

## HISTOPLASMOSE RESIDUAL DOS PULMÕES E LINFONODOS BRONCOPULMONARES EM NECROPSIAS REALIZADAS EM UBERABA, MG

Sheila Jorge Adad, Maria Eliza Machado e Fábio Cândido Batista

Foram estudados pulmões e linfonodos broncopulmonares de 127 necrópsias seqüenciadas de adultos em Uberaba (MG), no período de 1992/1993, identificando-se nódulos e/ou linfonodos calcificados em 39 (30,7%) casos. Na intimidade destas estruturas calcificadas detectaram-se fungos com morfologia compatível com *Histoplasma capsulatum* em 27 (69,2%) das 39 necrópsias; a pesquisa de bacilo-álcool-ácido-resistente através da técnica de Fite-Faraco foi negativa em todos os casos. Concluiu-se que em Uberaba a maioria dos nódulos e/ou linfonodos pulmonares calcificados encontrados em necrópsias está relacionada à infecção por *Histoplasma capsulatum*, levantando a possibilidade de tratar-se de uma área endêmica de histoplasmose, informação importante para o diagnóstico desta micose sistêmica em imunodeprimidos.

*Palavras-chaves:* Histoplasmose. Pulmão. Complexo Primário. Nó de Ghon. Histoplasmose residual.

No Triângulo Mineiro, há referência à histoplasmose-infecção em soldados procedentes de Uberaba<sup>12</sup> e à histoplasmose residual em nódulos pulmonares calcificados de algumas necrópsias<sup>1</sup>. Porém, não existem estudos epidemiológicos sobre a referida micose nesta região. Por outro lado, com o advento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, a histoplasmose disseminada (HD), que era uma doença rara, tornou-se freqüente e casos passaram a ser diagnosticados em Uberaba<sup>2</sup> e Uberlândia<sup>5</sup>. Em vista desse comportamento da infecção, pareceu-nos de interesse investigar, de modo sistematizado a etiologia dos nódulos pulmonares em necrópsias, visto que em áreas endêmicas para histoplasmose, a maioria dos nódulos e/ou linfonodos pulmonares calcificados contém *Histoplasma capsulatum* (Hc) em seu interior<sup>1,8,10,16,20</sup>.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram pesquisados nódulos pulmonares e calcificações em linfonodos em torno dos

brônquios intra e extrapulmonares (broncopulmonares), bilateralmente, em 127 adultos necropsiados na Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro em 1992 e 1993. Estes órgãos eram fixados em formol a 4%, e a seguir examinados, procurando-se detectar através da palpação e após secções, nódulos pulmonares (NPC) e/ou linfonodos pulmonares ou broncopulmonares calcificados (LBPC). Estas estruturas eram retiradas, submetidas à descalcificação e processadas para inclusão em parafina. Os cortes histológicos eram corados por hematoxilina-eosina para avaliação microscópica global e pelos métodos de Grocott (prata-metenamina) e PAS (ácido periódico de Schiff) para detecção de fungos; para pesquisa de bacilo-álcool-ácido-resistente (*baar*) foi utilizada a técnica de Fite-Faraco.

### RESULTADOS

Foram identificados NPC e/ou LBPC em 39 (30,7%) das 127 necrópsias. Treze indivíduos apresentavam NPC e LBPC concomitantemente; em 15 necrópsias identificou-se somente NPC e em 11 apenas LBPC.

Em três necrópsias foram encontrados mais de um NPC, sendo que em dois pacientes havia dois nódulos e em um, sete. No total identificamos 36 NPC. Os NPC localizavam-se predominantemente na região subpleural. A

Disciplina de Patologia Especial e Curso de Pós-graduação em Patologia Humana da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG.

Apoio Financeiro - FAPEMIG e CNPq

Endereço para correspondência: Dr<sup>a</sup> Sheila Jorge Adad. Patologia Especial/HE/FMTM. R. Getúlio Guaritá 130, 38025-440 Uberaba, MG, Brasil.

