

## Histoplasmose simulando neoplasia primária de pulmão ou metástases pulmonares\*

Histoplasmosis mimicking primary lung cancer or pulmonary metastases

Aline Gehlen Dall Bello, Cecilia Bittencourt Severo, Luciana Silva Guazzelli, Flavio Mattos Oliveira, Bruno Hochhegger, Luiz Carlos Severo

### Resumo

**Objetivo:** Descrever as principais características clínico-radiológicas de pacientes com histoplasmose simulando câncer de pulmão. **Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo baseado na análise dos prontuários médicos de 294 pacientes diagnosticados com histoplasmose no Laboratório de Micologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em Porto Alegre (RS), entre 1977 e 2011. O diagnóstico de histoplasmose foi estabelecido por cultura, exame histopatológico ou identificação de bandas M ou H por imunodifusão. Após identificar os pacientes com lesões macroscópicas e com achados compatíveis de malignidade em radiografia ou TC de tórax, os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes com história de câncer e lesões simulando metástases (grupo HC) e pacientes sem história de câncer com lesão simulando neoplasia primária (SHC). **Resultados:** Dos 294 pacientes com histoplasmose, 15 apresentaram lesões simulando neoplasia primária ou metástases (9 e 6 nos grupos HC e SHC, respectivamente). A idade dos pacientes variou de 13 a 67 anos (mediana, 44 anos) Dos 15 pacientes, 14 (93%) apresentaram lesões pulmonares no momento da internação. **Conclusões:** A síndrome clínica e radiológica da doença neoplásica não se limita a malignidade, e, portanto, as doenças infecciosas granulomatosas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

**Descritores:** Histoplasmose; Nódulos pulmonares múltiplos; Nódulo pulmonar solitário.

### Abstract

**Objective:** To describe the main clinical and radiological characteristics of patients with histoplasmosis mimicking lung cancer. **Methods:** This was a retrospective descriptive study based on the analysis of the medical records of the 294 patients diagnosed with histoplasmosis between 1977 and 2011 at the Mycology Laboratory of the Santa Casa Sisters of Mercy Hospital of Porto Alegre in the city of Porto Alegre, Brazil. The diagnosis of histoplasmosis was established by culture, histopathological examination, or immunodiffusion testing (identification of M or H precipitation bands). After identifying the patients with macroscopic lesions, as well as radiological and CT findings consistent with malignancy, we divided the patients into two groups: those with a history of cancer and presenting with lesions mimicking metastases (HC group); and those with no such history but also presenting with lesions mimicking metastases (NHC group). **Results:** Of the 294 patients diagnosed with histoplasmosis, 15 had presented with lesions mimicking primary neoplasia or metastases (9 and 6 in the HC and NHC groups, respectively). The age of the patients ranged from 13 to 67 years (median, 44 years). Of the 15 patients, 14 (93%) presented with pulmonary lesions at the time of hospitalization. **Conclusions:** The clinical and radiological syndrome of neoplastic disease is not confined to malignancy, and granulomatous infectious diseases must therefore be considered in the differential diagnosis.

**Keywords:** Histoplasmosis; Multiple pulmonary nodules; Solitary pulmonary nodule.

---

\* Trabalho realizado na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Aline Gehlen Dall Bello. Avenida Independência, 75, Centro, CEP 90050-070, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel. 55 51 3214-8009. E-mail: alinegdb@ibest.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 23/7/2012. Aprovado, após revisão, em 2/10/2012.

