

Manifestação de Histoplasmose em cavidade oral: relato de caso

Manifestation of Histoplasmosis in the oral cavity: case report

Manifestación de Histoplasmosis en la cavidad bucal: reporte de caso

Recebido: 11/11/2020 | Revisado: 20/11/2020 | Aceito: 23/11/2020 | Publicado: 28/11/2020

Mirela Caroline Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9455-3807>

Universidade Estadual Paulista, Brasil

E-mail: mirela_carol12@hotmail.com

William Phillip Pereira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4172-7217>

Universidade Estadual Paulista, Brasil

E-mail: william_phillip@hotmail.com

Kátia Gonçalves de Jesus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3434-419X>

Universidade Estadual Paulista, Brasil

E-mail: katiagjesus@gmail.com

Barbara Ribeiro Rios

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5389-5536>

Universidade Estadual Paulista, Brasil

E-mail: barbararios@outlook.com

Ciro Borges Duailibe de Deus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9684-6956>

Universidade Estadual Paulista, Brasil

E-mail: ciro_duailibe@hotmail.com

Francisley Ávila Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1427-071X>

Universidade Estadual Paulista, Brasil

E-mail: francisley.avila@unesp.br

Leonardo Perez Faverani

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2249-3048>

Universidade Estadual Paulista, Brasil

E-mail: leonardo.faverani@unesp.br

Resumo

Fundamento: A histoplasmose é uma infecção fúngica sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma Capsulatum* o qual possui esporos em solos, principalmente ácidos, em áreas endêmicas. Manifestações clínicas estão associadas a imunocompetência e apresentam sinais e sintomas que incluem: febre, fraqueza, perda de peso, sinais respiratórios, hepatoesplenomegalia e linfadenopatias superficiais. Manifestações orais são secundárias em pacientes imunocompetentes, porém em pacientes imunossuprimidos, especialmente os infectados por HIV, a doença passa a ser sintomática em 95% dos casos onde a contagem de CD4 é inferior a 200/mm³. Os sinais clínicos orais apresentam-se como lesão ulcerativa de borda evertida, nódulos ou até mesmo lesões vegetativas. Apesar de raras, merecem cuidadosa observação para que sejam precocemente diagnosticadas e tratadas para evitar complicações sistêmicas. *Objetivo e Relato de Caso:* O objetivo desse trabalho é relatar o diagnóstico da manifestação oral de Histoplasmose, em um paciente imunossuprimido, com uma lesão ulcerativa em lábio superior com características de malignidade. *Conclusão:* As manifestações orais isoladamente da Histoplasmose tornam mais difícil o diagnóstico devido sua raridade, dentro desse contexto, é imprescindível o conhecimento das manifestações orais da Histoplasmose, principalmente em pacientes imunocomprometidos, os quais estão mais susceptíveis a infecções oportunistas.

Palavras-chave: Histoplasmose; Manifestações bucais; HIV; Úlceras orais.

Abstract

Background: Histoplasmosis is a systemic fungal infection caused by the dimorphic fungus *Histoplasma Capsulatum* which has spores in soils, mainly acids, in endemic areas. Clinical manifestations are associated with immunocompetence and present signs and symptoms that include: fever, weakness, weight loss, respiratory signs, hepatosplenomegaly, superficial lymphadenopathies. Oral manifestations are secondary in immunocompetent patients, but in immunosuppressed patients, especially those infected with HIV, the disease becomes symptomatic in 95% of cases where the CD4 count is less than 200/mm³. Oral symptoms present as everted edge ulcerative lesion, nodules or even vegetative lesions which, although rare, deserve careful observation to be early diagnosed and treated to avoid systemic complications. *Objective and Case Report:* The objective of this work is to report the diagnosis of the oral manifestation of Histoplasmosis, in an immunosuppressed patient, with an ulcerative lesion in the upper lip with characteristics of malignancy. *Conclusion:* The isolated oral manifestations of Histoplasmosis make the diagnosis more difficult due to its

rarity, within this context, it is essential to know the oral manifestations of Histoplasmosis, especially in immunocompromised patients, who are more susceptible to opportunistic infections.

Keywords: Histoplasmosis; Mouth manifestations; HIV; Oral ulcers.