Recebido para publicação em 28/11/95.

Figura 1 mostra a distribuição dos NPC nos lobos pulmonares; nota-se que o lobo mais freqüentemente acometido foi o superior esquerdo.

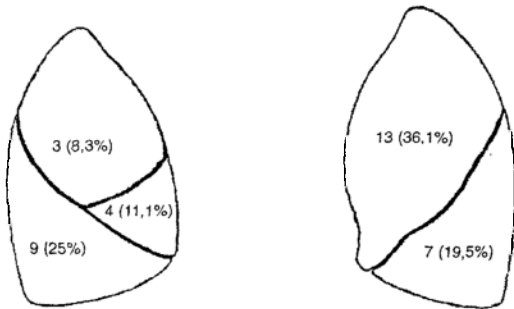


Figura 1 - Distribuição dos nódulos calcificados nos lobos pulmonares de ambos os pulmões.

Os nódulos eram arredondados, mediam entre 0,1 e 1cm sendo que 22 (61,1%) deles mediam menos que 0,5cm. Mostravam, em geral, um centro brancacento e pétreo envolto por faixa fibrosa (Figura 2A).

LBPC foram identificados bilateralmente em 4 casos. No total encontramos 28 LBPC. As áreas calcificadas nos linfonodos mediam entre 0,2 e 1,4cm de diâmetro máximo, sendo ora isoladas (Figura 2B), ora confluentes. Em 15 (53,6%) pacientes localizavam-se à direita e em 13 (46,4%) à esquerda. Apresentavam, em geral, centro brancacento e pétreo, por vezes de formato irregular, envolto por fibrose.



Figura 2 - Em A, superfície de corte de nódulo pulmonar mostrando centro brancacento, calcificado, envolto por faixa fibrosa. Em B, superfície de corte de linfonodo do hilo pulmonar constituído por focos de material brancacento, necrótico e calcificado.

O estudo microscópico dos 36 NPC evidenciou em 24 (66,7%) necrose central, envolta por fibrose da qual partiam traves de tecido ósseo metaplásico, com (Figura 3) ou sem medula óssea (Figura 4). Em 10 (27,8%) NPC havia necrose e fibrose, porém sem ossificação (Figura 5); 5 destes mostravam também infiltrado inflamatório constituído por escassos macrófagos, células gigantes (Figura 6) e linfócitos em torno da necrose. Dois (5,5%) NPC não apresentavam necrose central; eram constituídos apenas por ossificação e fibrose.

Microscopicamente, 6 (21,4%) dos 28 LBPC apresentavam necrose central, envolta por ossificação e fibrose. Não havia ossificação em 22 (78,6%) LBPC; todos eles apresentavam centro necrótico com fibrose em torno e, em 5 destes, observava-se também componente inflamatório na periferia, constituído por esparsos macrófagos e células gigantes em torno de necrose.

A pesquisa de fungos através da técnica de Grocott foi positiva em 27 (69,2%) das 39 necrópsias que apresentavam NPC ou LBPC, encontrando-se fungos em 28 (77,8%) dos 36 NPC e em 16 (57,1%) dos 28 LBPC. O aspecto morfológico foi compatível com *Histoplasma capsulatum* (Hc) em todos os casos; os fungos eram arredondados ou ovóides, com contorno, ora liso, ora irregular, medindo cerca de 3 a 5µm, com brotamentos únicos de tamanho similar (Figura 7) e localizavam na região central dos nódulos. Os fungos coraram-se também pelo PAS somente em um NPC. O percentual de

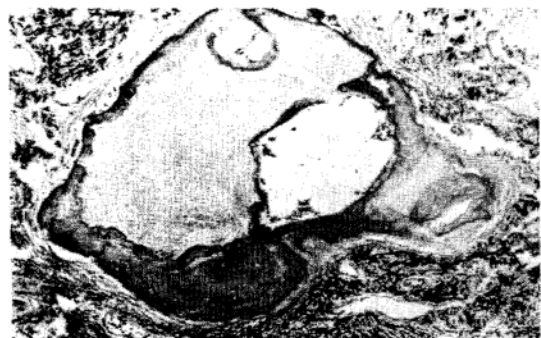


Figura 3 - Fotomicrografia de nódulo pulmonar mostrando centro necrótico envolto por ossificação com focos de medula óssea predominantemente com células adiposas e fibrose mais externamente. HE 40x.



