

Histoplasmose

Histoplasmosis

Marcelo Simão Ferreira¹ e Aécio Sebastião Borges¹

RESUMO

A histoplasmose é uma micose causada por fungo dimórfico, o *Histoplasma capsulatum*. É considerada classicamente uma micose endêmica, embora o fungo tenha um comportamento oportunístico em pacientes com depressão da imunidade celular. O homem adquire a infecção através da inalação de conídios presentes na natureza (cavernas com morcegos, galinheiros, etc). O quadro clínico pode variar, desde infecções assintomáticas até quadros graves disseminados, que acometem pacientes com Aids, transplantados ou com neoplasias hematológicas. O diagnóstico baseia-se no encontro do fungo em fluidos orgânicos (escarro, sangue, líquido) ou tecidos (histopatologia), na cultura de materiais biológicos e na sorologia. O tratamento das formas agudas graves, respiratória crônica ou de formas localizadas pode ser feito com azólicos orais (itraconazol) e nas disseminadas, a Anfotericina B (preferencialmente as formulações lipídicas) constitui a droga da eleição para iniciar a terapia. A histoplasmose representa, hoje uma das micoses sistêmicas mais importantes nas Américas, com ampla distribuição em todas as regiões do Brasil.

Palavras-chaves: Histoplasmose. *Histoplasma capsulatum*. Micose sistêmica. Síndrome da imunodeficiência adquirida.

ABSTRACT

Histoplasmosis is a fungal infection caused by the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. It is classically considered an endemic mycosis, even though the fungus has an opportunistic behavior in immunocompromised patients. People acquired the infection through the inhalation of conidial forms present in the environmental, such as caves dwelling bats and soils inhabited by chickens. The clinical features may vary from asymptomatic infections to disseminated severe forms that affect patients with acquired immunodeficiency syndrome or hematological malignancies and allograft recipients. The diagnosis is based on the detection of the fungus in organic fluids (sputum, blood, liquor) or tissues (histopathological assays), in the culture of biological samples and serological assays. The treatment of severe chronic respiratory acute or localized forms can be performed with oral azolic (itraconazol) and in the disseminated forms, the amphotericin B (preferentially the lipidic formulations) consists in the elected drug to initiate the therapy. Nowadays, histoplasmosis represents one of the most important systemic mycosis in the Americas, with broad distribution in all regions of Brazil.

Key-words: Histoplasmosis. *Histoplasma capsulatum*. Systemic mycosis. Acquired immunodeficiency syndrome.

CONCEITO

A histoplasmose é uma micose sistêmica causada por um fungo dimórfico, o *Histoplasma capsulatum*. A doença foi pela primeira vez descrita por Samuel Darling, no Panamá, que entre 1905 e 1906 necropsiou três casos disseminados da doença, dois dos quais provenientes da Ilha de Martinica, onde hoje esta micose é reconhecidamente endêmica. A doença descrita por este patologista era similar à *leishmaniose visceral* e, portanto, foi por ele considerada erroneamente ser causada por um protozoário encapsulado. Somente em 1934, o microrganismo foi corretamente identificado como um fungo com dimorfismo térmico⁷.

ETIOLOGIA

Duas variedades do *Histoplasma capsulatum* são hoje conhecidas: a var *capsulatum* e a var *duboisii*. Ambas são indistinguíveis em sua forma miceliana, mas diferem na forma leveduriforme; na var *duboisii*, as células são maiores e têm paredes mais espessas que na var *capsulatum*. No ágar Sabouraud, à temperatura ambiente, o micélio cresce na forma de uma colônia branca aérea, que contém microconídios, assim como macronídios tuberculados, estes cobertos por projeções espiculadas. O micélio é hialino, ramificado e septado de 2 a 4µ de diâmetro e os microconídios são piriformes e de paredes lisas, medindo 2 a 5µ de diâmetro. A fase sexuada denomina-se *Ajellomyces capsulatus*, sendo pouco comum seu isolamento no laboratório clínico. O fungo pode crescer bem, em vários meios, outros que não o ágar Sabouraud, tais como o ágar batata-glicosado, lactrimel de Borelli ou no ágar extrato de terra. A 37°C, as leveduras são pequenas (3 a 5µ de diâmetro), ovaladas e frequentemente apresentam gemulação única. Esses elementos leveduriformes podem ser visualizados no interior dos macrófagos ou células gigantes e mais raramente no interior dos polimorfonucleares neutrófilos. Na coloração de Giemsa

1. Disciplina de Infectologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG.

Endereço para correspondência: Dr. Marcelo Simão Ferreira. Disciplina de Infectologia/FM/UFU. R. Goiás 480/500, 38400-064 Uberlândia, MG.

Tel: 55 34 9992-0415

e-mail: marcelosferreira@netsite.com.br

Recebido para publicação em 05/03/2009

Aceito para publicação 17/03/2009

(ou Wright), os fungos mostram uma massa cromática polar, azul e na forma de meia lua. Corados pelo PAS, apresentam-se na cor vermelha e pela prata metenamina de Grocott, na cor negra ou marron-escura. O habitat deste patógeno é o solo contendo fezes de aves e morcegos, que servem como um bom meio de crescimento para o organismo, podendo persistir no ambiente, após a contaminação, por longos períodos de tempo. As aves não albergam o fungo devido à alta temperatura corporal, mas os morcegos podem ser portadores crônicos, excretando formas viáveis em suas fezes (Figura 1)⁵⁷.