Resumen

Fundamentos: La histoplasmosis es una infección fúngica sistémica causada por el hongo dimórfico *Histoplasma Capsulatum*, que tiene esporas en los suelos, principalmente ácidos, en zonas endémicas. Las manifestaciones clínicas se asocian con la inmunocompetencia y muestran signos y síntomas como: fiebre, debilidad, pérdida de peso, signos respiratorios, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías superficiales. Las manifestaciones orales son secundarias en los pacientes inmunocompetentes, pero en los pacientes inmunodeprimidos, especialmente los infectados por el VIH, la enfermedad se vuelve sintomática en el 95% de los casos en que el recuento de CD4 es inferior a 200/mm³. Los síntomas orales se presentan como una lesión ulcerosa de borde evertido, nódulos o incluso lesiones vegetativas que, aunque raras, merecen una observación cuidadosa para ser diagnosticadas y tratadas a tiempo para evitar complicaciones sistémicas. *Objetivo e informe de caso:* El objetivo de este estudio es informar sobre el diagnóstico de la manifestación oral de la histoplasmosis, en un paciente inmunodeprimido, con una lesión ulcerosa del labio superior con características de malignidad. *Conclusión:* Las manifestaciones orales de la histoplasmosis en forma aislada dificultan el diagnóstico debido a su rareza; en este contexto, el conocimiento de las manifestaciones orales de la histoplasmosis es esencial, especialmente en los pacientes inmunocomprometidos, que son más susceptibles a las infecciones oportunistas.

Palabras clave: Histoplasmosis; Manifestaciones bucales; VIH; Úlceras orales.

1. Introdução

A Histoplasmosose é uma doença fúngica sistêmica que possui como agente etiológico o *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico presente principalmente em solos ácidos; prevalentes em áreas endêmicas no continente Americano, assim como na África e, geralmente, em áreas rurais tropicais e temperadas (Antonello, Zaltron, Vial, Oliveira, & Severo, 2011; Chroboczek et al., 2018; Randhawa & Gugnani, 2018; Wang, Cheah, & Holmberg, 1996). A infecção se desenvolve quando as partículas do fungo são inaladas em perturbações significativas do solo que contém os organismos. A doença possui múltiplas

manifestações clínicas, sendo geralmente inespecíficas, contudo, é guiada pelo grau de imunossupressão dos indivíduos e pela dose de inoculação. Apesar de geralmente assintomático e com resolução espontânea em pessoas imunocompetentes, em pacientes infectados por HIV a doença é sintomática e disseminada em 95% dos pacientes infectados, com contagem de CD4 inferior a 200/mm³ (Adenis, Aznar, & Couppie, 2014; Chroboczek et al., 2018; Miranda, Jaker, Fitzhugh-Kull, & Dever, 2018; Souza & Munerato, 2017).

Em áreas endêmicas, a doença fúngica representa a primeira manifestação da AIDS e ocorre em cerca de 2 a 25% dos pacientes infectados pelo HIV, com mortalidade em cerca de 10% em pacientes em terapia anti-retroviral (Solari et al., 2007). A sintomatologia evolui durante 1 ou 2 meses, sendo a apresentação subaguda a mais frequente. Como sintomas gerais, apresentam-se febre, fadiga e perda de peso. É frequente a presença de sinais respiratórios (50% dos casos) e/ou hepatoesplenomegalia (25% dos casos) e/ou linfadenopatias superficiais (10 a 20 % dos casos); envolvimento neurológicos, orais e cutâneos são menos frequentes. Apresentação fulminante pode se desenvolver como choque séptico, falência múltipla de órgãos e rabdomiólise, sendo rapidamente fatal e relacionada a imunodeficiência do indivíduo (Adenis et al., 2014; Chroboczek et al., 2018; Kauffman, 2007; Sen, Hati, Mallick, & Das, 2020).

As manifestações orais são raras, porém podem ocorrer no estágio mais tardio da Histoplasmose e infecção pelo HIV; além disso, é frequentemente associado ao envolvimento de outro órgão (Sen et al., 2020; Solari et al., 2007). Clinicamente, o comprometimento da mucosa oral pode se dar por lesões erosivas, ulceradas, ulcero-vegetativas, nodulares-vegetativas ou tipo placa. As principais localidades se dão nos lábios, palato, gengiva, língua e faringe. O diagnóstico diferencial deve incluir Carcinoma Espinocelular, gengivite ulcerativa necrosante, sífilis, tuberculose, úlceras traumáticas crônicas e paracoccidiodomicose (Ahumada et al., 2014; Chroboczek et al., 2018; Souza & Munerato, 2017; Valle et al., 2006).