## Introdução

A infecção pelo fungo dimórfico térmico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*) pode produzir um amplo espectro de manifestações clínicas, indo de queixas respiratórias autolimitadas a infecções progressivas e potencialmente letais. A infecção pulmonar primária resulta da inalação de microconídios do ar, sendo a grande maioria das infecções autolimitada – na maior parte dos casos, a infecção se limita aos pulmões – contudo, desde o início da epidemia da AIDS, a histoplasmose disseminada tem sido relatada com mais frequência.<sup>(1,2)</sup>

As correntes de ar podem carregar os microconídios por milhas, expondo os indivíduos ao contato indireto com um sítio contaminado. Além disso, o fungo pode estar presente em sítios ambientais que aparentemente não estão contaminados por fezes de aves e morcegos, reduzindo assim a possibilidade de suspeição de histoplasmose.<sup>(3)</sup> No Brasil, a histoplasmose é um tema recorrente em pneumologia.<sup>(4-8)</sup> Uma revisão da literatura revelou a existência de casos de histoplasmose simulando malignidade.<sup>(9-11)</sup> A raridade dessa manifestação motivou a realização deste estudo, cujo objetivo é descrever as principais características clínico-radiológicas de pacientes com histoplasmose simulando câncer. Fazemos também uma revisão da literatura sobre o tema.

## Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo baseado na análise dos prontuários médicos de 294 pacientes diagnosticados com histoplasmose no Laboratório de Micologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em Porto Alegre (RS), entre 1977 e 2011. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do hospital (Protocolo nº 306/11). O diagnóstico de histoplasmose foi estabelecido por cultura, exame histopatológico ou identificação de bandas M ou H por imunodifusão.<sup>(6)</sup>

Após identificação dos pacientes com lesões macroscópicas e com achados compatíveis de malignidade em radiografia ou TC de tórax, os mesmos foram divididos em dois grupos: pacientes com história de câncer e lesões simulando metástases (grupo HC) e pacientes sem história de câncer com lesão simulando neoplasia primária (SHC). Os critérios radiológicos para inclusão nos

grupos foram os seguintes: ter múltiplas lesões, ter alta prevalência de lesões pulmonares nos lobos inferiores (grupo HC), ou ter uma lesão sólida solitária com atenuação homogênea de partes moles e sem calcificações benignas ou contornos espiculados.

## Resultados

Dos 294 pacientes diagnosticados com histoplasmose, 15 apresentavam lesões simulando neoplasia primária ou metástases. Os sintomas clínicos mais frequentes foram febre, tosse, perda de peso e dor torácica. Cinco pacientes eram assintomáticos. Dos 15 pacientes, 9 tinham história de câncer e apresentavam lesões simulando metástases (grupo HC; Figura 1) e 6 não tinham história de câncer e apresentavam pelo menos uma lesão simulando neoplasia primária (grupo SHC; Figura 2).

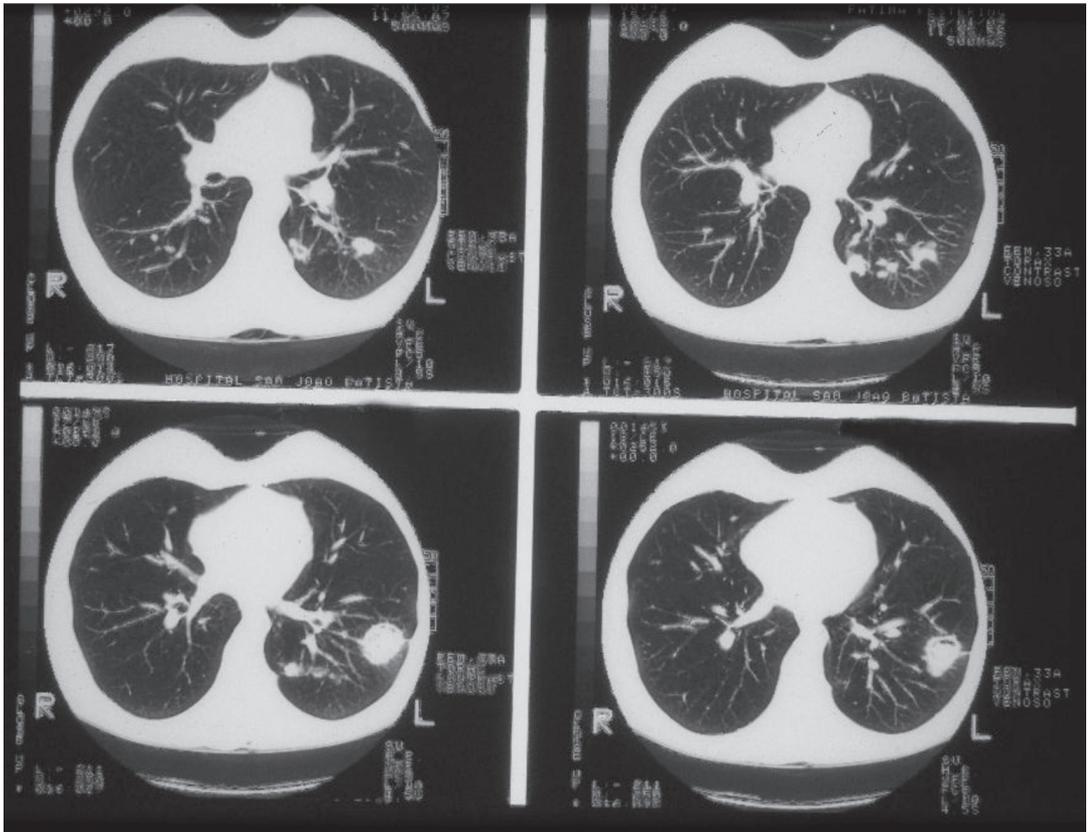
Os achados clínicos, demográficos e laboratoriais são apresentados na Tabela 1. A idade dos pacientes variou de 13 a 67 anos (mediana: 44 anos).

