



ANÁLISE RETROSPECTIVA DA HISTOPLASMOSE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ARIANE BARBOSA XAVIER; CASSIANE NOVO NAVEIRA; LÍVIA SILVA PIVA;
LUÍS EDUARDO NUNES CALDEIRA; GIOVANNA CARVALHO RODRIGUES
FERNANDES

RESUMO

A Histoplasmose é uma doença endêmica causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum* encontrado principalmente em solos ricos em fezes de aves e morcegos. O fungo em questão pertence à família *Onygenaceae*, classe *Ascomycetes*, foi primeiramente descrito em 1905 por Samuel Darling e possui morfologia filamentosa no ambiente e leveduriforme nos tecidos. A virulência desse fungo se dá devido a fatores como a presença das α -glucanas na parede celular, além da capacidade de absorção de íons cálcio e ferro e modulação do pH do fagossomo. Esse resumo pretende esclarecer peculiaridades acerca da morfologia do agente causador de histoplasmose, além da forma de contágio, sintomas e sua classificação clínica. Essa revisão integrativa foi construída a partir de levantamento bibliográfico nas plataformas *National Library of Medicine* (PubMed) e Scielo através dos *mesh-terms/descriptores*: Histoplasmose/Histoplasmosis, Doença de Darling e Histoplasma, adicionando o booleador OR. Foram utilizados filtros para artigos originais citáveis e capítulos de livros publicados a partir do ano 2000, escritos em português, inglês ou espanhol. Obtiveram-se 121 artigos e a partir da leitura dos resumos foram selecionados 19 para serem lidos integralmente, dos quais 17 foram utilizados para compor este trabalho. Em suma, a histoplasmose é uma micose endêmica contraída pela inalação de esporos, do tipo conídio, o qual está abundantemente presente em sua forma saprófita no solo. A doença pode ser classificada como pulmonar aguda ou crônica, disseminada aguda ou crônica, ou ainda, em sua forma mais grave, histoplasmoma. O diagnóstico é confirmado por cultura de material biológico (escarro, sangue, tecido de biópsia ou liquor) em ágar Sabouraud e posterior reconhecimento em corte histológico. A resposta imunológica tecidual ocorre por meio de linfócitos e neutrófilos; em média, 12 dias após a infecção, inicia-se a resposta específica com infiltrado inflamatório e posterior calcificação (achado característico em exames radiológicos). O prognóstico após a contaminação é variável e depende de diversos fatores, como o histórico do paciente afetado.

Palavras-chave: Dimorfismo; Endemia; Fungo; Micose; Morcegos;

1 INTRODUÇÃO

A primeira descrição de histoplasmose foi realizada em 1905 pelo patologista Samuel Taylor Darling que percorreu acerca da enfermidade após o achado de um “parasita” em macrófagos durante uma necrópsia. Após 8 anos, Henrique da Rocha Lima, descobriu o agente patológico de origem fúngica ao rever as lâminas de Darling. Em 1938, nos Estados Unidos, a partir do relato de casos de calcificação pulmonar com teste negativo para tuberculose, surgiram as primeiras descrições de histoplasmose. Seis anos mais tarde, introduziu-se o uso de teste com infiltrado de cultura fúngica, o qual demonstrou que de 1291 crianças, 49% possuíam histoplasmose, mas não tuberculose e 33% possuíam tuberculose e não histoplasmose (Zaitz, 2010).

Os fatores de virulência que permitem o sucesso da infecção do *Histoplasma capsulatum*

incluem: dimorfismo térmico, absorção de íons cálcio e ferro, modulação do pH do fagossomo, alteração da composição do envoltório celular e capacidade de sobrevivência a macrófagos. A absorção de ferro é diretamente dependente da capacidade de modulação do pH interno do fagolisossomo, uma vez que a faixa de pH entre 6,0 e 6,5 é um fator determinante para o sucesso da produção de sideróforos; componentes capazes de quelar o ferro férrico em ferro solúvel. Assim como o ferro, o íon cálcio é essencial para a proliferação fúngica; a captação desse íon se dá por meio CBP1 (calcium-binding protein) expressa pela levedura.