A biópsia do tecido constitui o método mais eficiente para obtenção do diagnóstico definitivo da Histoplasmose, permitindo o tratamento imediato. Podem ser realizados exames complementares como cultura, quantificação de anticorpos e/ou detecção de antígenos. A remissão espontânea é uma característica comum das lesões bucais, porém é preconizado o início de uma terapia antifúngica imediata, especialmente em pacientes com AIDS, para diminuir o risco de complicações sistêmicas e morbidade da infecção (Chroboczek et al., 2018; Guimaraes, Nosanchuk, & Zancope-Oliveira, 2006; Kauffman, 2007; Sen et al., 2020; Souza & Munerato, 2017; Wheat, 1995). Diante do exposto, é imprescindível que o

profissional conheça as características clínicas da Histoplasmose, tanto quanto sua epidemiologia, formas diagnóstico e tratamento para que a mesma seja incluída no diagnóstico diferencial de lesões orais, independentemente de associação com sintomas sistêmicos, devido sua gravidade se não tratada, principalmente em pacientes imunocomprometidos (Souza & Munerato, 2017; Wheat, 1995).

O objetivo desse trabalho é relatar o diagnóstico da manifestação oral de Histoplasmose, em um paciente imunossuprimido, com uma lesão ulcerativa em lábio superior com características de malignidade.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e observacional no formato de Relato de Caso clínico, de um paciente que realizou o tratamento durante seu internamento hospitalar. Os dados epidemiológicos, história da doença e registros fotográficos, foram coletados através do prontuário físico e eletrônico, após a autorização do paciente mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), seguindo os preceitos da publicação sem a identificação do paciente.

3. Relato de Caso Clínico

Paciente de 43 anos, do sexo masculino, leucoderma, internado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba, o qual foi solicitado uma avaliação devida presença de linfadenopatia cervical e lesão oral. Ao exame clínico apresentava lesão ulcerativa em lábio superior, lado esquerdo, de 2 cm em seu maior diâmetro, com bordas evertidas, com consistência fibrosa e apresentando dor a palpação, com um tempo de evolução de aproximadamente de 4 meses, apresentava presença de placas brancas destacáveis, compatíveis com candidíase oral em palato duro e mole (Figura 1A-B). O paciente era portador de HIV, imunodeprimido, com CD4 estimado menor que $50/\text{mm}^3$ e sem adesão adequada ao tratamento.

Foi realizada prescrição de bochechos com solução de Nistatina (100.000UI), devido à presença de candidose, a qual houve regressão. Foi realizada biópsia incisional em dois pontos, na região de lesão de pele e mucosa da comissura labial, sob anestesia local (Figura 1C). A microscopia apresentou processo inflamatório crônico ulcerado de etiologia fúngica sugerindo Histoplasmose cutânea. A pesquisa de fungos nos espécimes 1 e 2 resultou

positiva: células fúngicas leveduriformes medindo entre 2 e 4 micra, exibindo gemulação única ou dupla com aspecto morfológico de *Histoplasma capsulatum*. Paciente foi orientado sobre cuidados e tratamento, foi feita prescrição de Fluconazol 150mg durante 15 dias e foi encaminhado para clínica médica para iniciar o tratamento da imunossupressão e orientação para aderir ao tratamento para HIV. Os aos 7 e 15 dias após o início do tratamento com antifúngico sistêmico e acompanhamento médico para o tratamento da HIV, o paciente apresentou regressão total da candidíase e regressão parcial da lesão em lábio (Figura 1 D-E). O paciente segue em acompanhamento em sua cidade de origem.

Figura 1 – **A e B** - Imagens demonstrando o aspecto inicial da lesão em lábio esquerdo e candidíase em palato; **C** – Pós operatório imediato da debridação cirúrgica e biópsia incisional; **D** – Pós operatório de 7 dias; **E** – Pós operatório de 15 dias.



Fonte: Autores.

