

GISELA UNIS

HISTOPLASMOSE NO RIO GRANDE DO SUL
Estudo descritivo com ênfase nas lesões pulmonares

Tese apresentada à Universidade
Federal do Rio Grande do Sul –
Faculdade de Medicina, para
obtenção do Título de Doutor.

Professor orientador:
Dr. LUIZ CARLOS SEVERO

FICHA CATALOGRÁFICA

Unis, Gisela

Histoplasmose no Rio Grande do Sul: estudo descritivo com ênfase nas lesões pulmonares / Gisela Unis. -- Porto Alegre, 2004.
xvii, 87f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Pneumologia

Título em inglês: Histoplasmosis in Rio Grande do Sul: descriptive study with emphasis in pulmonary lesions.

1. Histoplasmose. 2. *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*.
3. Aspectos pulmonares. 4. Rio Grande do Sul. 5. Estudo descritivo.

M&D
F
2016 07 26 2004

05913164

[20160726] Unis, Gisela. Histoplasmose no Rio Grande do Sul : estudo descritivo com ênfase nas lesões pulmonares. 2004. 87 f.

Não basta abrir a janela
Para ver os campos e o rio.
Não é bastante não ser cego
Para ver as árvores e as flores.
É preciso também não ter filosofia nenhuma.
Com filosofia não há árvores: há idéias apenas.
Há só cada um de nós, como uma cave.
Há só uma janela fechada, e todo mundo lá fora;
E um sonho do que se poderia ver se a janela se abrisse,
Que nunca é o que se vê quando se abre a janela.

FERNANDO PESSOA (1888-1935)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA

Coordenador do Programa de Pós-Graduação: Prof. Dr. João Carlos Prolla

DEDICATÓRIA

Ao Professor Luiz Carlos Severo, por ter me
dado o privilégio de ser meu Mestre.

Às minhas irmãs Leonora, Joice, Yara,
Moema e Jussara

AGRADECIMENTOS

Ao Mestre Luiz Carlos Severo pela orientação, dedicação, disponibilidade, incentivo, paciência, pela sua sabedoria, pela maneira apaixonada como estuda a micologia e transmite seus conhecimentos.

Ao Flávio de Mattos Oliveira pela colaboração no processo de realização da tese.

À toda equipe do Laboratório de Micologia da Santa Casa pelo apoio.

À Luciana Slongo Coiro pelas críticas, sugestões, amiga de todas as horas.

À Cyntia Aguiar Ribeiro, parceira de corrida, pela amizade.

Ao Renato Mesquita pelo suporte técnico e apoio.

Aos meus pais, Luiz e Reislá pelo incentivo e pelo amor.

RESUMO

Foram revisados 212 protocolos clínicos de pacientes com histoplasmose que constam nos arquivos do Laboratório de Micologia, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre (RS) num período de 25 anos (1977-2002). Aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos foram estudados. Cento e cinquenta e seis casos de histoplasmose provenientes do Rio Grande do Sul nas suas diversas apresentações foram selecionados através da detecção de microrganismos sugestivos de *H. capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*) em cortes de tecido corados pelo método de Gomori-Grocott com metenamina argêntica e/ou isolamento em cultivo. Microepidemias foram diagnosticadas com a comprovação de um caso, menos freqüentemente por evidência soromicológica com antígeno específico (teste de imunodifusão) com sintomas compatíveis. Cinquenta e seis casos foram excluídos, quinze pacientes não eram procedentes do Rio Grande do Sul e em quarenta e um casos não houve confirmação diagnóstica.

Dos 156 casos incluídos no estudo, cento e onze (71,2%) tinham histoplasmose disseminada, trinta e quatro (22,8%) apresentavam uma forma autolimitada (histoplasmose pulmonar aguda ou histoplasmoma), seis (3,8%) apresentavam histoplasmose pulmonar crônica e cinco (3,2%) apresentavam complexo primário calcificado.

As apresentações clínicas da doença dependentes de grande inóculo tais como a forma pulmonar aguda (casos isolados e microepidemias) e a forma pulmonar cavitária crônica, descritas neste estudo evidenciam o Rio Grande do Sul como hiperendêmico para histoplasmose. O histoplasmoma foi achado ocasional de procedimento cirúrgico para descartar malignidade.

Na forma disseminada, 63,1% estavam associados à síndrome da imunodeficiência adquirida. Houve acometimento pulmonar, do sistema monocítico-macrofágico e cutâneo em mais de um terço dos casos. Dentre os métodos diagnósticos, a soromicologia se mostrou um bom método de triagem sendo positiva em 59,3% dos casos. Para o isolamento em cultivo do *H.capsulatum* em espécime clínico broncoscópico, a positividade do Mycosel[®] foi de 60% enquanto que o ágar-Sabouraud cloranfenicol foi 20%, evidenciando a importância do meio seletivo em espécimes clínicos potencialmente contaminados.

Neste contexto, a histoplasmose deve ser incluída no diagnóstico diferencial de pacientes com doença granulomatosa pulmonar e pacientes imunodeprimidos devem ser investigados para forma disseminada quando sintomáticos. O tratamento empírico para tuberculose, realizado em todas as apresentações sintomáticas da histoplasmose demonstra a semelhança clínico-radiológica e histopatológica entre as doenças. Há necessidade de alto índice de suspeição clínica para o diagnóstico diferencial e técnicas laboratoriais específicas para o diagnóstico etiológico.

ABSTRACT

The data from two hundred and twelve patients with the diagnosis of histoplasmosis from the archives of the Laboratório de Micologia, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre (RS) in a 25 year period (1977-2002) were reviewed. Epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects were studied. A hundred and fifty-six cases of histoplasmosis from Rio Grande do Sul state in its different clinical manifestations were selected by detection of the microorganism resembling *H. capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*) in tissue cut sections stained by Gomori-Grocott methenamine silver and/or isolation in culture. Microepidemics were diagnosed with the comprovation of one case, less frequently by serology with specific antigen (immunodiffusion test) associated with compatible symptoms. Fifty six patients were excluded, fifteen which were not from Rio Grande do Sul and forty-one without diagnostic confirmation.

From the hundred and fifty-six cases included in this study, there were a hundred and eleven (71.2%) cases of disseminated histoplasmosis, thirty-four (22.8%) had a self-limited syndrome (acute pulmonary histoplasmosis or histoplasma), six (3.8%) had chronic pulmonary histoplasmosis and five (3.2%) had calcified primary complex.

The evidence of high inoculum dependents forms, acute pulmonary (isolated cases and microepidemics) and chronic pulmonary histoplasmosis, corroborates Rio Grande do Sul State as hiperendemic to the disease.

Acquired immune deficiency syndrome was the predisposing condition in 63.1% of patients with the disseminated form. Pulmonary, monocitic-macrophagic and cutaneous involvement were present in more than one third of the cases. Seromicology (positive in 59.3% of cases) was useful as a screening test. For isolation in culture of *H. capsulatum* in the bronchoscopic clinical specimens the yield of Mycosel™ was 60%

while in Sabouraud's chloramfenicol agar it was 20%, supporting the importance of selective medium in potentially contaminated clinical specimens.

In this setting, immunodepressed patients must be investigated for the disseminated form when symptomatic and granulomatous pulmonary disease must include histoplasmosis as differential diagnosis. Empirical treatment for tuberculosis, indicated in all forms of histoplasmosis demonstrates the similarities of the diseases. High index of suspicion is necessary to include histoplasmosis as a diagnosis possibility and specific laboratory techniques for etiologic diagnosis.

SUMÁRIO

Resumo	ix
Abstract	xii
Lista de tabelas	xvii
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Aspectos históricos	03
1.1.1. Nótula histórica	06
1.2. Aspectos gerais	07
1.2.1. Ecologia	07
1.2.2. Aspectos clínicos	10
1.2.3. Classificação clínica	14
1.2.4. Aspectos diagnósticos	15
1.3. Histoplasmose no Rio Grande do Sul	20
1.4. Referências	25
2. OBJETIVOS	32
2.1. Objetivo geral	33
2.2. Objetivos específicos	33
3. ARTIGOS	34
3.1 Histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul (publicado no Jornal de Pneumologia, volume 31(1) 52-59, jan/fev, 2005)	35
3.2 Histoplasmoma pulmonar no Rio Grande do Sul (publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, volume 38(1)11-14, jan/fev, 2005)	43
3.3 Histoplasmose pulmonar cavitária crônica simulando tuberculose (aceito para publicação no Jornal de Pneumologia, Ref.: 198/2554/rc)	47
3.4 Histoplasmose disseminada no Rio Grande do Sul (publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, volume 37(6), 463-468, nov/dez, 2004)	62
3.5 Histoplasmose disseminada e AIDS. Importância do meio de cultivo para o espécime clínico broncoscópico (publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, volume 37(3)234-237, mai/jun, 2004)	68
4. CONCLUSÕES	72
ANEXOS	76

Lista de tabelas:

1. Distribuição das manifestações clínicas da histoplasmose nos Estados Unidos	02
2. Sensibilidade dos testes laboratoriais para histoplasmose	17
3. Diagnóstico laboratorial da histoplasmose disseminada	19
4. Quarenta e seis casos clínicos de histoplasmose relatados no Rio Grande do Sul	23
5. Três Inquéritos epidemiológicos com histoplasmina realizados no Rio Grande do Sul	24

1. INTRODUÇÃO

A epidemiologia da histoplasmose têm grande importância pelo padrão de distribuição endêmica do *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*). O clima e as características específicas do solo determinam sua localização em microfocos. A doença, bem conhecida nos Estados Unidos, atestado pelas inúmeras publicações, é sempre cogitada como diagnóstico diferencial em doenças granulomatosas pulmonares. A tabela 1 demonstra a distribuição das diferentes manifestações clínicas em locais conhecidamente endêmicos nos Estados Unidos, maior foco mundial.