A cepa selvagem do *Histoplasma capsulatum* apresenta 1,3 α -glucana em sua parede celular que recobre a membrana que contém a β -glucana que é reconhecida pelos receptores Dectina-1 dos macrófagos do hospedeiro; quando o reconhecimento ocorre, há indução do processo inflamatório com a produção de espécies reativas de oxigênio e liberação de citocinas. Esse arranjo estrutural é um fator de extrema relevância e justifica a virulência desse patógeno. Por outro lado, algumas cepas norte-americanas não apresentam α -glucanas em sua parede celular e ainda sim, são virulentas; o mecanismo que permite esse patógeno causar infecção ainda não é bem esclarecido (Murray, 2018).

2 MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão integrativa foi construída a partir de levantamento bibliográfico nas plataformas *National Library of Medicine* (PubMed) e Scielo por meio dos *meSH*/descritores, encontrados na plataforma DeCS/MeSH, Histoplasmose/Histoplasmosis, Doença de Darling e Histoplasma, adicionando o booleador OR, reunindo, portanto, conhecimento acerca do tópico. Foram utilizados filtros para artigos originais citáveis e capítulos de livros publicados a partir do ano 2000, escritos em português, inglês ou espanhol. Foram selecionados, a partir da leitura do resumo, 19 dos 121 trabalhos para serem lidos integralmente e destes foram utilizados 17 para compor esse trabalho. Foram excluídos artigos de revisão bibliográfica ou outros que não atendiam o propósito deste trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O *Histoplasma capsulatum* é um fungo geofílico, dimórfico causador da histoplasmose. Em temperaturas médias de 25°C apresenta-se como fungo filamentosos septado, o que caracteriza sua fase sapróbica, com colônias brancas aéreas de aspecto semelhante a algodão; nessa fase, sua reprodução é assexuada por brotamento e ocorre por meio da liberação dos esporos do tipo conídio. Em saprofitismo o fungo prolifera – geralmente – em solo rico em fezes de aves e morcegos, devido à alta taxa de ácido úrico e componentes nitrogenados. Por outro lado, quando em temperaturas médias próximas a 37°C evidencia-se como levedura, caracterizando sua forma parasitária (França, 2019). A reprodução do *Histoplasma capsulatum* é do tipo anamorfo, para diferenciar as fases reprodutivas, denomina-se *A. capsulatum* quando em fase assexuada e *H. capsulatum* quando em fase sexuada (Murray, 2018).

Epidemiologicamente, a histoplasmose é uma doença que apresenta uma proporção de 2,4 homens para cada 1 mulher, a média de idade é de 30,7 anos (Develux; Amona; Hennequin, 2021). A heterogeneidade de manifestações clínicas da histoplasmose ocorre graças à suas três variedades conhecidas: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* e *Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum*. Quando analisado o sequenciamento de DNA do fungo, identifica-se oito clados distintos: Norte americana classe 1 clado 1; Norte americana classe 2 clado 2; Latinoamericana grupo A clado 3; Latinoamericano grupo B clado 4; Australiano clado 5; Holandesa clado 6; Euroasiática clado 7 e Africana clado 8. A inespecificidade dos sintomas da histoplasmose associada à sua geodistribuição e variedade justifica sua sub notificação apesar de grande prevalência. (Messina *et al.* 2018).