4. Discussão

A Histoplasmose constitui uma doença fúngica comum em áreas endêmicas, porém a infecção sintomática é relativamente incomum e está associada à imunodeficiência do indivíduo. Após a inoculação dos esporos do fungo com a agitação do solo contaminado, os mesmos são fagocitados por macrófagos e começam a replicar intracelularmente. Em pacientes imunocompetentes, os macrófagos tem um papel fungicida, fagocitando o *H. capsulatum* e controlando a doença (Kauffman, 2007; Souza & Munerato, 2017). Pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), por apresentar uma resposta imunológica deficiente, a infecção oportunista ocorre frequentemente de forma sintomática (Antonello et al., 2011; Wheat, 1995). Assim como o paciente do caso descrito, o qual apresentava linfócitos CD4 menor que 50/mm³ e manifestações orais da Histoplasmose, além disso o mesmo não apresentava uma adesão adequada ao tratamento do HIV.

As manifestações orais indicam uma estadiamento mais disseminado da infecção fúngica e podem ou não estar associados a sintomatologia sistêmica, mas frequentemente está associado a dor, podendo atingir lábios, palato, gengiva, língua e/ou orofaringe na forma de úlcera, erosão, nódulo, vegetativa e/ou placa (Ahumada et al., 2014; Antonello et al., 2011). Envolvimento da mucosa oral em pacientes com HIV não está associado a um prognóstico ruim, sendo o prognóstico dependente do grau de imunossupressão do paciente e não do estadiamento tardio da infecção por *H. capsulatum*; porém o diagnóstico precoce e preciso é de extrema importância para o tratamento e cura da doença (Chroboczek et al., 2018; Sen et al., 2020; Solari et al., 2007; Souza & Munerato, 2017; Valle et al., 2006). O paciente em questão não apresentava sintomatologia sistêmica da infecção fúngica, sua queixa principal era referente a dor na região do lábio superior esquerdo, a qual apresentava uma lesão ulcerada, com bordas evertidas e consistência fibrosa à palpação, características clínicas encontradas em uma lesão sugestiva de malignidade, principalmente pelo crescimento rápido, segundo informações colhidas através da anamnese do paciente.

Devido a raridade dessa manifestação local, dificilmente a Histoplasmose oral é incluída no diagnóstico diferencial de lesões bucais logo de imediato, pois é uma infecção oportunista com relativa gravidade em pacientes imunodeficientes, podendo evoluir se não tratada, para complicações graves. O diagnóstico definitivo é obtido através de biópsia da lesão na qual é identificada a presença do fungo (Chroboczek et al., 2018; Guimaraes et al., 2006; Souza & Munerato, 2017; Wheat, 1995). O tratamento deve ser realizado com medicação antifúngica sistêmica, podendo ser iniciado já na suspeita de Histoplasmose, para melhor prognóstico; mesmo que lesões orais possuam, na maioria das vezes, resolução espontânea. Além disso, se faz necessário acompanhamento do quadro de imunossupressão do paciente com controle da contagem de CD4, principalmente; podendo ser instituída terapia, se necessário, para a melhora do quadro (Adenis et al., 2014; Kauffman, 2007; Mihu & Nosanchuk, 2012; Solari et al., 2007; Wang et al., 1996). O paciente relatado, apresentava uma imunodeficiência severa devido a recusa ao tratamento para o HIV, devido a isso, mesmo tendo hipóteses iniciais de uma possível lesão maligna, foi incluída a análise de fungos nos tecidos coletados para biópsia devido à grande frequência de infecções fúngicas em pacientes com HIV, o qual foi identificado a presença de *H. capsulatum*. Sendo assim, se faz de extrema importância o conhecimento das manifestações clínicas da Histoplasmose, principalmente a manifestação oral, para a inclusão no diagnóstico diferencial, principalmente em casos de imunodeficiência, como pacientes com HIV, mesmo com a ausência na presença de sintomas pulmonares ou do fato do paciente residir em uma área de endêmica, dado sua

severidade caso o tratamento adequado não seja instaurado. Diagnóstico e tratamento precoces melhoram as perspectivas para pacientes infectados pelo *H. capsulatum* além do acompanhamento da condição imune do mesmo, para melhora do quadro clínico e prognóstico (Guimaraes et al., 2006; Valle et al., 2006).