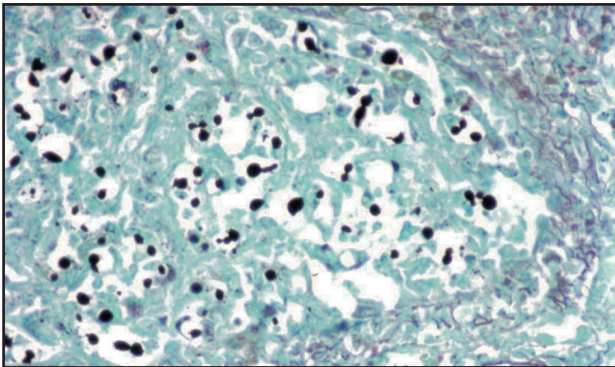


FIGURA 1

Formas leveduriformes do *Histoplasma capsulatum* corados pela prata (Gomori-Grocott, 400 x).

EPIDEMIOLOGIA

A histoplasmose é amplamente distribuída no continente americano. Ela é altamente prevalente em determinadas áreas dos Estados Unidos (regiões centrais e sul do país, ao longo dos vales dos rios Mississipi e Ohio), México, Honduras, Guatemala, Nicarágua, Panamá, em várias ilhas do Caribe (Jamaica, Porto Rico, Martinica e Cuba) e em diversos países sul-americanos, principalmente Venezuela, Colômbia, Peru, Brasil, Argentina e Uruguai. Casos também têm sido descritos na África, onde as duas variedades (*capsulatum* e *duboisii*) co-existem, e no Sudeste Asiático, em particular na Tailândia, Malásia, Indonésia, Índia e Vietnã. Raramente tem sido diagnosticada na Europa, à exceção da Itália, onde poucos casos foram observados. Como já mencionado, a variedade *duboisii* ocorre apenas nas áreas tropicais da África, com 70% dos casos provenientes da Nigéria, Zaire, Uganda e Senegal. Casos esporádicos têm sido publicados na Europa em imigrantes africanos, provenientes de áreas endêmicas da micose. No Brasil, antes do surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a histoplasmose era raramente diagnosticada, constituindo uma curiosidade observada apenas em doentes com linfoma ou outras neoplasias e, esporadicamente, em transplantados renais. Nos anos de 1980 a 1990, com o advento da AIDS, centenas de casos de histoplasmose, em particular na forma disseminada, foram observados entre os portadores desta síndrome, passando a ter esta micose um lugar de destaque entre as doenças fúngicas vistas em nosso meio. Epidemias de histoplasmose aguda têm ocorrido em áreas endêmicas e não endêmicas após a exposição a ambientes

contaminados com o fungo, particularmente cavernas onde habitam morcegos, galinheiros, telhados de casas abandonadas etc. Estes surtos já foram observados no Brasil nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Mato Grosso e Minas Gerais. Em geral, nas áreas endêmicas de histoplasmose, mais de 80% da população, com idade maior que 20 anos, mostram reações cutâneas de hipersensibilidade à histoplasmina positivas. Essa prova cutânea é um método simples e eficaz para reconhecer infecções passadas, assintomáticas e subclínicas, estabelecendo a endemicidade de uma região (Figura 2)⁷⁹.

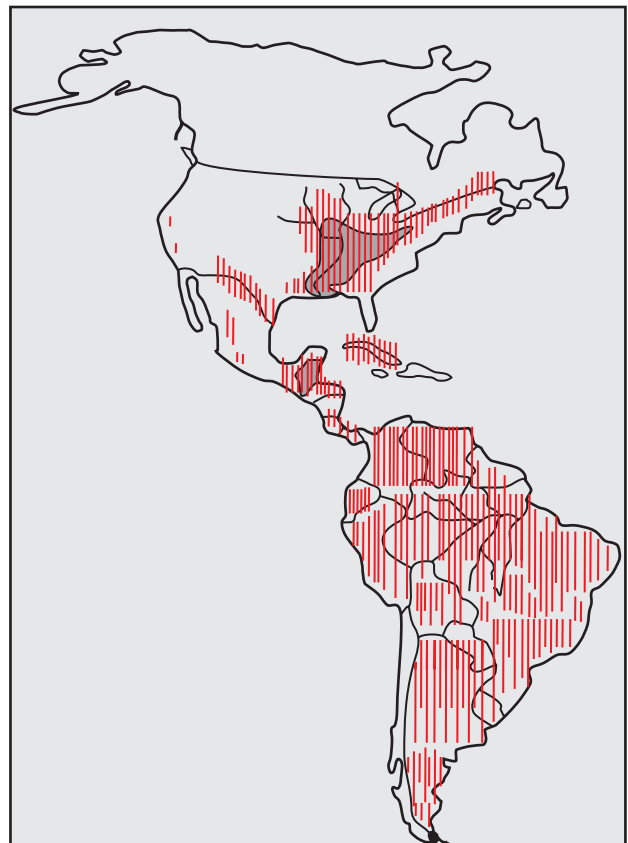


FIGURA 2

Distribuição geográfica da histoplasmose nas Américas.