Tabela 1 - Distribuição das manifestações clínicas da histoplasmose nos Estados Unidos

	% do total
Infecção assintomática	50-90
Infecção sintomática	10-50
Síndromes autolimitadas	% de sintomáticos
Pulmonar aguda	60
Reumatológica	10
Pericardite	10
Pulmonar crônica	10
Disseminada	10
Histoplasmoma	<1
Mediastinite fibrosante	<1

Wheat, Kauffman, 2003

No Brasil, a micose é pouco conhecida e raramente diagnosticada já que depende do reconhecimento das diferentes manifestações clínicas da infecção e do conhecimento sobre os métodos diagnósticos disponíveis e suas limitações.

A histoplasmose pode ser grave e até mesmo fatal em pacientes com exposição maciça ao fungo, imunodeprimidos ou aqueles com doença progressiva, quando não é reconhecida ou tratada adequadamente.

1.1 Aspectos históricos

O primeiro caso de histoplasmose foi descrito no Panamá em 1905 por Samuel Taylor Darling, patologista americano que estava pesquisando uma forma americana de leishmaniose. Encontrou um organismo morfológicamente similar, examinando tecidos de autópsia de um nativo da Martinica que morreu de uma doença febril, progressiva, com anemia e hepatoesplenomegalia. O nome do agente, *Histoplasma capsulatum*, originou-se do aspecto microscópico do fungo, a sua forma tecidual, que, na opinião de Darling, parecia ter cápsula, sugeria um plasmódio e estava fagocitado num histiócito (Darling, 1906). A micose foi descrita como protozoose americana. O nome persistiu apesar do fato de tratar-se de um fungo, sugerido pela primeira vez por Rocha-Lima (1912) e de ter sido comprovado por microscopia que ele não possuía cápsula. Em 1934, foi publicado o primeiro caso em vida de uma criança morrendo por uma doença febril. Tompkins observou um organismo intracelular no esfregaço sanguíneo e Meleney reconheceu-o como *Histoplasma capsulatum* (Dodd, Tompkins, 1934). Demonbreun (1934) demonstrou o dimorfismo térmico do fungo, micelial em temperatura ambiente e leveduriforme a 37°C. Escreveu sobre os detalhes da morfologia do fungo, características de crescimento in vitro e infecção animal experimental.

Gradualmente mais casos foram relatados, a maioria proveniente de autópsias e a maior parte dos Estados Unidos central. Uma revisão feita por Parsons, Zarafonitis (1945) arrolou 71 casos da literatura mundial estabelecendo aspectos patológicos e principais manifestações clínicas. Uma vez que todos casos descritos evoluíram mal, a micose foi considerada como rara e fatal. Mais tarde esta forma descrita por Parsons, Zarafonitis, confirmada e acrescida por várias revisões foi chamada de histoplasmose

disseminada (Goodwin et al, 1980). No mesmo período, vários estudos realizados pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos definiram uma grande área com uma incidência extremamente alta de reatividade cutânea à histoplasmina nos Estados Unidos central (Palmer, 1945).

Palmer (1945) registrou a ocorrência de uma forma subclínica e sua grande prevalência a partir de estudos em pessoas aparentemente saudáveis com pequenas calcificações em seus pulmões e não-reatores à tuberculina.

Emmons (1949) demonstrou que o solo era o habitat natural do *H. capsulatum*. Ajello, Zeidberg (1951) identificaram excrementos de pássaros e morcegos como promotores de crescimento do fungo.

A histoplasmose aguda, usualmente regressiva, mas frequentemente sintomática, foi descrita por Grayston, Furcolow, 1953. A doença, semelhante à Influenza, autolimitada, atacou grupos de indivíduos sujeitos à exposição maciça a conídios do *H. capsulatum*, como regra de solo enriquecido com excrementos de pássaros.

Várias epidemias de histoplasmose foram relatadas a partir de 1947 confirmando a importância de excrementos de pássaros e morcegos como fontes de contaminação (Zeidberg et al, 1952; Goodwin et al, 1981). Provavelmente a maior epidemia descrita envolveu aproximadamente 150.000 pessoas em Indianápolis, Indiana em 1978 e 1979 (Wheat et al, 1981).

A histoplasmose pulmonar crônica, semelhante à tuberculose, foi primeiramente descrita em autópsia por Meleney (1941) e em um paciente vivo em 1948 (Johnson, Batson, 1948; Bunnell, Furcolow, 1948). Estimulados pela semelhança entre a histoplasmose pulmonar crônica e a tuberculose, Furcolow et al procurou entre os pacientes internados em sanatórios com tuberculose cavitária avançada nos Estados

Unidos central e encontrou vários pacientes com positividade para o *H. capsulatum* ao invés do *M. tuberculosis* em cultivo do escarro (Furcolow, Brasher, 1956; Furcolow et al, 1962). Muitos casos de histoplasmose cavitária progressiva evoluíram para insuficiência respiratória e morte. A doença ficou identificada como lentamente progressiva e quase sempre fatal até que estudos mais recentes mostraram formas mais precoces e regressivas.

Os casos de histoplasmose da literatura mundial foram revisados, formando um quadro da distribuição geográfica da histoplasmose doença e da infecção por *H. capsulatum*, pela sensibilidade à histoplasmina (Mochi, Edwards, 1952; Edwards, Klaer, 1956; Ajello, 1958). A partir destes dados a micose ficou reconhecida como doença das Américas, pela sua prevalência. Em um período relativamente curto de tempo desde o primeiro relato da doença, cinquenta anos, já se conhecia o agente etiológico, a patogênese, variações do quadro clínico, testes diagnósticos e epidemiologia da histoplasmose (Schwarz, Baum, 1957).

Kwon-Chung (1972) descobriu o ciclo reprodutivo sexual do *H. capsulatum* e identificou os dois tipos compatíveis, (+) e (-), denominando o teleomorfo como *Emmonsella capsulata*. Mais tarde, McGinnis, Katz (1979) transferiram *E. capsulata* para o gênero *Ajellomyces*.

Goodwin, Des Prez (1973) classificaram a micose em formas clínicas de acordo com o estado imunitário do paciente e da quantidade de propágulos inalados. Os autores enfatizaram que a doença é na maioria das vezes assintomática e regressiva.

1.1.1 NÓTULA HISTÓRICA

1905	DARLING	Descrição do primeiro caso da doença. Denominação do agente – <i>Histoplasma capsulatum</i>
1912	ROCHA-LIMA	Sugere etiologia fúngica.
1934	DODD TOMPKINS DE MONBREUN	Primeiro diagnóstico antemortem. Isolamento e identificação do <i>Histoplasma capsulatum</i> em seu dimorfismo.
1945	CHRISTIE PETERSON PARSONS ZARAFONETI PALMER	Correlação entre reatividade cutânea à histoplasmina e a presença de calcificações pulmonares em pacientes não reatores à tuberculina. Revisão das manifestações clínicas, concluindo que a doença era rara e fatal. Ocorrência de uma forma subclínica.
1947	CAIN DEVINS	Microepidemia de histoplasmose.
1949	EMMONS	Habitat natural do <i>H. capsulatum</i> - solo.
1951	AJELLO ZEIDBERG	Crescimento do fungo mais abundante em solos próximos a galinheiros.
1955	STRAUB SCHWARZ GROCOTT	Complexo primário pulmonar. Coloração para reconhecimento do fungo em tecido.
1956	EDWARDS FURCOLOW	Sensibilidade à histoplasmina no mundo. Histoplasmose cavitária crônica em sanatórios para tuberculose.
1972	KWON-CHUNG	Forma perfeita do fungo, <i>Emmonsiiella capsulata</i> .
1973	GOODWIN DES PREZ	Classificação clínica da micose.
1979	McGINNIS KATZ	Transferência para o gênero <i>Ajellomyces</i> .
1987	Centers for disease control and prevention	Inclusão da histoplasmose extrapulmonar em pacientes infectados pelo HIV como definidora de aids.

