. *Curr Trop Med Rep*. 2014;1(2):119-28.
10. Myint T, Leedy N, Cari EV, Wheat LJ. HIV-associated histoplasmosis: current perspectives. *HIV AIDS (Auckl)*. 2020;12:113-25.
11. Hanf M, Adenis A, Couppie P, Carme B, Nacher M. HIV-associated histoplasmosis in French Guiana: recent infection or reactivation? *AIDS*. 2010 Jul;24(11):1777-8.
12. Ferreira OG, Cardoso SV, Borges AS, Ferreira MS, Loyola AM. Oral histoplasmosis in Brazil. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002 Jun;93(6):654-9.
13. Antonello VS, Zaltron VF, Vial M, Oliveira FM, Severo LC. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(1):26-9.
14. Guimarães AJ, Nosanchuk JD, Zancopé-Oliveira RM. Diagnosis of histoplasmosis. *Braz J Microbiol*. 2006 Jan;37(1):1-13.
15. Perez F, Caceres DH, Ford N, Ravasi G, Gomez BL, Pasqualotto AC, et al. Summary of Guidelines for Managing Histoplasmosis among People Living with HIV. *J Fungi (Basel)*. 2021 Feb;7(2):134-42.
16. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007

- update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007 Oct;45(7):807-25.
17. Vidal JE, Werlang PC, Muniz BM, Rego CM, Barbalho RE, Baptista AM, et al. Combining urine antigen and blood polymerase chain reaction for the diagnosis of disseminated histoplasmosis in hospitalized patients with advanced HIV disease. Med Mycol. 2021 Set;59(9):916-22.
 18. Falci D, Lana DFD, Pasqualotto AC. The era of histoplasmosis in Brazilian endemic mycoses. Lancet Regional Health Am. 2021;3:100037. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100037>
 19. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. Clin Microbiol Rev. 2011 Abr;24(2):247-80.