PATOGÊNESE

O homem adquire a infecção através da inalação dos conídios presentes na natureza. A maioria das infecções é leve ou subclínica e pode ser diagnosticada retrospectivamente através da prova cutânea com a histoplasmina como já comentado, ou pela presença de pequenas lesões calcificadas contendo os fungos nos pulmões e linfonodos mediastinais. A maioria dos conídios inalados chega intactos aos alvéolos pulmonares, estimulando uma resposta inflamatória do hospedeiro, composta de células mononucleares e macrófagos, que são inaptos para destruir o microrganismo. O *Histoplasma capsulatum* multiplica-se no interior das células do sistema macrofágico-linfóide e a partir dos pulmões ganham os linfonodos para-hilares e mediastinais e depois a circulação sistêmica, produzindo focos inflamatórios em outros órgãos como baço e medula óssea. Após a segunda ou terceira semana do início da infecção, desenvolve-se uma

resposta celular do tipo Th1, que irá produzir interferon-gama e outras citocinas, que ativam os macrófagos, os quais adquirem a capacidade de lisar as leveduras intracelulares do *Histoplasma capsulatum*. Essa resposta promove a formação de granulomas epitelióides, com células gigantes e necrose caseosa que posteriormente fibrosam e calcificam. Anticorpos específicos também são produzidos no soro dos pacientes. Esse tipo de resposta imune leva à cura da infecção primária e, nesse estado, as pessoas se tornam muito resistentes às novas reinfecções, que excepcionalmente acontecem. Fungos viáveis podem permanecer nas áreas cicatrizadas por vários anos. A imunodepressão parece ser um fator preponderante em desencadear a reativação de uma infecção prévia. O *Histoplasma capsulatum* pode ser considerado um dos patógenos oportunistas mais importantes do homem. Pacientes com linfomas, transplantados renais, cardíacos e hepáticos, pacientes em uso de altas doses de corticosteróides e, particularmente, doentes com AIDS podem desenvolver quadros graves de histoplasmose disseminada, resultantes da recrudescência de infecções latentes e, menos frequentemente, de reexposições ao microrganismo em áreas hiperendêmicas. A forma clínica, portanto, apresentada pelos indivíduos que se infectam, está na dependência da resposta imune, embora o tamanho do inóculo inalado também tenha sua importância. Formas disseminadas da micose, mostram uma resposta imune do tipo Th2, que produz citocinas do tipo IL4, IL5 e IL10 que são inibidoras da resposta protetora Th1. Nesse caso, os granulomas são mal formados (ou não se formam) há grande proliferação de macrófagos, nos tecidos, a prova cutânea da histoplasmina é negativa, os títulos de anticorpos são elevados e o curso da doença é agudo e grave^{5 9}.

QUADRO CLÍNICO

Infecção pulmonar aguda. A maioria das infecções causadas pelo *Histoplasma capsulatum* é assintomática ou subclínica; os casos sintomáticos manifestam-se comumente como infecções autolimitadas do trato respiratório. A aspiração maciça de conídeos do fungo pode levar ao aparecimento de uma forma pulmonar aguda, grave, após um período de incubação de uma a três semanas. A sintomatologia mais comum consiste em febre, calafrios, cefaléia, mialgias, hiporexia, tosse, dispnéia e dor torácica. Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem artrite ou artralguas associadas a quadros de eritema nodoso. A radiografia convencional do tórax revela a presença de infiltrados reticulonodulares acompanhados de linadenopatia hilar e paratraqueal. Em raras ocasiões, estes linfonodos acometidos podem atingir grandes tamanhos, coalescerem e comprimir estruturas intratorácicas tais como traquéia, esôfago, brônquios e grandes vasos (veia cava inferior). Pericardite com derrame e efusão pleural ocasionalmente acompanham o quadro da histoplasmose aguda. Em raras ocasiões, a inflamação pericárdica pode ter evolução crônica, semelhante àquela ocasionada pela tuberculose, podendo levar, inclusive, à pericardite constritiva. A doença tende a resolver sem tratamento específico na grande maioria dos casos em cerca de duas a quatro semanas, levando

à formação de nódulos cálcicos disseminados em ambos os campos pulmonares. A cicatrização de um infiltrado localizado pode levar ao desenvolvimento de um nódulo residual, que aumenta progressivamente à medida que material fibrótico vai se depositando ao seu redor; esta lesão é denominada histoplasmoma e sua descoberta ocasional em uma radiografia de tórax pode levar ao diagnóstico errôneo de neoplasia pulmonar, particularmente quando não há calcificações no interior da lesão. Reinfecções podem provocar o desenvolvimento de novo quadro clínico, embora mais leve, e de curta duração (Figuras 3 e 4)^{4 5 9 10}.