1.2 Aspectos Gerais

1.2.1. Ecologia

A histoplasmose humana é causada por duas variedades do fungo *Histoplasma capsulatum*. A forma clínica mais comum da histoplasmose é causada pelo *H. capsulatum* variedade *capsulatum* que será abordada neste estudo, sendo referido somente como *H. capsulatum*. A histoplasmose causada pelo *H. capsulatum* variedade *duboisii* ocorre nas áreas tropicais da África. As duas variedades são indistinguíveis nas suas formas sapróbias, mas diferem na sua forma parasitária. Uma terceira variedade (*farciminosum*), responsável pela linfangite epizoótica em cavalos e mulas, ocorre na Europa, África, Japão e Ásia. (Kwon-Chung, Bennett, 1992)

Até 1972, o *H. capsulatum* era classificado como pertencente ao filo Deuteromycota quando Kwon-Chung descobriu o estado perfeito heterotático do fungo e o nomeou *Emmonsella capsulata* (Kwon-Chung, 1972). McGinnis, Katz (1979) não consideraram diferenças suficientes entre *Emmonsella* e *Ajellomyces* para separar os gêneros. *Ajellomyces capsulatus* é classificado na família Onygenaceae do filo Ascomycota.

O *H. capsulatum* existe, na natureza, na forma filamentosa e, na temperatura corporal dos mamíferos, na forma de levedura. Seu habitat natural é o solo. Em cultivos a temperaturas abaixo de 35°C e em substratos naturais ele cresce como um fungo filamentoso que produz macroconídios (8-16µm de diâmetro) e microconídios (2-5µm)(Pine, 1960). Os microconídios são considerados os mais infecciosos devido ao seu tamanho, já que quando inalados podem alcançar e se estabelecer em áreas não ciliadas de troca gasosa na árvore brônquica (ductos

alveolares e alvéolos) (Pine, 1960; Goodwin, Des Prez, 1978). A forma de levedura existe nos tecidos como parasitos dos macrófagos, tem corpo ovóide medindo 1.5 a 2µm por 3 a 3.5µm, sua reprodução ocorre através de brotamento (Pine, 1960).

O *H. capsulatum* cresce em solos com alto conteúdo de nitrogênio, geralmente associado com excremento de pássaros e morcegos (Emmons, 1949; Ajello, Zeidberg, 1951). O organismo foi isolado pela primeira vez perto de um galinheiro e, desde então, foi várias vezes encontrado em cavernas, galinheiros, locais habitados por aves e morcegos onde os solos são enriquecidos com as fezes desses animais e há condições ideais de umidade e temperatura. Sua distribuição no solo é localizada, sendo muito mais freqüente em locais com estas características, originando microfocos do fungo. Furcolow (1958) relacionou a temperatura entre 22 e 29°C e umidade de 67 a 87% com a maior presença de testes cutâneos positivos e isolamento do solo.

O vetor principal de disseminação em ambientes abertos é o vento. Em ambientes fechados, como cavernas, são as aves e os morcegos que contribuem para disseminação dos conídios (Ajello, 1960).

A distribuição do fungo tem sido definida pela determinação da reatividade cutânea à histoplamina em várias partes do mundo. Ele está distribuído nas zonas temperadas do mundo, mas é mais fortemente endêmico na região central dos Estados Unidos (Edwards, Billings, 1971). No Brasil, desde 1949, foram realizados vários inquéritos epidemiológicos que evidenciaram diferentes prevalências da infecção em diversas regiões (Londero, Ramos, 1978). Até 1998, foram realizados 88 inquéritos em 18 estados brasileiros, os índices mais altos de positividade foram encontrados no Rio de Janeiro (93%), Rio Grande do Sul (89%), Minas Gerais (64%), Mato Grosso (63%) e Ceará (62%) (Fava, Fava Netto, 1998). No Rio

Grande do Sul, o estudo realizado por Zembrzuski mostrou uma positividade de 89% no vale do rio Jacuí e de 48% em uma cidade localizada na encosta do planalto, demonstrando que este Estado é endêmico para histoplasmosose (Zembrzuski, 1993).

1.2.2 Aspectos clínicos

A infecção humana por *H. capsulatum* apresenta uma variedade de manifestações clínicas. Aproximadamente 95% dos casos são inaparentes, subclínicos ou completamente benignos (Rippon, 1988). A inalação de conídios causa uma infecção nos pulmões. Antes do desenvolvimento da imunidade celular, ocorre crescimento dos organismos nos sítios de implantação no parênquima pulmonar e infecção metastática através de disseminação linfática e hematogênica. A infecção é controlada com o desenvolvimento de imunidade celular específica, restando apenas calcificações residuais nos pulmões e algumas vezes no baço (Goodwin et al, 1981). Este padrão é similar ao que ocorre na infecção primária na tuberculose. A infecção primária é sintomática ocasionalmente, em lactentes, em crianças jovens e raramente em adultos (Goodwin, Des Prez, 1978).

A histoplasmose aguda ocorre quando há exposição com inalação maciça de conídios de *H. capsulatum*. As circunstâncias que favorecem a exposição são um local com a presença do fungo em abundância e condições que favoreçam o crescimento do fungo como fezes de galinha ou morcego, as condições do pó, e um evento que levante a poeira como, por exemplo, varrer um galinheiro contaminado (Goodwin, Des Prez, 1978). Mesmo quando a exposição ao fungo é aparentemente a mesma, há grandes diferenças no grau de doença sintomática em cada indivíduo. Isto é explicado pelo status imunológico de cada indivíduo no momento da exposição e provavelmente pelo número de microconídios que alcançam os alvéolos em cada pessoa exposta em um mesmo período de tempo (Goodwin et al, 1981).

A doença é mais grave naqueles onde a infecção é primária. Na reinfecção, o período de incubação é menor, o hospedeiro é previamente sensibilizado ao antígeno,

já apresentando mecanismos imunes celulares. Os sintomas variam de mal-estar leve até febre, cefaléia, calafrios, tosse e dor torácica, dependendo da idade do paciente, gravidade da infecção e estado imunológico do paciente. O padrão radiológico mais comum é de infiltrado intersticial com predomínio nos campos inferiores dos pulmões (Goodwin et al, 1981).

O histoplasmoma é um pequeno foco necrótico envolto por uma cápsula fibrosa que se desenvolve ao redor de um foco primário de infecção pulmonar cicatrizado. O seu crescimento é lento, podendo atingir três a quatro centímetros em 10 a 20 anos (Goodwin, Snell, 1969). Alguns achados radiológicos podem auxiliar na identificação deste processo benigno como calcificação central da lesão ou laminações concêntricas de calcificação (Goodwin et al, 1981). Os granulomas costumam ser solitários; quando múltiplos, apresentam um granuloma dominante. Apresentam mais comumente necrose parcialmente caseosa. São geralmente envoltos por uma cápsula fibrosa esclerosante de um a dois milímetros, apresentam pouca vasculite e freqüentemente contêm cálcio (Ulbricht, Katzenstein, 1980). O histoplasmoma pode também, raramente, ocorrer ao redor de um foco primário cicatrizado nos linfonodos hilares ou mediastinais, causando fibrose mediastinal (Goodwin et al, 1972).

A infecção oportunística ocorre naqueles pacientes com alguma anormalidade ou fator predisponente. Na doença disseminada há algum defeito na imunidade celular, enquanto na doença cavitária crônica é um defeito estrutural ou anatômico que predispõe a colonização pelo fungo.

A histoplasmose pulmonar crônica se desenvolve usualmente em um paciente portador de doença broncopulmonar obstrutiva crônica (DBPOC) com enfisema bolhoso e centrilobular, conforme foi descrito por Furcolow, Brasher (1956); Goodwin et al (1976); Wheat et al (1984) em análise de duas grandes epidemias urbanas. Os

pacientes usualmente manifestam tosse produtiva crônica, hemoptise, dispnéia, fadiga, febre, sudorese noturna e perda de peso. A lesão precoce consiste em uma pneumonite intersticial, contendo freqüentemente espaços aéreos enfisematosos especialmente do tipo centrilobular ou bolhoso. A colonização desses espaços aéreos determina a produção de material líquido rico em antígenos fúngicos que, por disseminação brônquica causam uma pneumonite segmentar. A lesão tardia tem como característica essencial uma área de cavitação preexistente. As cavidades infectadas tendem a causar doença progressiva, ocasionando fibrose pulmonar e exacerbação da insuficiência respiratória (Goodwin et al, 1976).