5. Considerações Finais

As manifestações orais isoladamente da Histoplasmose tornam mais difícil o diagnóstico devido sua raridade, principalmente em pacientes imunocomprometidos, o quais são mais susceptíveis a infecções oportunistas e demandam mais cuidados relacionados a sua sintomatologia, pois apresentam maior morbidade associado a suas complicações sistêmicas. Dentro desse contexto, é imprescindível o conhecimento das manifestações orais da Histoplasmose para que seja possível incluir inicialmente como hipótese diferencial de lesões malignas, diagnosticá-la precocemente e iniciar seu tratamento com antecedência, de modo a melhorar o prognóstico.

Referências

- Adenis, A. A., Aznar, C., & Couppie, P. (2014). Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. *Curr Trop Med Rep*, 1, 119-128. doi:10.1007/s40475-014-0017-8
- Ahumada, F., Perez, D., de Gorgolas, M., Alvarez, B., Rios, A., Sanchez, A., & Villacampa, J. (2014). Subacute histoplasmosis with focal involvement of the epiglottis: importance of differential diagnosis. *Case Rep Otolaryngol*, 2014, 235975. doi:10.1155/2014/235975
- Antonello, V. S., Zaltron, V. F., Vial, M., Oliveira, F. M., & Severo, L. C. (2011). Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop*, 44(1), 26-29. doi:10.1590/s0037-86822011000100007
- Chroboczek, T., Dufour, J., Renaux, A., Aznar, C., Demar, M., Couppie, P., & Adenis, A. (2018). Histoplasmosis: An oral malignancy-like clinical picture. *Med Mycol Case Rep*, 19, 45-48. doi:10.1016/j.mmcr.2017.11.001

Guimaraes, A. J., Nosanchuk, J. D., & Zancope-Oliveira, R. M. (2006). Diagnosis of Histoplasmosis. *Braz J Microbiol*, 37(1), 1-13. doi:10.1590/S1517-83822006000100001

Kauffman, C. A. (2007). Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*, 20(1), 115-132. doi:10.1128/CMR.00027-06

Mihu, M. R., & Nosanchuk, J. D. (2012). Histoplasma virulence and host responses. *Int J Microbiol*, 2012, 268123. doi:10.1155/2012/268123

Miranda, C., Jaker, M. A., Fitzhugh-Kull, V. A., & Dever, L. L. (2018). Oropharyngeal histoplasmosis: The diagnosis lies in the biopsy. *IDCases*, 11, 33-35. doi:10.1016/j.idcr.2017.12.005

Randhawa, H. S., & Gugnani, H. C. (2018). Occurrence of histoplasmosis in the Indian sub-continent: an overview and update. *J Med Res Pract*, 7(3).

Sen, S., Hati, A., Mallick, S., & Das, S. (2020). Disseminated histoplasmosis with oral and cutaneous manifestations in an immunocompetent patient. *Indian Journal of Dermatology*, 65(6), 552.

Solari, R., Corti, M., Cangelosi, D., Esudero, M., Negroni, R., Saccheri, C., & Schtirbu, R. (2007). Disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the larynx in a patient with AIDS. Report of a case and review of the literature. *Revista iberoamericana de micología*, 24(2), 164.

Souza, B. C. d., & Munerato, M. C. (2017). Oral manifestation of histoplasmosis on the palate. *Anais brasileiros de dermatologia*, 92(5), 107-109.

Valle, A. C., Moreira, L. C., Almeida-Paes, R., Moreira, J. S., Pizzini, C. V., Muniz Mde, M., & Zancope-Oliveira, R. M. (2006). Chronic disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the mouth: case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 48(2), 113-116. doi:10.1590/s0036-46652006000200012

Wang, T. L., Cheah, J. S., & Holmberg, K. (1996). Case report and review of disseminated histoplasmosis in South-East Asia: clinical and epidemiological implications. *Trop Med Int Health*, 1(1), 35-42. doi:10.1046/j.1365-3156.1996.d01-10.x

Wheat, J. (1995). Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. *Clin Microbiol Rev*, 8(1), 146-159. doi:10.1128/CMR.8.1.146-159.1995

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Mirela Carolina Silva – 20%

William Phillip Pereira da Silva - 15%

Katia Gonçalves de Jesus – 15%

Barbara Ribeiro Rios – 15%

Ciro Borges Duailibe de Deus – 15%

Francisley Ávila Souza – 10%

Leonardo Perez Faverani – 10%