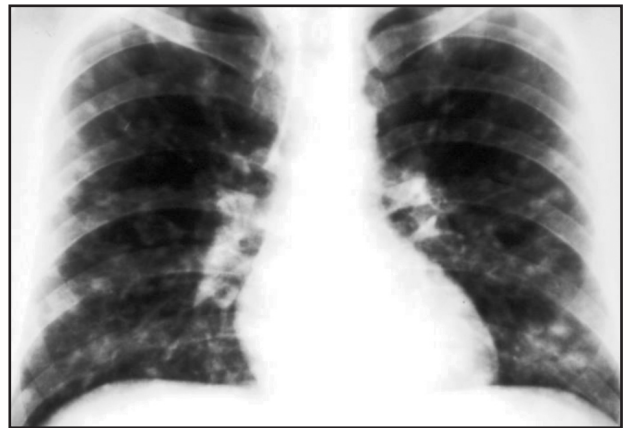


FIGURA 3

Histoplasmose pulmonar aguda; múltiplos nódulos pulmonares em paciente masculino que inalou grande quantidade de conídeos em galinheiro abandonado.

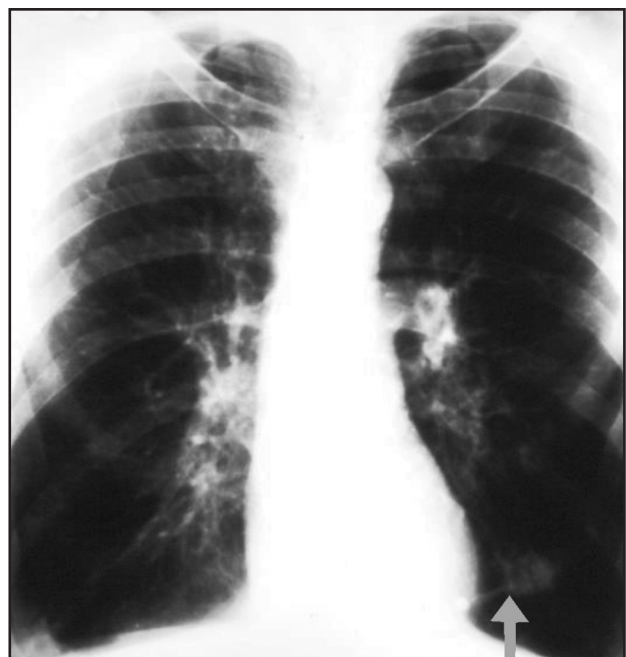


FIGURA 4

Histoplasmoma pulmonar confirmado histologicamente.

Histoplasmose pulmonar crônica. Em indivíduos tabagistas, com mais de 50 anos de idade, portadores de doença pulmonar crônica obstrutiva (DPOC), a histoplasmose pulmonar pode progredir lentamente para uma forma fibrocavitária crônica que acomete principalmente os lobos superiores dos pulmões; clinicamente observa-se a presença de febre baixa

vespertina, perda de peso, sudorese noturna, dor torácica e tosse com expectoração hemoptóica, quadro este indistinguível daquele observado na tuberculose pulmonar. A radiografia e a tomografia computadorizada do tórax mostram infiltrados intersticiais nos ápices pulmonares (mais comum à direita) com cavitações de paredes espessas. Derrame pleural raramente é observado, embora espessamento da serosa adjacente às lesões esteja presente em 50% dos casos. Essa forma clínica evolui para a insuficiência respiratória ou à caquexia, é fatal em 80% dos casos e mostra pouca tendência para evoluir para fora dos pulmões^{5 6 10}.

Infecções disseminadas. A infecção primária pelo *Histoplasma capsulatum*, independente da presença de sintomatologia, pode evoluir com disseminação do fungo para todo o organismo, particularmente para órgãos ricos em macrófagos, tais como fígado, baço, linfonodos e medula óssea; as glândulas adrenais também mostram freqüente acometimento. Normalmente, com o desenvolvimento da imunidade específica anti-*Histoplasma*, a infecção nestes focos metastáticos é controlada e o diagnóstico só pode ser realizado de forma incidental, através de biópsias que demonstrem a presença de formas leveduriformes do agente^{1 2 8 18}.