Figura 4 - Nódulo pulmonar constituído por centro necrótico-calcificado, envolto por osso metaplásico, sem medula óssea evidente, circundado por fibrose. HE 100x.

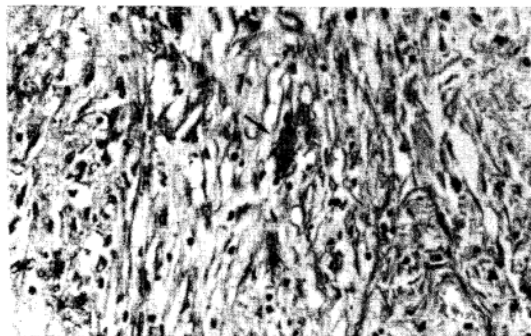


Figura 6 - Região periférica de nódulo pulmonar apresentando discreto infiltrado inflamatório mononuclear com célula gigante de permeio (seta). HE 200x.



Figura 5 - Nódulo com centro necrótico-calcificado envolto por fibrose, sem ossificação. HE 100x.

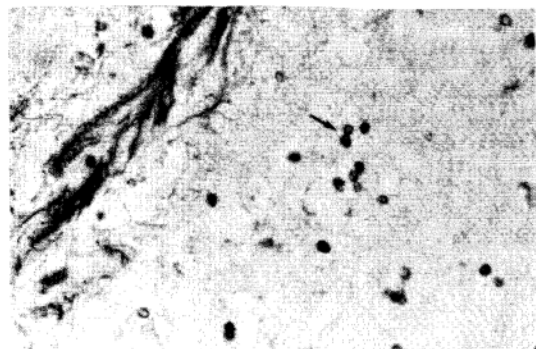


Figura 7 - Fotomicrografia de nódulo pulmonar corado pela prata-metenamina evidenciando fungos arredondados ou ovóides, com brotamentos úmidos de tamanho similar (seta). Grocott 1000x.

positividade para Hc nos NPC foi semelhante nos diversos lobos, havendo, portanto, maior número de casos de histoplasmose no lobo onde havia maior número de NPC (superior esquerdo). O índice de positividade para Hc foi discretamente maior nos NPC e LPBC com tamanho  $\geq 0,5$ cm. Em nenhum caso identificou-se baar. As Tabelas 1 e 2 sumarizam os achados da microscopia mostrando a freqüência de Hc nos NPC e LBPC.

Resumindo os dados macro e microscópicos, encontramos histoplasmose residual em 27 (69,2%) das 39 necropsias com NPC e/ou LBPC, o que representa 21,3% do total de 127 necropsias.

Tabela 1 - Estrutura microscópica geral dos nódulos pulmonares calcificados em relação à presença de fungo compatível com *Histoplasma capsulatum*.

Estrutura do nódulo	Número de nódulos	Histoplasma	
		n <sup>o</sup>	%
Necrose+ossificação+fibrose	24	20	83,3
Necrose + fibrose*	10	8	80,0
Ossificação + fibrose	2	0	0,0
Total	36	28	77,8

\* Em 5 desses casos havia também macrófagos, linfócitos e células gigantes em torno.

Tabela 2 - Estrutura microscópica geral dos 28 linfonodos pulmonares ou broncopulmonares calcificados em relação à presença de fungo compatível com *Histoplasma capsulatum*.