A histoplasnose disseminada ocorre principalmente em pacientes imunodeficientes e em extremos de idade (Goodwin et al, 1980). A doença grave com envolvimento reticuloendotelial difuso ocorre, na maioria das vezes, em crianças durante o primeiro ano de vida, em pacientes com aids e outros gravemente imunossuprimidos (Goodwin et al, 1980; Wheat, Kauffman, 2003). Os sintomas iniciais são tosse, mal estar, febre, anorexia, emagrecimento. A pneumonia intersticial é comum, assim como a hepatoesplenomegalia. Os distúrbios hematológicos são anemia, leucopenia e trombocitopenia. Se não tratada, o curso da doença é fatal em 2 a 10 semanas (Goodwin et al, 1980). Um curso crônico progressivo é mais comum em adultos mais velhos, não imunocomprometidos, apresenta alguns achados da doença grave, porém menos proeminentes e de curso mais lento. Febre, sudorese noturna, perda de peso, fadiga e sintomas respiratórios acompanhados de hepatoesplenomegalia e linfadenopatia são os achados mais comuns. Lesões cutâneas e de mucosa podem estar presentes (Wheat, Kauffman, 2003). O padrão radiológico que sugere doença disseminada é de infiltrado intersticial difuso ou reticulonodular

(Sathapatayavongs et al, 1983), embora não tenha sido encontrado padrão predominante nos pacientes com Aids (Conces et al, 1993).

1.2.3. Classificação clínica da histoplasmose

HOSPEDEIRO NORMAL

Exposição leve

Infecção primária usualmente assintomática

Infecção primária ocasionalmente sintomática (crianças jovens)

Reinfecção assintomática

Exposição acentuada

Histoplasmose pulmonar aguda

Tipo primário

Tipo reinfecção

HOSPEDEIRO ANORMAL

Infecção oportunística

Histoplasmose disseminada (defeito imune)

Histoplasmose pulmonar crônica (defeito estrutural)

Resposta fibrótica excessiva à infecção primária cicatrizante

Histoplasmoma

Fibrose mediastinal ou colagenose

Goodwin, Des Prez, 1973.

1.2.4 Aspectos diagnósticos

Apesar de existirem excelentes métodos laboratoriais disponíveis, o diagnóstico da histoplasmose muitas vezes não é feito ou é retardado porque a doença não é considerada. A abordagem diagnóstica depende do tipo de infecção e da quantidade de fungo inalado. Uma variedade de testes, incluindo cultivo, colorações específicas para fungo, detecção de antígeno e testes sorológicos para anticorpos, é utilizada para o diagnóstico da histoplasmose (Wheat, 2001).

Embora os cultivos positivos sejam a prova cabal para infecção fúngica, o método apresenta algumas limitações. Na histoplasmose, o cultivo é positivo em 65 a 90% dos pacientes com histoplasmose cavitária ou disseminada mas é geralmente negativo nas síndromes autolimitadas. Muitas vezes uma toracotomia é necessária para obter material adequado para exame histopatológico e cultivo em pacientes criticamente doentes ou com achados radiológicos sugestivos de câncer. O período de duas a quatro semanas para reconhecer o crescimento do *Histoplasma* em cultivo também limita o seu uso (Wheat, 1993).

Os cortes teciduais das biópsias são corados com hematoxilina-eosina (H&E) para visualização da reação tecidual. Em hospedeiros imunocompetentes se apresentam como granulomas caseosos ou não-caseosos, enquanto que nos pacientes imunocomprometidos formam granulomas frouxos, agregados linfocitocíticos ou infiltrados mononucleares difusos. O método de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (GMS) é utilizado para identificação de elementos fúngicos. Os organismos fúngicos da fase leveduriforme apresentam formato oval, 3 a 5 μm de diâmetro e brotamento único (Wheat, 2001).

Os testes sorológicos para histoplasmose, se bem realizados, são positivos em mais de 90% dos pacientes, incluindo aqueles com doença cavitária ou disseminada (Wheat et al, 1982). O teste de fixação do complemento (FC) é mais sensível mas mais difícil de realizar e interpretar que a imunodifusão. Por razões técnicas ele necessita de laboratórios com grande demanda e pessoal especializado, usualmente laboratórios de referência (Goodwin et al, 1981). O teste usa o antígeno miceliano e o antígeno da fase de levedura.

O teste de imunodifusão (ID), usando histoplasmina concentrada, é considerado um teste adjunto ao teste FC; este como prognóstico, aquele como diagnóstico. É uma técnica simples e pouco onerosa, podendo ser realizada em qualquer laboratório. Ele se torna positivo na terceira ou quarta semana após a infecção. A presença de uma linha M significa recuperação da doença ou infecção precoce. A linha H corresponde a presença de infecção ativa. Ela desaparece com a resolução da doença mas pode permanecer presente até dois anos após a cura clínica (Rippon, 1988). O teste ID é mais específico mas menos sensível que o teste FC e menos de 20% demonstram a banda H (Wheat, 1993). No teste FC, títulos da fase de levedura de 1:32 ou maiores são considerados altamente sugestivos e títulos de 1:8 e 1:16 como evidência presuntiva de histoplasmose. Títulos miceliais de pelo menos 1:8 e bandas M ou H pela ID são tão específicas quanto os títulos da fase de levedura de 1:32 ou maiores e devem ser considerados como altamente sugestivos de histoplasmose (Kaufman, 1971; Wheat et al, 1982).

O teste cutâneo com histoplasmina promove a produção de anticorpos anti-*Histoplasma* em indivíduos com teste cutâneos positivos, funcionando como dose de reforço (efeito *booster*). Estes anticorpos são detectados pela FC (usualmente títulos 1:8 ou 1:16) e pela ID. Este efeito *booster* complica a interpretação dos testes

sorológicos. Portanto, o teste cutâneo fica restrito a sua maior indicação, levantamento epidemiológico.

O radioimunoensaio para antígenos polissacarídeos do *Histoplasma* (HPA) foi desenvolvido por Wheat e mostrou ser importante na detecção de histoplasmose disseminada (Wheat et al, 1983). Nos pacientes imunocompetentes, o antígeno desaparece com o tratamento. Sua persistência sugere infecção ativa ou Aids onde há necessidade de uma terapia supressiva crônica (Wheat, 1993). Este teste, de grande potencialidade, tem duas restrições importantes, a radiação e o fato de não estar amplamente disponível.

Diferentes métodos têm especificidade e sensibilidade para cada tipo de manifestação da doença e na maioria das vezes são utilizados em conjunto. A tabela 2 demonstra os testes disponíveis e a sensibilidade para cada manifestação da doença (Wheat, Kauffman, 2003).

Tabela 2: Sensibilidade dos testes laboratoriais para histoplasmose

Teste	Disseminada	Pulmonar Crônica	Autolimitada
Antígeno	92	21	39
Cultivo	85	85	15
Histopatologia	43	17	9
Sorologia	71	100	98

Wheat, Kauffman, 2003

Os métodos diagnósticos serão relatados relacionados com a manifestação da doença. A infecção assintomática é identificada na maioria das vezes por achado radiológico de linfadenopatia hilar, nódulos pulmonares ou granulomas calcificados no baço. O diagnóstico é realizado através de biópsia realizada para excluir malignidade ou outras doenças granulomatosas. Os cortes teciduais das biópsias pulmonares são corados com hematoxilina-eosina (H&E) para visualização da reação tecidual e método de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (GMS) para identificação de elementos

fúngicos. O cultivo é negativo na maioria das vezes porque o fungo não está viável (Ulbright, Katzenstein, 1980). Testes sorológicos também costumam ser negativos, tanto para anticorpo quanto para antígeno (Wheat, 2001).

Na histoplasmose pulmonar aguda, quando o inóculo é pequeno o diagnóstico é realizado por detecção de anticorpos, teste de imunodifusão. Testes sorológicos para anticorpos requerem um mês após exposição para se tornarem sensíveis. Neste caso, o tempo de exposição até a manifestação da doença costuma ser maior do que um mês permitindo a resposta imune humoral (Wheat, 2001). A produção de escarro é escassa e o rendimento de isolar *H. capsulatum* de espécime broncoscópico ou outro material é baixo. Quando o inóculo é grande, os sintomas aparecem antes de um mês dificultando o diagnóstico por teste de anticorpos, mas possibilitando mais chance para exame direto de secreções respiratórias e cultivo (Goodwin et al, 1981). A detecção de antígeno, embora um bom método, não é disponível no Brasil.

A histoplasmose pulmonar crônica pode ser diagnosticada através de exame direto e cultivo do escarro ou espécime broncoscópico em 60 a 85% dos casos quando múltiplas amostras são submetidas (Wheat et al, 1984). Os testes de detecção de antígeno são negativos devido à pequena quantidade de fungo, enquanto o teste de detecção de anticorpos é positivo em 100% dos casos (Wheat, 2001). Tanto na doença cavitária como na doença não cavitária todos os pacientes positivam para banda M no teste de imunodifusão (Wheat et al, 1982).