Raramente, um pequeno número de indivíduos com sistema imune aparentemente normal ou aqueles com alguma forma de imunodepressão podem desenvolver histoplasmose disseminada sintomática. Como já salientado, várias condições que cursam com depressão imunitária celular podem condicionar à disseminação do agente e antes da epidemia de AIDS, pacientes com neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas), transplantados renais, portadores de doenças do colágeno ou sarcoidose recebendo corticosteróides e portadores de imunodeficiências celulares primárias eram os que mais comumente desenvolviam formas sistêmicas da micose. Em doentes com AIDS, a histoplasmose é grave, frequentemente fatal e ocorre quando o nível de linfócitos TCD4 está abaixo de 200 células/mm³. As manifestações clínicas desta forma de infecção são ocasionadas pela destruição focal granulomatosa que ocorre em múltiplos órgãos de nossa economia. Curiosamente, o envolvimento pulmonar na histoplasmose sistêmica não é freqüente, embora em casos mais graves da moléstia um padrão intersticial ou miliar possa ser observado nas radiografias do tórax. A doença pode ter um curso agudo, potencialmente fatal em poucas semanas se não tratada, ou uma evolução mais indolente, subaguda. Os pacientes com AIDS mostram, com freqüência, uma progressão rápida da enfermidade com febre elevada, anorexia intensa, mal-estar, perda de peso, linfadenopatia generalizada, lesões cutâneas e mucosas localizadas ou disseminadas e hepatoesplenomegalia. O envolvimento da medula óssea é comum e manifesta-se através de pancitopenia periférica. Outras alterações laboratoriais, tais como, elevação das enzimas hepáticas (em particular da fosfatase alcalina e da gama-glutamiltanspeptidase), da desidrogenase láctica e da ferritina sérica, além de hipoalbuminemia, são comumente observadas nesses pacientes. As lesões cutâneas são muito freqüentes nos casos de histoplasmose diagnosticados na América Latina podendo ocorrer em até metade dos casos

diagnosticados. São polimorfas e se apresentam sob a forma de pápulas, nódulos, ulcerações e lesões moluscóides localizadas ou ulceradas. Lesões mucosas ulceradas podem ocorrer em até 1/3 dos casos (Figuras 5, 6, 7 e 8)^{1 2 8 14 18}.



FIGURA 5

Histoplasmose cutânea ulcerada em paciente com AIDS.



FIGURA 6

Histoplasmose cutânea disseminada em paciente com AIDS.

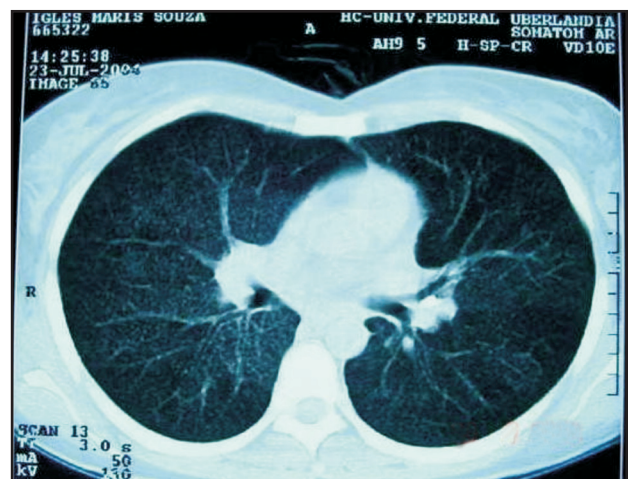


FIGURA 7

Histoplasmose miliar dos pulmões em paciente com AIDS



FIGURA 8

Histoplasmose oral: lesões infiltrativas do palato em paciente com AIDS.

Cerca de 20% deles podem desenvolver meningoencefalite com pleocitose linfomononuclear e hiperproteinorraquia; os doentes relatam cefaléia, confusão mental, vertigens, convulsões, síndrome meníngea e paralisia de pares cranianos. O fungo pode ser visualizado e/ou cultivado a partir do líquido, embora com baixa positividade. Alguns pacientes com formas disseminadas graves podem exibir uma síndrome sepsis-like com hipotensão, choque, coagulação intravascular disseminada e síndrome da angústia respiratória do adulto com elevada letalidade. Comprometimento do tubo digestivo não é incomum manifestando-se através da presença de lesões ulceradas em esôfago, estômago, intestino delgado e cólons. Envolvimento ósseo também pode ser documentado em algumas situações. A ultrassonografia e a tomografia computadorizada do abdômen podem mostrar a presença de adenomegalias retroperitoneais e mesentéricas e hepatoesplenomegalia, por vezes com lesões focais, em ambos os órgãos, em particular, no baço. A evolução espontânea dessas formas clínicas é para o óbito na quase totalidade dos casos^{5 8 14}.

Em crianças pequenas, em geral com menos de um ano de idade (quando o sistema imune ainda é imaturo), a histoplasmose pode se manifestar na forma disseminada, com rápida evolução para o óbito, se não diagnosticada precocemente⁸.

Em nosso meio, é importante considerar a existência de numerosas outras patologias que fazem diagnóstico diferencial com a histoplasmose. A forma pulmonar aguda deve ser diferenciada de outras infecções pulmonares atípicas, tais como as pneumonias causadas por *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Legionella*, as pneumonias virais comuns, a síndrome pulmonar por hantavírus (formas graves), entre outras. A histoplasmose pulmonar crônica frequentemente é confundida com a tuberculose pulmonar fibrocavitária e muitas vezes o tratamento com tuberculostáticos é instituído a estes casos de forma empírica; outras micoses, como a paracoccidiodomicose, também devem ser lembradas no diagnóstico diferencial da forma pulmonar crônica. Nos pacientes com AIDS, a histoplasmose disseminada mostra sinais e sintomas comumente vistos em outras doenças que acometem estes indivíduos, tais como tuberculose miliar, leishmaniose visceral, criptococose disseminada, paracoccidiodomicose e linfomas, com extenso envolvimento intra-abdominal. Lesões cutâneo-mucosas podem também trazer à lembrança numerosas

condições, infecciosas ou não, que incluem a leishmaniose tegumentar, a esporotricose, a sífilis, a paracoccidiodomicose, a tuberculose e o carcinoma espinocelular^{8 9 14}.