Dos 15 pacientes, 14 (93%) apresentavam lesões pulmonares no momento da internação. Em todos os 15 pacientes, o diagnóstico de histoplasmose foi feito pela demonstração de leveduras ovais, típicas do *H. capsulatum*, em amostras de biópsia coradas com metenamina argêntica. O diagnóstico foi confirmado por cultura em apenas 4 casos, embora a cultura tenha sido solicitada em apenas 5 casos. Sete pacientes foram testados para a presença de anticorpos específicos contra o *H. capsulatum*, e 6 desses 7 apresentaram resultados negativos.

## Discussão

Os resultados do presente estudo reforçam o fato de que a síndrome clínica da doença neoplásica não se limita a malignidade e que as doenças infecciosas granulomatosas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. A exclusão da histoplasmose do diagnóstico diferencial de lesões pulmonares pode atrasar o processo diagnóstico.

Existem relatos esporádicos de pacientes com histoplasmose que foram erroneamente diagnosticados como portadores de câncer de cabeça e pescoço,<sup>(2,12)</sup> câncer de pulmão primário,<sup>(13-15)</sup> ou linfoma.<sup>(16,17)</sup> Em tais casos, o exame citológico do líquido pleural pode sugerir



**Figura 1** – Histoplasmose pulmonar em uma paciente de 29 anos de idade com história de melanoma e tratamento com agentes antineoplásicos (paciente 5). As imagens de TC evidenciam múltiplos nódulos nitidamente circunscritos e aleatoriamente distribuídos, com predomínio no pulmão esquerdo.

neoplasia, pois as células gigantes nas quais o *H. capsulatum* está presente podem ser confundidas com linfoblastos malignos.<sup>(18)</sup> É interessante observar que o granuloma da histoplasmose pode estar associado a um tipo de carcinoma de pulmão.<sup>(14)</sup> Nas imagens de TC, assim como nas imagens obtidas por técnicas mais avançadas, tais como a tomografia por emissão de pósitrons, a histoplasmose pode simular lesões malignas.