Estrutura da área calcificada	Número de linfonodos	Histoplasma	
		n <sup>o</sup>	%
Necrose + ossificação + fibrose	6	2	33,3
Necrose + fibrose*	22	14	63,7
Total	28	16	57,1

\* Em 5 desses casos havia também macrófagos linfócitos e células gigantes em torno.

## DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram que a frequência de histoplasmose residual em pulmões e linfonodos broncopulmonares de necropsias realizadas em Uberaba, MG (21,3%) é pouco maior que a de Botucatu<sup>17</sup>, SP (18%), porém, muito maior que a relatada por Lemos<sup>9</sup> em São Paulo, SP (0,6%). Não podemos compará-la com a com a de Salvador, BA, pois os autores<sup>11</sup> não citaram qual o número total de necropsias em que pesquisaram calcificações.

A frequência encontrada em Uberaba é similar a de Nova Orleans<sup>1</sup> (22%). Entretanto, nosso índice é bem menor que o detectado em estudos necroscópicos de algumas cidades norte-americanas como Cincinnati<sup>15</sup>, Memphis<sup>10</sup> e Tucson<sup>16</sup> cujas frequências foram 67%, 64% e 47,5%, respectivamente, e que são áreas conhecidas de histoplasmose endêmica.

Não encontramos estudos sobre histoplasmose residual em necropsias em Minas Gerais, exceto, análise não sistematizada que fizemos anteriormente em casos isolados<sup>1</sup>. Entretanto, se compararmos a frequência de sensibilidade à histoplasmina neste Estado, que foi de 11,2%<sup>3</sup> e 13%<sup>12</sup>, com a frequência de Hc em nosso material de necropsia (21,3%), aparentemente, a histoplasmose-infecção é mais comum na região de Uberaba, pois, embora o tipo de estudo que realizamos não permita uma conclusão em termos epidemiológicos, há referências de que somente metade a um quarto dos indivíduos sensíveis à histoplasmina apresentam calcificações pulmonares<sup>9</sup>.

Por outro lado, nossos achados mostram que em necropsias realizadas em Uberaba, a principal causa de NPC e/ou LBPC é a infecção por Hc (69,2%), sendo mais freqüente que em Salvador<sup>11</sup> e Botucatu<sup>17</sup>, onde diagnosticaram-se fungos com morfologia compatível com Hc em 38 e 50% dos nódulos, respectivamente. Nos Estados Unidos a histoplasmose também é a principal causa deste tipo de lesão<sup>10 13 15 16 20</sup>. É interessante ressaltar que em estudos realizados em Tucson<sup>16</sup> e Botucatu<sup>17</sup>, consideradas áreas endêmicas para coccidioomicose e paracoccidioomicose, respectivamente, a principal causa de nódulos pulmonares calcificados também foi a histoplasmose.

Em relação à distribuição dos nódulos com Hc nos vários lobos pulmonares nossos achados diferem dos de Straub e Schwarz<sup>15</sup>, todavia não conhecemos a explicação para

este fato. De outro lado, em relação à distribuição nos dois pulmões nossos achados foram semelhantes aos daqueles autores<sup>15</sup>. Ainda com referência ao aspecto macroscópico, alguns autores afirmam que quanto maior o NPC ou LPBC, maior a probabilidade do mesmo estar relacionado à infecção por Hc<sup>15</sup>; tendência similar ocorreu também em nosso material, porém não foi significativa.

Quanto à estrutura microscópica dos NPC nossos achados diferem daqueles de Queiroz e Siqueira<sup>14</sup>, que consideram a persistência do arcabouço da arquitetura pulmonar e a metaplasia óssea elementos importantes para correlacionar com infecção por Hc, visto que em nosso material estavam presentes também em alguns nódulos nos quais não detectamos Hc. Além disso, esse mesmo aspecto têm sido descrito em nódulos de coccidioomicose e tuberculose<sup>16</sup>.