Nos últimos 20 anos (1988-2008), tivemos a oportunidade de observar em nossa enfermaria de Doenças Infecciosas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, 113 casos de histoplasmose, a maioria observada após o surgimento da AIDS. Entre as formas clínicas diagnosticadas neste período, observamos:

- A) Forma aguda sintomática: quatro casos
- B) Forma pulmonar crônica: um caso
- C) Forma mucosa (oral) isolada: um caso
- D) Forma disseminada: 107 casos:
 - associados à AIDS: 103 casos
 - associados à cirrose: dois casos
 - associada ao transplante renal: um caso
 - sem doença de base: um caso

Como se pode observar, a maioria deles encontra-se associada à AIDS, embora esporadicamente essa micose tenha sido diagnosticada em pacientes imunocompetentes e outros imunodeprimidos¹⁴.

A histoplasmose africana tem sido excepcionalmente diagnosticada em nosso meio. Casos isolados foram vistos em imigrantes africanos. A doença compromete frequentemente o tegumento cutâneo, os ossos, os linfonodos e raramente os pulmões. A associação desta micose com a AIDS já foi documentada em publicações recentes.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da histoplasmose baseia-se no encontro do fungo em secreções e/ou tecidos e nas reações sorológicas específicas. Para os casos de histoplasmose pulmonar aguda, a história de exposição a locais possivelmente contaminadas é peça fundamental para o diagnóstico. Na ausência deste dado epidemiológico, a sorologia pode confirmar este diagnóstico, uma vez que o achado do fungo é excepcional nas secreções respiratórias nesta fase. As culturas também raramente mostram positividade na forma aguda. Na histoplasmose pulmonar crônica, as culturas de escarro obtidas por coleta habitual ou por broncoscopia podem demonstrar crescimento do fungo, geralmente dentro de duas semanas¹³.

Diversos laboratórios preferem isolar o *Histoplasma capsulatum* na fase miceliana e confirmar sua identificação convertendo-o para a fase leveduriforme após incubação a 37°C. Na histoplasmose disseminada progressiva, o fungo pode ser visto ao exame microscópico em esfregaços de medula óssea, sangue periférico, exsudato de lesões cutâneas ou mucosas, escarro e líquido. As culturas de quaisquer destes materiais podem demonstrar positividade. Hemoculturas frequentemente isolam o agente causal, em particular, nos pacientes com AIDS.

A histopatologia é outra forma segura de realizar o diagnóstico da histoplasmose. Biópsias de pele ou mucosas, pulmão, medula óssea, fígado, linfonodos e intestinos demonstram a presença de granulomas epitelióides, de aspecto sarcóide, onde os microrganismos podem ser vistos no interior das células fagocíticas; colorações especiais, tais como Gomori-Grocott e PAS, são necessárias para a visualização adequada do fungo¹³.

Vários testes sorológicos com diferentes sensibilidades e especificidades estão disponíveis para o diagnóstico da histoplasmose. A imunodifusão e a fixação de complemento, utilizando a histoplasmina como antígeno, mostram positividade em cerca de 80% dos pacientes, incluindo aqueles com infecção aguda autolimitada. Reações falso-negativas podem ocorrer em pacientes imunodeprimidos com doença disseminada. Títulos de 1/32 ou maiores, na reação de fixação de complemento, sugerem infecção ativa. A prova de imunodifusão é mais específica, mas menos sensível do que a fixação de complemento. Técnicas imunoenzimáticas (ELISA) também já se encontram padronizadas para o diagnóstico da histoplasmose e a experiência clínica até então acumulada demonstra serem estas provas mais sensíveis e específicas que a fixação de complemento¹³.

A detecção de antígeno é o método sorológico mais útil para o diagnóstico da histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS. Antígeno polissacarídeo do fungo tem sido detectado no sangue em 85% e na urina em 95% dos indivíduos infectados; o teste pode ser aplicado também no liquor e nas secreções respiratórias. A técnica utilizada para a sua detecção é o radioimunoensaio e está hoje disponível comercialmente. Testes cutâneos utilizando a histoplasmina não são recomendados para o diagnóstico, porque um resultado positivo não distingue infecção passada da atual. Mesmo um resultado negativo não afasta doença ativa. Estes testes são ideais para estudos epidemiológicos em áreas endêmicas da micose¹⁶.

TERAPÊUTICA

A terapêutica da histoplasmose varia de acordo com a síndrome clínica e o estado imune do hospedeiro. O *Histoplasma capsulatum* é sensível a diversos antifúngicos, tais como anfotericina B, cetoconazol, itraconazol e fluconazol. Historicamente, a anfotericina B tem sido o antifúngico mais efetivo para tratar esta micose, principalmente os casos disseminados. Nos últimos anos, entretanto, vários estudos têm demonstrado a eficácia dos derivados tiazólicos nesta infecção fúngica, inclusive nas formas disseminadas. Nas várias modalidades clínicas, o tratamento da histoplasmose pode ser assim resumido como veremos a seguir¹⁵.