A contaminação por *H. capsulatum* ocorre após inalação de conídios que são fagocitados por macrófagos e neutrófilos. Em seguida, são formados focos de inflamação inespecíficos no

pulmão. Os esporos tornam-se leveduras -devido ao dimorfismo térmico- protegidas por α -glucanas da parede celular, permitindo sua reprodução dentro do fagossomo; essa é uma estratégia para que o fungo não seja eliminado por meio das barreiras extracelulares de defesa. Ainda, o fungo em questão oculta suas β -glucanas imuno estimuladoras evitando receptores. Os fagolisossomos circulam pela corrente sanguínea e linfática, ativando a resposta imune específica, responsável por desenvolver anticorpos, e a resposta mediada por linfócitos T. A resposta dos linfócitos é dependente da liberação das citocinas (IL-12), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interferona-gama (IFN-gama); todos responsáveis pela ativação os macrófagos capazes de combater as leveduras intracelulares. Com isso, há formação de granulomas que podem apresentar necrose caseosa, evoluindo para fibrose e calcificação (Salomão, 2017).

O início da infecção por *Histoplasma capsulatum* ocorre após a inalação de seus esporos, a evolução da doença é diferente em cada paciente e requer classificação do quadro clínico. A Histoplasmose infecção é a manifestação assintomática após a formação de granulomas de contenção fúngica, que evolui com cicatrização dos focos latentes e cura espontânea (Arcieri *et al.* 2007).

A Histoplasmose pulmonar aguda é a manifestação sintomática após formação de granulomas. Em exame físico mostra ausculta de estertores e exame de imagem revela infiltrado focal associado a linfadenomegalia; em casos mais graves, pode mostrar infiltrado pulmonar difuso e bilateral, micro ou reticulonodular. Comumente, o paciente apresente sintomas como: tosse seca, dor torácica, taquipneia ou dispneia – conjuntamente com febre, calafrios, astenia, cefaleia e mal-estar; o prognóstico é de cicatrização espontânea (Salomão, 2017).

A Histoplasmose pulmonar crônica ocorre em pacientes com doenças respiratórias crônicas. Comum em homens tabagistas, com idade superior a 50 anos e histórico de efisema prévio. A sintomatologia consiste em: tosse seca ou produtiva, eventual hemoptise, dispneia crescente, febre moderada, inapetência, astenia e emagrecimento. O exame de imagem revela lesão intersticial densa localizada no terço superior dos pulmões e traves fibrosas e cavitação. A Histoplasmose disseminada oportunista, é a classificação dada quando há reativação da infecção fúngica frente a queda da imunidade do paciente. A Histoplasmose disseminada aguda é a mais grave e ocorre em pessoas de frágil imunidade como crianças, idosos e imunodeficientes. O paciente apresenta febre elevada, adinamia, perda de peso, linfadenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia e plaquetopenia. O exame de imagem revela pulmões com infiltrado difuso micro ou reticulonodular (Salomão, 2017). A Histoplasmose disseminada crônica caracteriza-se por disseminação visceral com lesões focais extrapulmonares e é comum em adultos imunossuprimidos. Os sintomas dessa classificação são: lesões na mucosa oral, lábios e laringe, podendo ocorrer lesões viscerais. O Histoplasmoma é o quadro mais grave e raro e é caracterizado pelo surgimento de massa tumoral pulmonar de evolução lenta e progressiva (Zaitz, 2010).

A Histoplasmose pulmonar aguda é o tipo mais comum com predomínio de casos isolados. O contágio se dá a partir do contato com fezes de galinhas ou morcegos e resulta em surtos agrupados. A maioria dos infectados são adultos do sexo masculino que trabalham exposto ao contato direto com material contaminante e apresentam evolução com cura espontânea (Unis, *et al.* 2005). A doença é endêmica na região dos pampas – sul do Brasil, Argentina e Uruguai -. O primeiro surto detalhadamente documentado de histoplasmose pulmonar aguda foi documentado em 2010, quando 6 cadetes da Força Aérea Argentina apresentarem problemas respiratórios após efetuarem limpeza de hangar onde foram encontrados excrementos. Todos os pacientes tiveram evolução favorável sem tratamento com antifúngico. Foram recolhidas amostras de solo misturado com fezes de pombos e morcegos, o que possibilitou a identificação da fase micelial do *Histoplasma capsulatum* (Negroni *et al.* 2010).