Os pacientes imunodeprimidos, tais como aqueles em nosso grupo HC, são mais susceptíveis à doença disseminada. Na literatura, aproximadamente dois terços dos pacientes com histoplasmose disseminada crônica apresentam comprometimento da orofaringe ou da laringe, que é quase invariavelmente a característica clínica que leva ao diagnóstico,<sup>(19)</sup> e um de nossos pacientes (paciente 6) apresentou esse tipo de lesão. Além disso, encontrou-se comprometimento da adrenal em mais da metade de todos os pacientes com histoplasmose disseminada, sendo

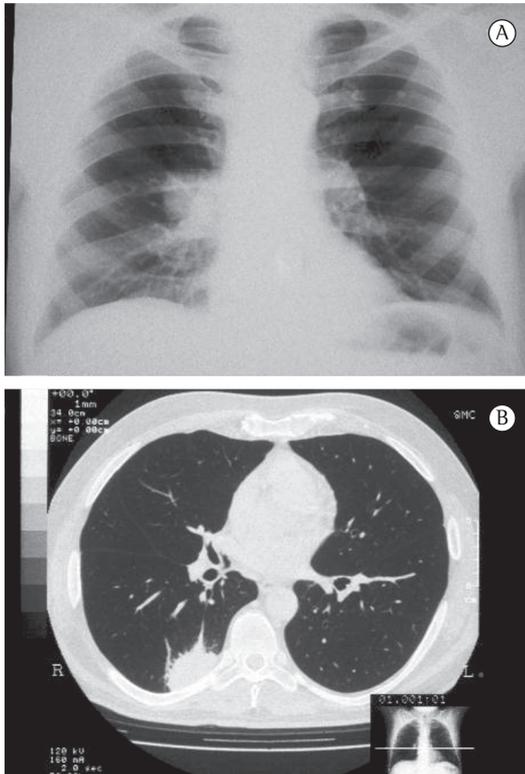
as lesões encontradas mais frequentemente na zona reticular; isso pode ser devido à presença de concentrações maiores de cortisol corrente abaixo, ou seja, *downstream*, no caminho da secreção para o sistema venoso central medular.<sup>(19)</sup> Três dos pacientes no grupo HC tinham doença disseminada. Desses 3, apenas 1 foi submetido a autópsia (caso 1), a qual mostrou comprometimento da adrenal. As lesões cutâneas de histoplasmose disseminada são pouco frequentes, sendo mais comumente encontradas em indivíduos infectados pelo HIV,<sup>(20)</sup> o que quase nenhum de nossos pacientes era.

Os pacientes no grupo SHC demonstraram que a histoplasmose pode ocorrer em indivíduos que não são aparentemente imunodeprimidos. Devido ao fato de que os achados de imagem frequentemente simulam outras infecções granulomatosas e processos neoplásicos, eles não são considerados diagnósticos.<sup>(17)</sup> Histoplasmose no mediastino é um diagnóstico incomum que possui apresentação semelhante à de outras

**Tabela 1** – Achados clínico-radiológicos, diagnósticos, tratamento e desfechos dos 15 pacientes com histoplasmoze simulando câncer de pulmão primário ou metastático.

Pacientes com história de câncer									
Paciente	Idade, anos/Sexo	Doença primária	Apresentação clínica	Achados da radiografia de tórax	Sítio(s) de infecção	Diagnóstico		Tratamento	Desfecho
						Hist	Cult		
1	58/M	Mieloma múltiplo	Disseminada	Consolidação	Pulmão, linfonodo mediastinal, suprarenal	+	ND	Nenhum	Óbito
2	40/F	Tumor carcinóide	Pulmonar/histoplasmoza	Nódulos	Pulmão	+	-	Cirurgia	Melhora
3	32/M	Linfoma	Disseminada	Massa	Pulmão, pele	+	+	Nenhum	Óbito
4	67/M	Carcinoma de células escamosas	Pulmonar/histoplasmoza	Massa, consolidação	Pulmão	+	-	Itraconazol	Melhora
5	29/F	Melanoma	Pulmonar	Nódulos	Pulmão	+	-	Não relatado	Não relatado
6	13/F	Linfoma	Disseminada	Nódulos	Pulmão, laringe	+	ND	Itraconazol	Melhora
7	50/F	Adenocarcinoma pancreático	Disseminada	Nódulos	Pulmão, pleura	+	ND	Nenhum	Óbito
8	58/M	Linfoma	Disseminada	Infiltrados pulmonares	Pulmão	+	ND	Não relatado	Não relatado
9	54/F	Carcinoma de mama	Pulmonar	Massa	Pulmão	+	ND	Cirurgia	Melhora
Pacientes sem história de câncer									
Paciente	Idade, anos/Sexo	Doença primária	Apresentação clínica	Achados da radiografia de tórax	Sítio(s) de infecção	Diagnóstico		Tratamento	Desfecho
						Hist	Cult		
10	25/M	AIDS	Disseminada	Normal	Faringe, pele	+	ND	Anfotericina B	Melhora
11	66/M	Hipertensão arterial	Pulmonar/histoplasmoza	Massa	Pulmão, linfonodo	+	-	Itraconazol	Melhora
12	63/F	Nenhuma	Pulmonar/histoplasmoza	Massa	Pulmão	+	-	Cirurgia	Melhora
13	25/F	Nenhuma	Pulmonar/histoplasmoza	Massa	Pulmão	+	-	Itraconazol	Melhora
14	13/M	Nenhuma	Disseminada	Nódulo	Pulmão, mediastinal	+	ND	Itraconazol	Melhora
15	67/M	Transplante de fígado	Pulmonar	Massa	Pulmão	+	ND	Não relatado	Não relatado