Quanto à questão de se caracterizar os achados de histoplasmose residual como verdadeiro complexo primário antigo de histoplasmose, há controvérsias na literatura. A maioria dos autores<sup>10 11 15 16</sup> usa esta nomenclatura devido à semelhança morfológica com a primo-infecção da tuberculose e inclusive considera os NPC isolados ou LBPC isolados como indicativos de antigo complexo primário. Entretanto, Goodwin e cols<sup>7</sup> não recomendam esta denominação, porque referem que a resposta do indivíduo é diferente nas duas infecções, visto que na tuberculose uma segunda exposição ao bacilo gera uma resposta diferente daquela vista na primeira, enquanto, segundo estes autores, na histoplasmose a resposta pode ser a mesma em sucessivas exposições ao agente.

A respeito da etiologia dos NPC e LBPC, nos quais foi negativa a pesquisa de fungos e baar, consideramos provável que tenham etiologia tuberculosa, pois, não é fácil encontrar o bacilo num único corte nestas calcificações. Ao contrário, o Hc é freqüentemente identificado em cortes histológicos de nódulos e/ou linfonodos calcificados corados pela prata-metamina mesmo décadas após a infecção, quando em geral o fungo é inviável<sup>13 16 18</sup>, sendo por isso, usualmente negativas a cultura e a pesquisa através do PAS. Entretanto, especificamente no nosso estudo não podemos considerar o PAS, porque observamos que a descalcificação que utilizamos alterou a coloração através desta técnica. Assim, não

podemos avaliar a viabilidade dos fungos em nosso material, pois, não realizamos cultura. Porém, estudos que trabalharam com cultura<sup>4 10 15 20</sup> obtiveram resultados negativos<sup>4 15 20</sup> ou positividade muito baixa como Mashburn e cols<sup>10</sup> que foi de 1%. Portanto, se o Hc parece inviável na maioria dos nódulos, torna-se difícil explicar a histoplasmose disseminada como decorrente de reativação endógena<sup>4 10</sup>. É provável que, mesmo em aidéticos, seja mais freqüente a reinfeção exógena<sup>19</sup>, o que seria fácil de se entender nas regiões endêmicas de histoplasmose. Por isso, é importante identificar áreas endêmicas de histoplasmose para auxiliar no diagnóstico desta micose.

Embora neste estudo tenhamos colhido dados dos pacientes como naturalidade, procedência e profissão não foi possível concluir em relação aos mesmos devido ao número de casos relativamente pequeno para este tipo de análise. Por outro lado, para afirmar que estamos em área endêmica para histoplasmose, seria necessário realizar inquérito clínico-epidemiológico.

Podemos concluir, a partir deste estudo, que a maioria das calcificações em pulmões e linfonodos broncopulmonares em necropsias realizadas em Uberaba está relacionada à infecção por Hc.

## SUMMARY

*Lungs and bronco-pulmonary lymph nodes were studied from 127 sequential adult autopsies done in Uberaba, MG, Brazil through the years 1992 and 1993. Calcified lung nodules and/or calcified lymph nodes were found in 39 (30.7%) cases. For 27 (69.2%) out of those 39 autopsies, fungi morphologically compatible with Histoplasma capsulatum were found within those calcified structures. Fite-Faraco stain for acid-fast bacilli was negative for all cases. It is concluded that the majority of calcified pulmonary nodes and calcified regional lymph nodes found at autopsies in Uberaba are related to infection with H. capsulatum. These findings raise the possibility for this fungal disease to be endemic in Uberaba. Such information might be relevant to the diagnosis of this systemic mycosis.*

*Key-words: Histoplasmosis. Lung. Primary complex. Ghon's node. Residual histoplasmosis.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Edmundo Chapadeiro pela análise crítica e sugestões e aos bolsistas de Iniciação