Em imunocompetentes, a histoplasmose aguda é comumente encontrado em crianças e adultos jovens, enquanto a forma crônica é comum em adultos e idosos, esse achado é justificado pelo fato de a forma aguda ocorrer após alta exposição a conídios, situação comum em locais de trabalho que envolvem atividades agrícolas ou trabalho braçal. Frequentemente, pacientes que desenvolvem a forma crônica são fumantes e/ou etilistas. O uso de antifúngicos para o tratamento é preciso principalmente entre pacientes que apresentem comorbidades como: doença pulmonar obstrutiva, enfisema pulmonar, tuberculose, paracoccidiomicose, diabetes ou doença renal crônica (Faiolla *et al.* 2013). A evolução é positiva quando o paciente é exposto a baixa carga de esporos (Filho *et al.* 2010)

Em pacientes portadores de SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida), a histoplasmose disseminada oportunista é a segunda infecção sistêmica mais comum com alta taxa de mortalidade associada. Nos exames laboratoriais realizados nos pacientes portadores HIV com esse síndrome fúngica observa-se prevalência de níveis de hemoglobina menores ou iguais a oito e valores de CD4 menor ou iguais a 100 células por mm³ de sangue. Ainda, em exames de imagem o infiltrado intersticial é o achado mais comum, seguido do infiltrado difuso e misto. Dentre as complicações mais presente estão, respectivamente, insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória e sepse. A taxa de mortalidade para as duas doenças associadas aproxima-se de 45% e isso ocorre em razão de o diagnóstico de ambas ocorrer quase simultaneamente (intervalo próximo a 60 dias) (Pontes *et al.* 2010). Frente a suspeita de infecção por *Histoplasma capsulatum* deve-se procurar um sinal comumente apresentados em pacientes com imunodeficiência, lesões de pele do tipo nódulo, úlcera ou placa especialmente nas mucosas (Cuéllar, 2018) (Danieri, 2016).

A identificação de sinalizadores de mal prognóstico quando há suspeita de histoplasmose é essencial para que o tratamento com antifúngico seja recomendado em tempo hábil. O diagnóstico em pacientes infectados, mas que não apresentam lesões cutâneas ou subcutâneas é mais demorado, o que demonstra que outros fatores devem ser levados em conta. Tais sinalizadores são: plaquetopenia, hipoalbuminemia e baixa contagem de CD4+ (Messina *et al.* 2018).

A tomografia computadorizada é um exame que auxilia para o diagnóstico de histoplasmose e é uma possibilidade a ser solicitada para pacientes residentes em áreas endêmicas, as manifestações tomográficas da histoplasmose são diversas. O achado mais comum nesse exame de imagem são nódulos, de tamanhos variados com necrose e calcificação. Em casos de histoplasmoma ocorre um único nódulo com calcificação laminar, histologicamente há tecido fibrótico – geralmente com margens regulares - ao redor de um granuloma necrótico. Os achados mais comuns nos quadros clínicos de histoplasmose aguda é consolidação irregular – imagem semelhante ao de pneumonia bacteriana. Áreas de consolidação do lobo superior com escavação progressiva e perda de volume são características de histoplasmose crônica (Mango *et al.* 2023).

O diagnóstico padrão ouro de histoplasmose é feito a partir da cultura do fungo e posterior identificação histológica, porém o teste de anticorpos é mais utilizado devido ao custo benefício e rapidez (Mango *et al.* 2023). Quando comparado a acurácia das técnicas PCR (reação em cadeia da polimerase) simples ou aninhada, seus resultados demonstram que ambas são capazes de diagnosticar os mesmos casos (Vaca, *et al.* 2014). As amostras usadas para determinação do patógenos são: escarro, tecido coletado em biópsia, medula óssea, líquido cerebrospinal ou urina; e estas devem ser armazenadas em recipiente estéril (França, 2019). O ideal é que o cultivo seja feito por 30 dias em meio de cultura Sabouraud enriquecido com clorofenicol e actidiona; caso o cultivo seja em temperatura ambiente o *Histoplasma capsulatum* crescerá com a aparência de algodão branco, enquanto em temperatura controlada a 37°C terá aspecto membranoso e cor bege, diferenças que se justificam pelo dimorfismo térmico (Zaitz, 2010). Porém, pode-se fazer a identificação direta por meio da técnica em que