Na histoplasmose disseminada, os casos mais graves têm hemocultivo e detecção de antígeno positivos. Aspirado ou biópsia de medula óssea tem cultivo positivo em mais de 75% dos casos (Wheat et al, 1990). Os sítios acometidos determinam o local mais apropriado para biópsia. Teste sorológico para anticorpos é

um bom método de triagem. A tabela 3 demonstra a sensibilidade dos exames em diferentes situações.

Tabela 3: Diagnóstico laboratorial da histoplasmose disseminada

	Não imunossuprimido	Imunossuprimido	Aids
	Sensibilidade (% positiva)		
Histologia	40-61	57-64	41-63
Sorologia	85-100	82	67-70
ID (bandas H e M)	71-100	57-77	58-60
FC	85-97		60-70
Cultivo	86-90	82-89	85-90
Detecção de antígeno			
Urina	80	82	95
Soro	67	60	86
Ambos	82	82	95

Wheat, 2001

1.3. Histoplasmose no Rio Grande do Sul

A magnitude da histoplasmose no Rio Grande do Sul começou a ser verificada a partir dos casos publicados e inquéritos intradérmicos realizados nas duas últimas décadas, embora em 1960, em artigo intitulado “Micoses Pulmonares no Brasil”, Carneiro já tivesse chamado atenção para a doença, sua semelhança com a tuberculose, a idéia errônea da literatura médica nacional que sugeria a raridade da histoplasmose e a não publicação de casos reconhecidos (Carneiro, 1960). Neste artigo se comentam dois casos de histoplasmose pulmonar diagnosticados em Porto Alegre através de cultivo do escarro. No mesmo ano, foi relatado caso de doença disseminada diagnosticado por biópsia hepática (Fagundes, Lima, 1960). Em 1965, é publicado um caso da forma disseminada juvenil proveniente de Jaguari. Neste artigo se comenta serem 20 os casos verificados no Brasil, sendo 11, achados de necrópsia. Os autores também comentam que a doença deve ser mais freqüente do que se supõe (Agostini et al, 1965). Ao todo, foram relatados 6 casos de histoplasmose no Rio Grande do Sul até os anos 80, contando com um caso publicado no Uruguai de um brasileiro residente em Uruguaiana (Conti-diaz, Luz, 1968) e um caso de histoplasmoma encefálico diagnosticado em 1979 e publicado por Coutinho et al em 1981.

A partir de 1980 foram diagnosticados 39 casos de histoplasmose. Inicialmente, houve um predomínio de histoplasmose pulmonar aguda, diagnosticado em vigência de teste terapêutico para tuberculose (Severo et al, 1981, 1982, 1986, 1993). Todos evoluíram bem, quatro sem medicação específica e dois com itraconazol. Dos 28 casos de histoplasmose disseminada descritos, vinte e sete (96,4%) estavam associados à Aids e um caso à mieloma múltiplo (Pinotti et al, 1983; Rocha, Severo, 1994; Mezzari et

al, 1992; Lopes et al, 1994b). Dois destes pacientes tinham tuberculose comprovada associada (Pinotti et al, 1983; Mezzari et al, 1992).

No estudo de 25 casos de histoplasmose e Aids, um terço dos pacientes estava sendo tratado para tuberculose, sem confirmação diagnóstica (Rocha, Severo, 1994). Foram publicados dois casos de peritonite isolada por *H. capsulatum* durante diálise peritoneal ambulatorial contínua (Lopes et al, 1993, 1994a). Dois casos de histoplasmose pulmonar crônica foram publicados por Severo et al, 1997. Um dos pacientes (caso 2) foi tratado para tuberculose mesmo com pesquisa de BAAR no escarro e teste tuberculínico negativos. Em 1998 foi publicado um caso de histoplasmose disseminada aguda na infância, em um paciente de 19 meses de idade, não imunossuprimido, o oitavo caso publicado no Brasil (Severo et al, 1998). O sumário da casuística de histoplasmose do Rio Grande do Sul pode ser observado na Tabela 4.

O isolamento no solo do Rio Grande do Sul foi descrito pela primeira vez em 1986 por Severo e colaboradores que, através da história clínica e de dados epidemiológicos em um caso de histoplasmose pulmonar aguda, identificaram a fonte natural do *H. capsulatum* em uma área rural de General Câmara (Severo et al, 1986).

A histoplasmose-infecção foi primeiramente abordada por um inquérito intradérmico com histoplasmina realizado em 1950 na Casa de Correção de Porto Alegre, aplicado em 870 detentos. Destes, 127 (14,6%) apresentaram sensibilidade à histoplasmina (Marsiaj et al, 1950). Em 1959, foram pesquisados 113 universitários em Santa Maria, achando-se uma positividade de 9.7% (Fischman, 1959). Mais tarde, realizou-se um inquérito epidemiológico pela prova intradérmica com histoplasmina em duas regiões do Rio Grande do Sul, demonstrando que o vale do rio Jacuí é área hiperendêmica para esta doença (Zembrzuski et al, 1996). Comparando a população

do Vale do Rio Jacuí (Cachoeira do Sul) com a da encosta do planalto (Santo Ângelo), a prevalência de testes positivos foi de 89 e 48%, respectivamente (Tabela 5).

O alto índice de positividade à histoplasmina (Zembrzuski, 1993), os casos de histoplasmoses publicados, incluindo o número surpreendente de histoplasmoses disseminadas como infecção oportunística em pacientes com Aids (Rocha, 1992) corroboram a idéia de estarmos em região hiperendêmica da micose.

O teste cutâneo de Zembrzuski (1993) identificou os vales dos rios Jacuí e Vacacaí como endêmicos para histoplasmoses à semelhança dos Estados Unidos com o predomínio da micose nos vales dos rios Mississipi, Ohio e Missouri (Rippon, 1988).

Tabela 4 - Quarenta e seis casos clínicos de histoplasmose relatados no Rio Grande do Sul

N ^o DE CASOS	TIPO DA DOENÇA	DIAGNÓSTICO	REFERÊNCIA
2	pulmonar	cultivo do escarro	Carneiro, 1960
1	disseminada	histologia	Fagundes, Lima, 1960
1	disseminada juvenil	histologia	Agostini et al, 1965
1	não descrito	não descrito	Conti-Diaz, Luz, 1968
1	histoplasmoma encefálico	histologia	Coutinho et al, 1981
2	pulmonar aguda	histologia	Severo et al, 1981
1	pulmonar aguda	histologia	Severo et al, 1982
1	pulmonar aguda	histologia, cultivo, ID, FC	Severo et al, 1986
2	pulmonar aguda	imunodifusão	Severo et al, 1993
1	disseminada	histologia	Pinotti et al, 1983
1	disseminada	histologia e cultivo	Mezzari et al, 1992
1	disseminada	histologia e cultivo	Lopes et al, 1994b
25	disseminada	histologia, cultivo, ID	Severo, Rocha, 1988 Rocha, Severo, 1994
1	disseminada aguda	histologia, cultivo, ID	Severo et al, 1998
1	peritonite	histologia e cultivo	Lopes et al, 1993
2	pulmonar crônica	histologia e cultivo	Severo et al, 1997
1	peritonite	cultivo	Lopes et al, 1994a
1	disseminada	imunodifusão	Unis, 2000

Tabela 5 - Três inquéritos epidemiológicos com histoplasmina realizados no Rio Grande do Sul

Cidade	População estudada		Reações positivas		Diluição	Referência
		Nº		%		
Porto Alegre	Presidiários	870		14.6	1:100	Marsiaj et al, 1950
Várias	Universitários	113		9.7	1:1000	Fischman, 1959
Cachoeira do Sul	Soldados	191		8.9	1:500	Zembrzuski, 1993
Santo Ângelo	Soldados	161		4.8	1:500	Zembrzuski, 1993