Histoplasmose pulmonar aguda e suas complicações.

A maioria dos pacientes acometidos por esta forma clínica mostra resolução espontânea dos quadros clínico, laboratorial e radiológico, sem necessidade de tratamento específico; este estaria indicado nos indivíduos cujos sintomas não melhoram após duas a três semanas de duração, ou se apresentam desde o início com sinais de grave envolvimento pulmonar ou sistêmico.

Linfonodos mediastinais e para-hilares muito aumentados podem exercer compressão nas estruturas vizinhas, e o tratamento antifúngico e com corticosteróides pode ajudar a reduzir o volume dos gânglios linfáticos, embora não previna o surgimento da fibrose mediastinal. Se o tratamento for administrado, a droga de escolha é o itraconazol, por via oral, na dose de 200mg, três vezes ao dia, por 3 dias e depois 200 a 400mg/dia por 6 a 12 semanas. Nos doentes que desenvolvem síndrome da angústia respiratória do adulto, a anfotericina B desoxicolato (dose total de 500mg) por via endovenosa está indicada, conjuntamente com outras medidas de suporte ventilatório e hemodinâmico^{10 15}.

As formulações lipídicas da Anfotericina B (3 a 5mg/kg/dia) também podem ser empregadas, por via endovenosa, por 1 a 2 semanas e após, iniciar itraconazol na dose acima preconizada por um total de 12 semanas. Nos pacientes com insuficiência respiratória, corticosteróides (metilprednisolona, 0,5 a 1,0mg/kg/dia) devem ser administrados por pelo menos 1 a 2 semanas, pois aceleram a resolução do processo¹⁵.

Pericardite e manifestações reumatológicas são usualmente tratadas com anti-inflamatórios não hormonais ou corticosteróides (prednisona, via oral, 60 a 80mg/dia). Se os últimos forem utilizados, o itraconazol deve ser também administrado para evitar a disseminação do fungo. Grandes efusões pericárdicas devem ser drenadas. Linfadenites mediastinais de grande volume e sintomáticas podem ser tratadas com itraconazol associado à prednisona³.

Histoplasmose pulmonar crônica. Na forma pulmonar crônica, a droga de escolha é o itraconazol na mesma dosagem recomendada para forma pulmonar aguda (200mg 3 vezes ao dia por 3 dias e após 200-400mg/dia). O tempo de tratamento é de 18 a 24 meses. Recidivas ocorrem em 10 a 15% dos casos após a retirada da medicação. A resposta à terapia deve ser monitorada pela radiografia de tórax e pelo exame de escarro. Os títulos de anticorpos específicos circulantes baixam consideravelmente quando há resposta ao tratamento. O monitoramento das recidivas deve persistir por pelo menos um ano após a retirada da droga³.

Formas disseminadas. Na terapia primária da histoplasmose disseminada, particularmente nos pacientes com AIDS, a anfotericina B é a droga de escolha e deve ser administrada numa dose total de 35mg/kg (entre 2,0 e 2,5g dose total para adultos). Cerca de 75-80% dos pacientes mostram remissão completa das manifestações clínicas, mas as recidivas são comuns quando a droga é suspensa. Terapêutica de manutenção a longo prazo é necessária para manter a remissão clínica nestes pacientes; a própria anfotericina B, na dose de 1mg/kg, duas vezes por semana, pode ser uma alternativa, embora o itraconazol na dose de 200mg/dia, por via oral, seja também altamente eficaz nesta situação. Formulações lipídicas da anfotericina B na dose de 3 a 5mg/kg/dia também podem ser empregadas e parecem ser mais eficazes que a formulação desoxicolato. Após 1 a 2 semanas de uso, e melhora do paciente, a terapia seqüencial com itraconazol deve ser realizada^{11 12 15}.

Diversos estudos também demonstraram a eficácia do itraconazol, (na dosagem recomendada anteriormente), como terapia primária inicial na histoplasmose disseminada dos pacientes com AIDS. O índice de remissão com o uso deste

derivado triazólico é similar ao visto com a anfotericina B (80 a 100% dos casos). A droga deve ser mantida por 1 ano, quando a dosagem deve ser diminuída para 200mg/dia para a manutenção a longo prazo. Nos pacientes HIV-negativos, não-imunodeprimidos, com as formas disseminadas crônicas da micose, sem envolvimento meníngeo, o itraconazol é a droga de escolha. Nestes doentes, a terapia deve ser mantida por cerca de seis meses a um ano. Em pacientes com meningite pelo *Histoplasma capsulatum*, a anfotericina B em altas doses ou o fluconazol (400 a 800mg/dia) endovenoso podem ser utilizados, em geral, por longos períodos, até a resolução do processo. Cetoconazol oral não é recomendado para tratamento de indução ou manutenção em pacientes com AIDS e histoplasmose disseminada. O uso do fluconazol oral (400mg/dia) pode ser uma alternativa a ser considerada no tratamento de manutenção dos pacientes que falharam em absorver o itraconazol. Posaconazol e voriconazol são ativos sobre o *Histoplasma capsulatum* e podem ser alternativas futuras no tratamento dessa micose^{3 11 17}.