se aquece a lâmina com uma gota de KOH 20% entre lâmina e lamínula e logo, aguarda em média 8 minutos para análise em microscópio com objetiva de 10x ou 40x. Para análise hematológica de rastreamento do *Histoplasma capsulatum*, comumente utiliza-se a coloração panótica como giemsa. A amostra de pacientes imunocomprometidos deve ser testada por 3 dias consecutivos a fim de identificar a presença de fungos saprófitos potencialmente patogênicos. Os fungos no achado histológico das formas crônicas estarão em número variável, com pouca ou nenhuma esporulação restrita ao citoplasma das células fagocitárias, porém nas formas disseminadas da doença, haverá granulomas mal formados em grande quantidade nos histiócitos, o que reafirma o imuno comprometimento do paciente (França, 2019). Em pacientes com lesões cutâneas ou de mucosa, a realização do estudo histológico é um método acessível, minimamente invasivo, rápido e de elevado valor diagnóstico (Cabeza, 2023).

O tratamento considerado de primeira linha para histoplasmose consiste no uso da anfotericina B intravenosa ou alguma de suas formulações lipídicas como anfotericina lipossomal (LAmB); outros fármacos também podem ser prescritos como itraconazol, fluconazol ou cetaconazol - com a ressalva deste não ser recomendado em terapia sistêmica (Develoux; Amona; Hennequin, 2021). O uso de fármacos para profilaxia é indicado para pacientes com imunocomprometimento que apresentam contagem de linfócitos T inferiores a 150 células/mm^3 e que vivam em regiões endêmicas. O medicamento recomendado no caso de profilaxia é o Itraconazol 200mg diário. Para pacientes HIV positivos com histoplasmose o tratamento é composto por duas fases: na primeira, opta-se por $0,7 \text{ mg/kg/dia}$ de DAmB ou 3 mg/kg/dia de LAmB por 14 dias; na segunda fase, é prescrito Itraconazol 200mg 3 vezes ao dia por 3 dias, seguido de 200g diários do mesmo fármaco por 12 meses (Castellanos, 2021).

4 CONCLUSÃO

A histoplasmose é uma doença fúngica com amplo espectro de manifestações clínicas. Apesar de sua incidência ser baixa quando comparada com outras infecções fúngicas, a falta de dados e pesquisas acerca do tema torna o diagnóstico ainda mais precário. Sua distribuição é mundialmente abrangente. No Brasil, as micoses sistêmicas não requerem notificação compulsória, assim como muitos outros países da América Latina, essa circunstância reforça a hipótese de subnotificação da histoplasmose.

Portanto, esta revisão não apenas consolida o conhecimento atual sobre histoplasmose, mas também aponta para áreas de pesquisa futura, como novas estratégias terapêuticas e intervenções preventivas, que podem melhorar significativamente os resultados clínicos e a gestão dessa importante condição de saúde pública.

REFERÊNCIAS

ARCIERI, E.S.; ROCHA, A.; MENDONÇA, C. N.; ANDREO, E. G. V.; FINOTTI, I. G. A.; FURLANETTO, R. L.; ARCIERI, R. S.; ROCHA, F. J.; RIZZO, L. V. Infectious Keratitis Secondary to *Histoplasma capsulatum*: The First Case Reports in Humans. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Brasil, v. 11, p. 595-597, 2007.