REFERÊNCIAS

- Agostini A, Omizzolo F, Londero AT, Degrazia CO. Histoplasmose no Brasil. Apresentação de um caso. Hospital (Rio de Janeiro) 1965; 68: 173-8.
- Ajello L, Zeidberg LD. Isolation of *Histoplasma capsulatum* and *Allescheria boydii* from soil. Science 1951; 113: 662-3.
- Ajello L. Geographic distribution of *Histoplasma capsulatum*. Mykosen 1958; 1: 147-55.
- Ajello L. *Histoplasma capsulatum* soil studies. Mykosen 1960; 3: 43-8.
- Bunnell IL, Furcolow ML. A report of 10 proved cases of histoplasmosis. U.S. Publ Health Rep 1948; 63: 299-346.
- Cain JC, Devins EJ, Dowing JE. An unusual pulmonary disease. Arch Int Med 1947; 79: 626-41.
- Carneiro JF. Micoses pulmonares no Brasil. Rev Serv Nac Tuberc 1960; 4: 183-210.
- Christie A, Peterson JC. Pulmonary calcification in negative reactors to tuberculin. Am J Pub Health 1945; 35: 1131-47.
- Conces DJ, Stockberger SM, Tarver RD, Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in aids: findings on chest radiographs. AJR 1993; 160:15-9.
- Conti-Díaz IA, Luz S. Histoplasmosis en el Uruguay. Tórax (Montevideo) 1968; 17: 46-9.
- Coutinho LMB, Gelpi AL, Anicet A, Santiago RG, Fernandez LN, Fontanari J. Histoplasmomas encefálicos múltiplos. Estudo autópsico de um caso. Arq Neuro-Psiq 1981; 39: 340-9.
- Darling ST. A protozoön general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen and lymphnodes. JAMA 1906; 46: 1283-5.
- Demonbreun WA. Cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. Am J Trop Med 1934; 14: 93-125.
- Dodd K, Tompkins EH. Case of histoplasmosis of Darling in infant. Am Trop Med 1934; 14: 127-37.
- Edwards PQ, Billings EL. Worldwide pattern of skin sensitivity to histoplasmin. Am J Trop Med Hyg 1971; 20: 289-319.
- Edwards PQ, Klaer JH. World-wide geographic distribution of histoplasmosis and histoplasmin sensitivity. Amer J Trop Med Hyg 1956; 5: 235-57.
- Emmons CW. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. Public Health Rep 1949; 64: 892-6.

- Fagundes LA, Lima JP. Histoplasmose. Apresentação de 1 caso. *Med Cir Farm* 1960; 288: 170-4.
- Fava SC, Fava Netto C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo* 1998; 40: 155-64.
- Fischman O. Inquérito histoplasmínico. Dados obtidos sobre 113 universitários, em Santa Maria. *Rev Fac Agro Vet UFRGS* 1959; 2: 45-51.
- Furcolow ML, Brasher CA. - Chronic progressive (cavitary) histoplasmosis as problem in tuberculosis sanatoriums. *Amer Rev Tuberc Pulm Dis* 1956; 73: 609-19.
- Furcolow ML, Schubert J, Tosh FE, Doto IL, Lynch Jr HJ. Serologic evidence of histoplasmosis in sanatoriums in the U.S. *JAMA* 1962; 180: 109-14.
- Furcolow ML. Recent studies on the epidemiology of histoplasmosis. *Ann NY Acad Sci* 1958; 72: 129-63.
- Goodwin Junior RA, Owens FT, Snell JD, Hubbard RD, Buchanan RD, Terry RT et al. Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine* 1976; 55: 413-52.
- Goodwin RA, Des Prez RM. Histoplasmosis, state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 929-56.
- Goodwin RA, Des Prez RM. Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis. *Southern Med J* 1973; 66: 13-25.
- Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine* 1981; 60: 231-66.
- Goodwin RA, Nickel JA, Des Prez RM. Mediastinal fibrosis complicating healed primary histoplasmosis and tuberculosis. *Medicine* 1972; 51: 227-46.
- Goodwin RA, Owens FT, Snell JD, Hubbard RD, Buchanan RD, Terry RT et al. Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine* 1976; 55: 413-52.
- Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathological correlations. *Medicine* 1980; 59: 1-33.
- Goodwin RA, Snell JD. The enlarging histoplasma: concept of a tumor-like phenomenon encompassing the tuberculoma and coccidioidoma. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 1-12.
- Grayston JT, Furcolow ML. The occurrence of histoplasmosis in epidemics-epidemiological studies. *Am J Pub Health* 1953; 43: 665-76.
- Grocott RG. A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori's methenamine-silver nitrate technic. *Am J Clin Path* 1955; 25: 975-9.

- Johnson HE, Batson R. - Benign pulmonary histoplasmosis; case report with brief review of literature. *Dis Chest* 1948; 14: 517-24.
- Kaufman L. Serological tests for histoplasmosis: their use and interpretation. In: Ajello L, Chick EW, Furcolow ML. *Histoplasmosis: Proceedings of the Second National Conference held at the Center for Disease Control, Atlanta, Georgia*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1971. p.321-26.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Histoplasmosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p.464-513.
- Kwon-Chung KJ. *Emonsiella capsulata*: perfect state of *Histoplasma capsulatum*. *Science* 1972; 177: 368-9.
- Londero AT, Ramos CD. The status of histoplasmosis in Brazil. *Mycopathologia* 1978; 64: 153-6.
- Lopes JO, Alves SH, Benevenga JP, Regio OR, Calil A. *Histoplasma capsulatum* peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Mycopathologia* 1993; 122: 101-2.
- Lopes JO, Alves SH, Benevenga JP, Rosa AC. The second case of peritonitis due to *Histoplasma capsulatum* during continuous ambulatory peritoneal dialysis in Brazil. *Mycoses* 1994a; 37: 161-3.
- Lopes JO, Streher LA, Schopf LF, Benevenga JP, Fenalte AA, Righi RA. Lesões cutâneas na histoplasmoze disseminada progressiva associada com SIDA. *Rev Soc Br Med Trop* 1994b; 27: 171-4.
- Marsiaj N, Py A, Pêgas N. Primeiras pesquisas sobre sensibilidade cutânea à histoplasmina no estado do Rio Grande do Sul. *Rev Bras Med* 1950; 7:157-63.
- McGinnis MR, Katz B. *Ajellomyces* and its synonym *Emmonsiella*. *Mycotaxon* 1979; 8: 157-64.
- Meleney HE. Pulmonary histoplasmosis; report of 2 cases. *Am Rev Tuberc* 1941; 44: 240-7.
- Mezzari A, Cauduro, PF, Dias CA, Cardoni MG. *Histoplasma capsulatum*: relato de um caso em aidético. *Rev AMRIGS* 1992; 36: 294-6.
- Mochi A, Edwards PQ. Geographical distribution of histoplasmosis and histoplasmin sensivity. *Bull World Hlth Org* 1952; 5: 259-91.
- Palmer CE. Nontuberculous pulmonary calcification and sensivity to histoplasmin. *Public Health Rep* 1945; 60: 513-20.
- Parsons RJ, Zarafonitis CJD. Histoplasmosis in man: report of seven cases and a review of seventy-one cases. *Arch Intern Med* 1945; 75: 1-23.

- Pine L. Morphological and physiological characteristics of *Histoplasma capsulatum*. In: Sweany HD. Histoplasmosis. Springfield: Charles C. Thomas; 1960. p.40-75.
- Pinotti AFF, Severo LC, Randon M, Rigatto M, Haase HB. Histoplasmoze disseminada associada à tuberculose em pacientes imunodeprimidos. Rev Ass Med Bras 1983; 29: 68-70.
- Rippon JW. Histoplasmosis. In: Rippon JW. Medical Micology. 3rd ed. W.B. Saunders; 1988. p.381-423.
- Rocha MM, Severo LC. Histoplasmoze disseminada em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Estudo de 25 casos. Rev Inst Med trop S Paulo 1994; 36: 167-70.
- Rocha MM. Histoplasmoze disseminada em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Estudo de 25 casos [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1992.
- Rocha-Lima H. Beitrag zur Kenntnnis der Blastomycosen. Lymphangitis epizootica und Histoplasmosis. Zentralbl Bakt 1912; 67: 233-49.
- Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J, Slama TG, Wass JL. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. Medicine (Baltimore) 1983; 62: 263-70.
- Schwarz J, Baum GL. The history of histoplasmosis, 1906 to 1956. N Engl J Med 1957; 256: 253-8.
- Severo LC, Kaemmerer A, Chaieb JA. Histoplasmoze aguda em criança. Relato de um caso e revisão da literatura brasileira. J Ped 1982; 52: 237-8.
- Severo LC, Petrillo VF, Camargo JJ, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brasil. Rev Inst Med trop S Paulo 1986; 28: 51-5.
- Severo LC, Picon PD, Londero AT, Rubião H Filho J. Histoplasmoze aguda. Relato de dois casos. Rev AMRIGS 1981; 25: 64-7.
- Severo LC, Rizzon CFC, Roesch EW, Oliveira FM, Porto NS. Chronic pulmonary histoplasmosis in Brazil: report of two cases with cavitation diagnosed by transthoracic needle biopsy. Rev Inst Med trop S Paulo 1997; 39: 293-7.
- Severo LC, Rizzon CFC, Roesch EW, Porto NS. Histoplasmoze pulmonar aguda: episódio em casal de adultos. Rev AMRIGS 1993; 37: 281-3.
- Severo LC, Rocha MM. Histoplasmoze disseminada associada à SIDA/AIDS. Apresentação de caso e revisão de aspectos diagnósticos. Rev AMRIGS 1988; 32: 113-5.