A introdução da terapia antiretroviral (HAART) deve ser realizada o mais precoce possível nos pacientes com AIDS avançada, com o intuito de melhorar a imunidade celular desses indivíduos; a evolução da doença disseminada é, sem dúvida melhor, nos doentes recebendo HAART. Síndrome da reconstituição imune durante o tratamento da histoplasmose é rara e, em geral, as manifestações clínicas não são graves. Importante lembrar que o uso de efavirenz no esquema HAART pode diminuir consideravelmente os níveis séricos do itraconazol. Terapia a longo prazo com itraconazol foi sempre recomendada para os pacientes com AIDS avançada que fizeram tratamento com sucesso para essa micose. Subsequentemente, vários estudos demonstraram que esse triazólico pode ser seguramente descontinuado quando ocorre a recuperação imunológica do paciente; nessa situação, o doente deve ter sido tratado por um ano com o antifúngico, ter CD4 > 150 células/mm³ e estar recebendo HAART (com carga viral do HIV negativa) por pelo menos 3 meses. Profilaxia primária com itraconazol tem sido recomendada a pacientes HIV positivos com níveis de TCD4 abaixo de 150 células/mm³ que habitam áreas endêmicas onde a incidência de histoplasmose é > 10 casos por 100 pacientes/ano^{12 15}.

Outras formas clínicas. Nos raros casos de histoplasmoma pulmonar, a exérese da lesão é curativa, como já comentado. Nos pacientes com granuloma mediastinal sintomático, a cirurgia já foi empregada para enuclear e divulsionar os nódulos linfáticos caseosos, descomprimindo assim as estruturas mediastinais; hoje, entretanto, os novos antifúngicos triazólicos empregados precocemente podem levar à regressão dessas adenopatias, evitando a abordagem cirúrgica. Mulheres grávidas portadoras de qualquer forma da micose devem ser tratadas com anfotericina B (desoxicolato ou lipossomal), uma vez que os triazólicos são contra-indicados em gestantes.

REFERÊNCIAS

1. Bonner JR, Alexander WJ, Dismukes WE, Griffin FM, Little R, Shin MS. Disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Archives of Internal Medicine* 144:2178-2181, 1984.
2. Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MTA, Nishioka AS, Rocha A. Histoplasmose em pacientes imunocomprometidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30: 119-124, 1997.
3. Dismukes WE, Bradsher Jr RW, Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, Stevens DA, Girard WM, Saag MS, Bowles-Patton C, NIAID Mycoses Study Group. Itraconazole therapy of blastomycosis and histoplasmosis. *The American Journal of Medicine* 93:489-497, 1992.
4. Goodwin RA, Mickell JA, Dez Prez RM. Mediastinal fibrosis complicated healed primary histoplasmosis and tuberculosis. *Medicine (Baltimore)* 51:227-246, 1972.
5. Goodwin Jr RA, Dez Prez RW. Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis. *Southern Medical Journal* 66:13-25, 1973.
6. Goodwin Jr RA, Owens FT, Snell JD, Hubbard WW, Buchanan RD, Terry RT, Des Prez RM. Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine (Baltimore)* 55:413-452, 1976.
7. Goodwin Jr RA, Dez Prez RW. Histoplasmosis. *The American Review of Respiratory Disease* 117:929-956, 1978.
8. Goodwin Jr RA, Shapiro JL, Truman GH, Truman SS, Dez Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore)* 59:1-33, 1980.
9. Goodwin RA, Lody JE, Dez Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)* 60:231-266, 1981.
10. Hage CA, Wheat IJ, Loyd J, Allen SD, Blue D, Knox KS. Pulmonary histoplasmosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 29:151-165, 2008.
11. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, Hecht FM, Powderly W. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *The American Journal of Medicine* 98:336-342, 1995.
12. Wheat J, Hafner R, Wulfsohn M, Spencer P, Squires K, Powderly W, Wong B, Rinaldi M, Saag M, Hamill R, Murphy R, Connolly-Stringfield P, Briggs N, Owens S, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazol in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine* 118:610-616, 1993.
13. Wheat IJ. Diagnosis and management of histoplasmosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 8:480-490, 1989.
14. Wheat IJ, 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 treatment and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 69:361-374, 1990.
15. Wheat IJ, Freield AG, Kleiman MD, Bladdley JN, Mc Kinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis 2007. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 45:807-825, 2007.
16. Wheat IJ, Kohler RB, Tewari RP. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. *The New England Journal of Medicine* 314:83-88, 1986.
17. Wheat IJ, Musial CE, Jemy-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clinical Infectious Diseases* 40:844-852, 2005.
18. Wheat IJ, Slama TG, Zeckel ML. Histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *The American Journal of Medicine* 78:203-210, 1985.