CABEZA, E.; ARRILLAGA, A.; DALCÍN, L.; CARBIA, M.; PERERA, P.; GONZÁLEZ, M.; ACUÑA, A.; BALLESTÉ, R.; ARTETA, Z. Diagnóstico micológico de histoplasmose en Uruguay, reporte de una serie de casos de la última década. **Revista Chilena Infectol**, Santiago, v. 40, p. 245-250, 2023.

CASTELLANOS, I. M. P.; PORRAS, J. D. S.; DÍAZ, K. S. R. Histoplasmose cerebral. **Acta Neurológica Colombiana**, Bogotá, v. 31, n. 1, supl. 1, p. 101-105, 2021.

DANERI, A. G. L.; ARECHAVALA, A.; IOVANNITTI, A. C.; MUJICA, M. T. Histoplasmoses diseminada em pacientes HIV /SIDA. **Medicina**, Buenos Aires, v. 76, n. 6, p. 332-337, 2016.

DEVELOUX, M.; AMONA, F. M.; HENNEQUIN, C. Histoplasmosis caused by *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*: A comprehensive review of cases from 1993 to 2019. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 73, p. 543-549, 2021.

DI MANGO, A. L.; GOMES, A. C. P.; HOCHHEGER, B.; ZANETTI, G.; MARCHIORI, E. Aspectos tomográficos da histoplasmosse pulmonar: ensaio iconográfico. **Radiol Bras**, Rio de Janeiro, p. 162–167, 2023.

FAIOLLA, R. C. L.; COELHO, M. C.; SANTANA, R. C.; MARTINEZ, R. Histoplasmosis in immunocompetent individuals living in an endemic area in the Brazilian Southeast. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Ribeirão Preto, p. 461-465, 2018.

FILHO, A. D.; WANKE, B.; CAVALCANTI, M. A. S.; MARTINS, L. M. S.; DEUS, A. C. B. Histoplasmosse no Nordeste do Brasil: Relato de três casos. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, Piauí, v. 15, n. 1, p. 110-114, 2010.

FRANÇA, F. S.; LEITE, S.B. Micologia e virologia. **SER – SAGAH**, Porto Alegre, p.211-230, 2019

MESSINA, F. A.; CORTI, M.; NEGRONI, R.; ARECHAVALA, A.; BIANCHI, M.; SANTISO, G. Histoplasmosis en pacientes con SIDA sin manifestaciones cutáneo-mucosas. **Revista Chilena Infectol**, Santiago, v. 35, n. 5, p. 560-563, 2023.

MURRAY, P. R. Microbiologia médica básica. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, p. 591-708, 2018.

NEGRONI, R.; DURÉ, R.; NARETO, Á. O.; ARECHAVALA, A. I.; MAIOLO, E. I.; SANTISO, G. M.; IOVANNITTI, C.; CAMOU, B. I.; CANTEROS, C. E. Brote de histoplasmosis en la Escuela de Cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. **Revista Argentina de Microbiología**, Buenos Aires, v. 42, p. 254-260, 2010.

PONTES, L. B.; LEITÃO, T. M. J. S.; LIMA, G. G.; GERHARD, E. S.; FERNANDES, T. A.; Características clínico-evolutivas de 134 pacientes com histoplasmosse disseminada associada a SIDA no Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Ribeirão Preto, p. 27-31, 2010.

SALOMÃO, R. Infectologia: Bases clínicas e tratamento. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, p. 314-334, 2017.

UNIS, G.; ROESCH, E. W.; SEVERO, L. C. Histoplasmosse pulmonar aguda no Rio Grande do Sul. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 31, n. 1, 2005

VACA, E. M.; MACHÍN, G. M.; ANDREU, C. F.; ZARAGOZÍ, MM. T. I.; RODRÍGUEZ,, A. G.; LANCHI, M. P.; RODRÍGUEZ, R. D. Diagnóstico molecular de histoplasmosis diseminada en pacientes cubanos con sida. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, La

Habana, v.66, n. 1, p. 120-131, 2014.

ZAITZ, C. Compendio de micologia médica. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, p. 313-322, 2010.