- Severo LC, Zardo IB, Roesch EW, Hartmann AA. Acute disseminated histoplasmosis in infancy in Brazil: report of a case and review. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 48-50.
- Straub M, Schwarz J. The healed primary complex in histoplasmosis. *Am J Clin Pathol* 1955; 25: 727-41.
- Ulbright TM, Katzenstein ALA. Solitary necrotizing granulomas of the lung. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 13-28.
- Unis G. Histoplasmose no teste terapêutico para tuberculose. Busca de casos pela imunodifusão [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.
- Wheat J, French MLV, Kohler RB, Zimmerman SE, Smith WR, Norton JA et al. The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis: analysis of experience in a large urban outbreak. *Ann Intern Med* 1982; 97: 680-5.
- Wheat J, Kohler RB, French MLV, Garten M, Kleiman M, Zimmerman SE et al. Immunoglobulin M and G histoplasmal antibody response in histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 65-70.
- Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 361-74.
- Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 1-19.
- Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, Kohler RB, French MLV, Biesecker JL. A large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features. *Ann Intern Med* 1981; 94: 331-7.
- Wheat LJ, Wass J, Norton J, Kohler RB, French MLV. Cavitory histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory features. *Medicine* 1984; 63: 201-9.
- Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect* 2001; 16: 131-40.
- Wheat LJ. The role of the serologic diagnostic laboratory and the diagnosis of fungal disease. In: Sarosi GA, Donen SF. *Fungal diseases of the lung*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p.29-38.
- Zeidberg LD, Ajello L, Dillon A, Runyon LC. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *Am J Publ Health* 1952; 42: 930-5.
- Zembrzuski MM, Bassanesi MC, Wagner LC, Severo LC. Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. *Rev Bras Med Trop* 1996; 28: 1-3.

Zembruski MM. Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1993.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Revisar os prontuários dos pacientes registrados no Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa, com histoplasmose, diagnosticados de 1977 a 2002 no Rio Grande do Sul, utilizando ficha padronizada para tabulação dos dados (anexo 1).

2.2. Objetivos específicos

1. Classificar clinicamente os casos segundo os critérios de Goodwin, Des Prez (1973).
2. Estudar clínica, radiológica, histopatológica e micologicamente os casos de histoplasmose:
 - A. Histoplasmose pulmonar aguda.
 - B. Histoplasmoma pulmonar
 - C. Histoplasmose pulmonar crônica
 - D. Histoplasmose disseminada
3. Comentar testes diagnósticos
4. Revisar as microepidemias relatadas no Brasil
5. Identificar diagnóstico equivocado com tuberculose

3. ARTIGOS

Histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul*

Acute pulmonary histoplasmosis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil

GISELA UNIS, ELIANE WURDIG ROESCH, LUIZ CARLOS SEVERO

Introdução: A histoplasmose pulmonar aguda depende da inalação de uma grande quantidade de propágulos fúngicos por um paciente hígido. O tempo de exposição determina a gravidade da doença. Uma epidemia é influenciada por fatores que afetam o crescimento e a transmissão do *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* na natureza.

Objetivo: Identificar os aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais dos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul e compará-los com as microepidemias relatadas no Brasil.

Método: Foram revisados 212 prontuários clínicos de pacientes com histoplasmose dos arquivos do Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (RS) num período de 25 anos (1977-2002). Foram identificados e incluídos no estudo os casos de histoplasmose pulmonar aguda com cultivo positivo e/ou achado histopatológico compatível. As microepidemias foram diagnosticadas com a comprovação de um caso ou evidência soromicológica com história clínica compatível. Foram revisadas as microepidemias publicadas no Brasil.

Resultados: Dezoito de um total de 212 pacientes (8,5%) foram incluídos no trabalho. A idade variou de 8 a 63 anos (média de 35,4; mediana de 34,5), e 67% eram do sexo masculino. A história epidemiológica foi sugestiva em 11 pacientes (61%). O tipo primário de histoplasmose pulmonar aguda foi o mais freqüente (17; 95%). Houve predomínio de casos isolados.

Conclusão: O reconhecimento de casos isolados e a presença de microepidemias demonstram a abundância do *H. capsulatum* no solo, e juntamente com a ocorrência de todas as formas da doença, confirmam o Rio Grande do Sul como hiperendêmico para histoplasmose.

J Bras Pneumol 2005; 31(1): 52-9.

Descritores - Histoplasmose/epidemiologia. Histoplasmose/diagnóstico. *Histoplasma*. Registros médicos. Estudos retrospectivos.

Background: Acute pulmonary histoplasmosis is a respiratory infection occurring when an otherwise healthy individual inhales a large quantity of fungal propagules. Length of exposure determines disease severity. An epidemic is influenced by factors affecting the growth and transmission of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in nature.

Objective: To identify epidemiological and clinical aspects of patients with acute pulmonary histoplasmosis in the state of Rio Grande do Sul (RS) and compare these aspects with those of other cluster outbreaks reported in Brazil.

Method: The charts of 212 patients diagnosed with histoplasmosis over a 25-year period (1977-2002) were obtained from the archives of the Laboratório de Micologia from Complexo Hospitalar Santa Casa (Santa Casa Hospital Mycology Laboratory), in the city of Porto Alegre (RS). In reviewing these patient charts, we identified and included in the study cases of acute pulmonary histoplasmosis in which there was a positive culture and/or histopathological findings consistent with the diagnosis. Outbreaks were defined as one confirmed case or positive immunodiffusion *Histoplasma capsulatum* with compatible clinical history. All reported Brazilian outbreaks were reviewed.

Results: Of the 212 patient charts reviewed, 18 (8.5%) were selected for inclusion in the study. Among those 18 patients, ages ranged from 8 to 63 years (median, 35.4), and 67% were male. Epidemiological histories were suggestive of the disease in 11 patients (61%). The most common disease type, seen in 17 patients (95%), was primary acute pulmonary histoplasmosis, and there was a predominance of isolated cases.

Conclusion: The identification of isolated cases and the presence of cluster outbreaks demonstrate the abundance of *H. capsulatum* in the soil and, together with the occurrence of all forms of the disease, confirms the assumption that Rio Grande do Sul is a hyperendemic region for histoplasmosis.

Key words - Histoplasmosis/epidemiology. Histoplasmosis/diagnostic. *Histoplasma*. Medical records. Retrospective studies.

*Trabalho realizado no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar, Porto Alegre - RS.
Endereço para correspondência: Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa-Complexo Hospitalar, Rua Annes Dias 285, CEP 90020-090. Tel: 55-51 3214 8435. E-mail: severo@santacasa.tc.br
Recebido para publicação, em 10/5/04. Aprovado após revisão, em 22/9/04.

INTRODUÇÃO

A infecção humana por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*) é benigna e regressiva⁽¹⁾. As manifestações clínicas da doença dependem do estado imunológico e anatomia do hospedeiro, bem como da concentração de propágulos fúngicos inalados. A deficiência de imunidade celular predispõe à doença disseminada e potencialmente fatal, se não tratada. O desarranjo anatômico do parênquima pulmonar (enfisema) propicia a colonização dos espaços aéreos quando de uma exposição prolongada ao fungo, e por mecanismo alérgico, desencadeia a doença crônica, acarretando fibrose pulmonar⁽²⁾. Por outro lado, em um hospedeiro hígido, somente uma inalação maciça de propágulos fúngicos desencadeia a histoplasmose pulmonar aguda⁽³⁾.

O objetivo deste estudo foi identificar os aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais de pacientes com histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul em um período de 25 anos e revisar brevemente essa apresentação da micose no Brasil.

MÉTODOS

Os critérios para o diagnóstico de histoplasmose pulmonar aguda e inclusão no trabalho foram: doença clínica compatível em residente do Rio Grande do Sul; evidência laboratorial de histoplasmose, ou seja, cultivo positivo para *H. capsulatum*, achado histopatológico demonstrando elementos fúngicos consistentes com *H. capsulatum* ou presença de bandas H e/ou M por imunodifusão; e cultivo e/ou evidência histopatológica do *H. capsulatum* somente em localização pulmonar em paciente sem defeito anatômico no pulmão. Os materiais utilizados para diagnóstico foram escarro, lavado broncoalveolar ou fragmento de biópsia pulmonar. Os esfregaços em lâmina foram corados pela técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica. O cultivo foi realizado através de semeadura do material em meios ágar-Sabouraud (DIFCO), cloranfenicol (União Química, 1%) e *Mycose*[®] (BBL), com processamento em capela de fluxo laminar classe IIB (Trox Brasil Ltda, modelo FLV, série 636) e incubação a 25°C. Cultivos positivos para

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* foram confirmados pelo aspecto micromorfológico (macroconídios tuberculados) e caracterização do dimorfismo térmico, pela conversão para a fase leveduriforme em ágar infusão de cérebro-coração (BHI) a 37°C.