Hist: histopatologia, cortes de tecido (H&E e Grocott-Gomori com metenamina argêntica); IDh: imunodifusão para *Histoplasma capsulatum*; Cult: cultura em meio Sabouraud dextrose agar e Mycosel<sup>®</sup>; e ND: não determinado.



**Figura 2** – Histoplasmoma em um paciente de 66 anos de idade com hipertensão arterial (paciente 11). Em A, radiografia de tórax em incidência posteroanterior e, em B, TC de tórax evidenciando uma consolidação homogênea (3 cm de diâmetro) no segmento superior do lobo inferior direito.

condições benignas e neoplásicas encontradas no tórax.<sup>(21)</sup> O princípio de que um nódulo pulmonar circunscrito solitário é diagnóstico de carcinoma salvo prova em contrário está bem estabelecido (pacientes 4, 11, 12 e 13), especialmente em casos de histoplasmoma crescente.<sup>(22)</sup>

A abordagem diagnóstica depende do tipo de infecção e da quantidade de microconídios inalados. Uma variedade de exames, incluindo cultura, coloração específica para células fúngicas, detecção de antígenos e testes sorológicos para anticorpos, são utilizados para o diagnóstico da histoplasmose. A sensibilidade dos exames laboratoriais depende da manifestação clínica da histoplasmose (disseminada, pulmonar crônica ou autolimitada).<sup>(20)</sup> Observamos essas diferenças e a importância de se utilizar mais de um método diagnóstico. Em nossa coorte, os pacientes com histoplasmoma (pacientes 11 e 12) não mostraram anticorpos específicos contra

o *H. capsulatum*; isso também pode acontecer em pacientes imunodeprimidos com culturas positivas.<sup>(20)</sup> Essa informação pode ser útil, pois a ausência de anticorpos específicos costuma estar associada à ausência de infecção em pacientes imunocompetentes.

Em conclusão, a histoplasmose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de câncer de pulmão primário e metastático, pois o atraso no tratamento pode permitir a ocorrência de manifestações graves do primeiro.