Científica (FAPEMIG) Aparecido P. Amorim, Renata M. Etchebehere e Rosemary K. Asai por auxiliarem na obtenção de parte deste material.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adad SJ, Andrade DCS, Meneses ACO. Estudo histopatológico de nódulos pulmonares calcificados em necropsias no Triângulo Mineiro. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 24 (supl. ID):30, 1991.
2. Adad SJ, Demachki S, Batista FC, Machado ME, Lazo J. Histoplasmose sistêmica em paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida. Relato de caso. *In*: Resumos do X Congresso da Associação Médica de Minas Gerais, Uberaba, p.70, 1993.
3. Armond S, Furtado TA, Oliveira LG, Neves J. Investigações sobre a histoplasmose-infecção em Minas Gerais. Revista da Associação Médica de Minas Gerais 21:27-32, 1970.
4. Baker RD. Histoplasmosis in routine autopsies. The American Journal of Clinical Pathology 41:457-470, 1964.
5. Borges AS, Rocha A, Araújo FRN, Ferreira MS, Burgarelli MKN, Silvestre MTA, Nishioka SA. Histoplasmose disseminada em imunodeprimidos. Análise clínico-evolutiva de 12 casos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 28(supl. D):33, 1995.
6. Bullock NE. *Histoplasma capsulatum*. *In*: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 4th edition, Churchill Livingstone, New York, p. 2340-2353, 1995.
7. Goodwin RA, Loyel JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. Medicine 60:231-266, 1981.
8. Haugen RK, Baker, RD. The pulmonary lesions in cryptococcosis with special reference to subpleural nodules. The American Journal of Clinical Pathology 24(II):1381-1390, 1954.
9. Lemos S. Contribuição ao estudo da histoplasmose humana com especial referência aos nódulos residuais da primo-infecção. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1972.
10. Mashburn JD, Dawson DE, Young JM. Pulmonary calcifications and histoplasmosis. The American Review of Respiratory Diseases 84:208-16, 1961.
11. Negróni R. Histoplasmose. *In*: Veronesi R, Focaccia R, Dietze R (eds) Veronesi. Doenças infecciosas e parasitárias, 8ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.651-660, 1991.

12. Oliveira LG, Damasceno CAV, Nogueira FS, Neves L, Melo GR, Carvalho MAR. Prova de sensibilidade à histoplasmína em indivíduos de várias regiões, principalmente do estado de Minas Gerais. *Revista da Associação Médica de Minas Gerais* 20:93-98, 1969.
13. Puckett TF. Pulmonary histoplasmosis; a study of 22 cases with identification of *H. capsulatum* in resected lesions. *The American Review of Tuberculosis* 67:453-476, 1953.
14. Queiroz CQ, Siqueira LA. Histoplasmose residual em material de autópsia. *Revista de Patologia Tropical* 2:107-114, 1975.
15. Straub M, Schwarz J. The healed primary complex in histoplasmosis. *The American Journal of Clinical Pathology* 25:727-741, 1955.
16. Straub M, Schwarz J. Primary pulmonary arrested lesions of coccidioidomycosis and histoplasmosis: a study of autopsy material in Tucson, Arizona. *The American Journal of Clinical Pathology* 26:998-1009, 1956.
17. Ueda A, Franco M. Primary complex of paracoccidioidomycosis in a hyperendemic area: an autopsy study. *In: Resumos Encuentro Internacional sobre Paracoccidioidomycosis, Caracas p. C8, 1989.*
18. Yoneda K. Scar carcinomas of the lung in a histoplasmosis endemic area. *Cancer* 65:164-168, 1990.
19. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, Norris SA, Webb DH, Zeckel ML. Disseminated histoplasmosis in the Acquired Immune Deficiency Syndrome: clinical findings, diagnosis and review of the literature. *Medicine* 69:361-374, 1990.
20. Zimmerman LCLE. Demonstration of *histoplasma* and *coccidioides* in so called tuberculomas of lung. Preliminary report on thirty-five cases. *AMA Archives of Internal Medicine* 94(section II):690-699, 1954.