## Referências

1. Kauffman CA. Histoplasmosis. Clin Chest Med. 2009;30(2):217-25. v. PMID:19375629. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.02.002>
2. Loh FC, Yeo JF, Tan WC, Kumarasinghe G. Histoplasmosis presenting as hyperplastic gingival lesion. J Oral Pathol Med. 1989;18(9):533-6. PMID:2607474. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.1989.tb01358.x>
3. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000;30(4):688-95. PMID:10770731. <http://dx.doi.org/10.1086/313752>
4. Unis G, Roesch EW, Severo LC. Acute pulmonary histoplasmosis in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. J Bras Pneumol. 2005;31(1):52-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000100010>
5. Oliveira Fde M, Unis G, Severo LC. An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau, Santa Catarina. J Bras Pneumol. 2006;32(4):375-8. PMID:17268739. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000400018>
6. Aidé MA. Chapter 4--histoplasmosis. J Bras Pneumol. 2009;35(11):1145-51. PMID:20011851. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001100013>
7. Santos JW, Michel GT, Lazzarotto M, Figaro JK, Spilmann D, Homrich GK. Chronic cavitary pulmonary histoplasmosis. J Bras Pneumol. 2009;35(11):1161-4. PMID:20011854. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001100016>
8. Fortaleza SC, Lopes SK, Bandeira TJ, Nogueira TN, Holanda MA. Acute disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient. J Bras Pneumol. 2004;30(3):270-3.
9. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Biopsy findings in acute pulmonary histoplasmosis: unusual histologic features in 4 cases mimicking lymphomatoid granulomatosis. Am J Surg Pathol. 2010;34(4):541-6. PMID:20351490. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181d4388b>
10. Paphitou NI, Barnett BJ. Solitary parietal lobe histoplasmoma mimicking a brain tumor. Scand J Infect Dis. 2002;34(3):229-32. <http://dx.doi.org/10.1080/00365540110077308>
11. Rolston KV, Rodriguez S, Dholakia N, Whimbey E, Raad I. Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review. Support Care Cancer. 1997;5(2):90-3. PMID:9069606. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01262563>
12. 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. PMID:21340403. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822011000100007>

13. Kneale B, Turton C. Bronchoscopic findings in a case of bronchopulmonary histoplasmosis. *Thorax*. 1995;50(3):314-5; discussion 317-8. PMID:7660349 PMCID:1021200. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.50.3.314>
14. Yoneda K. Scar carcinomas of the lung in a histoplasmosis endemic area. *Cancer*. 1990;65(1):164-8. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19900101\)65:1<164::AID-CNCR2820650131>3.0.CO;2-R](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19900101)65:1<164::AID-CNCR2820650131>3.0.CO;2-R)
15. Ross P Jr, Magro CM, King MA. Endobronchial histoplasmosis: a masquerade of primary endobronchial neoplasia--a clinical study of four cases. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(1):277-81. PMID:15223443. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.12.045>
16. Landay MJ, Rollins NK. Mediastinal histoplasmosis granuloma: evaluation with CT. *Radiology*. 1989;172(3):657-9. PMID:2772173.
17. McGraw EP, Kane JM, Kleiman MB, Scherer LR. Cervical abscess and mediastinal adenopathy: an unusual presentation of childhood histoplasmosis. *Pediatr Radiol*. 2002;32(12):862-4. PMID:12447591. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-002-0808-2>
18. Brodeur GM, Wilber RB, Melvin SL, Murphy SB. Histoplasmosis mimicking childhood non-Hodgkin lymphoma. *Med Pediatr Oncol*. 1979;7(1):77-81. PMID:522825. <http://dx.doi.org/10.1002/mpo.2950070111>
19. Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59(1):1-33.
20. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(1):1-19, vii. [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520\(02\)00039-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520(02)00039-9)
21. Shersher DD, Hong E, Breard J, Warren WH, Liptay MJ. Anterior mediastinal mass secondary to histoplasmosis. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(1):e9-10. PMID:22186488. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.07.093>
22. Goodwin RA Jr, Snell JD Jr The enlarging histoplasmoma. Concept of a tumor-like phenomenon encompassing the tuberculoma and coccidioidoma. *Am Rev Respir Dis*. 1969;100(1):1-12. PMID:5796688.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Aline Gehlen Dall Bello***

Doutoranda. Laboratório de Micologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Cecília Bittencourt Severo***

Bioquímica. Laboratório de Micologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Luciana Silva Guazzelli***

Bioquímica. Laboratório de Micologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Flavio Mattos Oliveira***

Bioquímica. Laboratório de Micologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Bruno Hochhegger***

Radiologista. Departamento de Radiologia, Irmandade Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS); Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Luiz Carlos Severo***

Professor Associado. Departamento de Medicina Interna. Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.