Microepidemias foram diagnosticadas com a comprovação de um caso ou evidência soromicológica (imunodifusão) com história clínica compatível. Os prontuários foram revisados quanto à idade, sexo, raça, história epidemiológica, procedência, sinais e sintomas, condição associada ou predisponente, soromicologia, tratamento e evolução, a partir da revisão do livro de registros do Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Foram revisadas as microepidemias publicadas no Brasil.

RESULTADOS

Foram revistos 212 prontuários clínicos de pacientes com histoplasmose que constam nos arquivos do laboratório num período de 25 anos (1977 a 2002). Dezoito apresentaram quadro de histoplasmose pulmonar aguda (8,5%). A idade variou de 8 a 63 anos (média de 35,4; mediana de 34,5). Doze pacientes eram do sexo masculino (67%). A história epidemiológica sugestiva de contato com nicho ecológico do fungo pôde ser identificada em 11 pacientes (61%): 8 haviam tido contato com fezes de galinha e 3 com fezes de morcego. O período entre o contato e o aparecimento dos sintomas variou de sete dias a onze meses. O tipo primário de histoplasmose pulmonar aguda foi o mais freqüente (17/95%), com surgimento agudo de sintomas respiratórios e sistêmicos, associados a infiltrado micronodular difuso ao exame radiológico do tórax. Um paciente apresentou padrão radiológico incomum com presença de opacidades nodulares (Caso 17). Três apresentaram adenopatia mediastinal bilateral. Sete pacientes foram diagnosticados em grupos, três de uma mesma família (Casos 6, 7 e 8), um casal (Casos 12 e 13) e dois irmãos (Casos 1 e 2), e o restante foi de casos isolados. Um paciente apresentou a doença tipo re-infecção por exposição no mesmo galinheiro onde havia sido infectado havia um ano.

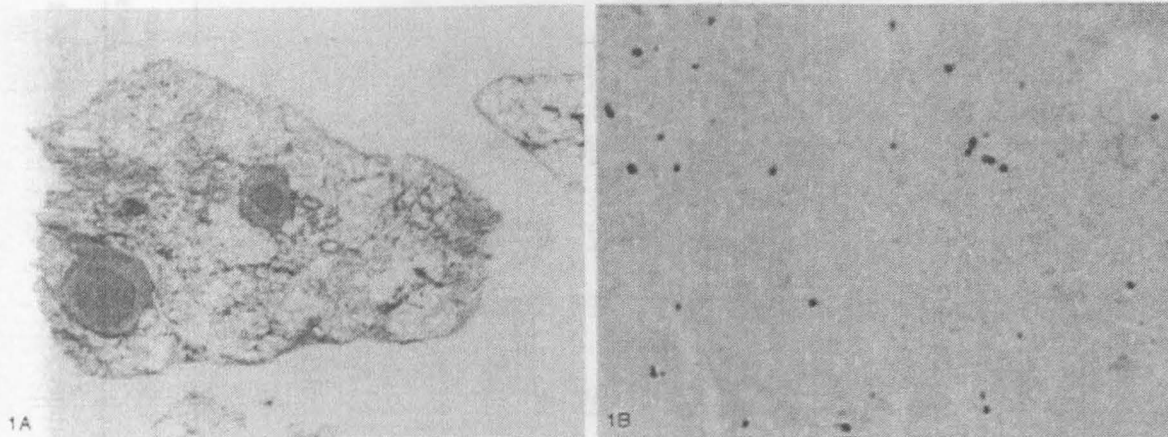


Figura 1 - A. Granuloma tuberculóide com necrose caseosa, coloração de hematoxilina-eosina (100 X). B. Presença de elementos leveduriformes ovalados pequenos e unibrotantes, coloração de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (400 X).

Padrão histológico: cortes teciduais das biópsias pulmonares, corados com hematoxilina e eosina, demonstraram granuloma tuberculóide com necrose caseosa em todos os casos em que foram realizados (13) (Figura 1A). Elementos leveduriformes ovalados, pequenos e unibrotantes, sugestivos de *H. capsulatum*, foram visualizados na zona central de necrose caseosa com método de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (Figura 1B). Os outros 5 pacientes eram casos de grupo. Destes, 3 tiveram diagnóstico por imunodifusão. O cultivo foi realizado em 6 pacientes, tendo sido positivo em 3 deles.

Dez pacientes curaram-se espontaneamente (56%) e 8 (44%) utilizaram cetoconazol ou itraconazol por um período que variou de dois meses a um ano, com boa evolução (Tabela 1). Quatro dos 18 pacientes (22%) foram tratados para tuberculose antes do diagnóstico.

A seguir são apresentados os casos representativos de histoplasmose pulmonar aguda, referentes a uma microepidemia (novo surto no Rio Grande do Sul):

Caso 6, 34 anos, sexo masculino, cor branca:

História epidemiológica: contato com fezes de galinha trazidas de São Gabriel (RS).

Sintomatologia: dispnéia aos esforços, dor torácica ventilatório-dependente, tosse seca, febre, prostração, emagrecimento, de início súbito.

Estudo imagético: radiograma de tórax com lesões nodulares imprecisas, com predomínio em metades inferiores dos pulmões.

Avaliação micológica: soromicologia com

imunodifusão para *H. capsulatum* positiva, presença de banda M; histopatologia em segmento de língua (obtido por biópsia pulmonar) corado por hematoxilina e eosina com granuloma com necrose hemorrágica e vasculite em parênquima pulmonar; técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica com elementos leveduriformes pequenos unibrotantes sugestivos de *H. capsulatum*.

Tratamento e evolução: observação ambulatorial sem tratamento antifúngico, com regressão espontânea dos sintomas e cura clínica.

Caso 7, 29 anos, sexo feminino, cor branca:

História epidemiológica: contato com fezes de galinha trazidas de São Gabriel.

Sintomatologia: tosse seca, dispnéia, dor torácica, febre, cefaléia, prostração, emagrecimento, de início súbito.

Estudo imagético: radiograma de tórax com infiltrado difuso micronodular, em ambos pulmões.

Avaliação micológica: soromicologia com imunodifusão para *H. capsulatum* negativa; o exame histopatológico não foi realizado.

Tratamento e evolução: observação ambulatorial sem tratamento antifúngico, com regressão espontânea dos sintomas e cura clínica.

Caso 8, 18 anos, sexo feminino, cor branca:

História epidemiológica: contato com fezes de galinha trazidas de São Gabriel.

Sintomatologia: tosse com expectoração purulenta, dispnéia, febre, prostração, dor no corpo e na garganta, de início súbito.

TABELA 1

Casos de histoplasmose pulmonar aguda diagnosticados pelo Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, de 1997 a 2002

Caso	Idade	Sexo	Sintomas			Estudo radiológico do tórax	Diagnóstico				Tratamento	
			T	R	S		H&E	GMS	Cult	IDh	específico	Evo- lução
1*	24,	M	60	+	+	Infiltrado micronodular disseminado bilateral	GTNC	+	NF	NF	Não	Cura
2*	35,	M	60	+	+	Micronódulos disseminados bilaterais.	NF	NF	NF	+M	Não	Cura
3	8,	M	90	+	+	Infiltrado pulmonar intersticial micronodular difuso e linfadenopatia hilar bilateral.	GTNC	+	-	NF	Não	Cura
4	23,	M	21	+	+	Nódulos e micronódulos disseminados em ambos os pulmões e prováveis adenomegalias interlobulares e paratraqueais.	GTNC	+	+	+M	Não	Cura
5	46,	M	15	+	+	Numerosos nódulos de extensão acinar ou lobular, disseminados por ambos os pulmões.	GTNC	+	+	+M	Não	Cura
6*	34,	M	16	+	+	Lesões nodulares de extensão acinar ou lobular, bilaterais.	GTNC	+	NF	+M	Não	Cura
7*	29,	F	12	+	+	Infiltrado difuso micronodular bilateral.	NF	NF	NF	-	Não	Cura
8*	18,	F	27	+	+	Infiltrado intersticial difuso bilateral.	NF	NF	NF	NF	Não	Cura
9	51,	M	7	+	+	Infiltrado pulmonar difuso bilateral.	GTNC	+	NF	-	Ceto 6m	Cura
10	59,	M	120	+	+	Infiltrado intersticial de padrão granular, adenomegalias interlobares bilaterais.	GTNC	+	+	NF	Ceto 6m	Cura
11	54,	F	180	+	+	Infiltrado pulmonar difuso reticular fino, bilateral, simétrico.	GTNC	+	NF	-	Ceto	Cura
12*	23,	F	14	+	+	Restritas lesões infiltrativas bilaterais, algumas nodulares com possíveis adenomegalias interlobulares bilaterais.	NF	NF	NF	+M	Ceto 2m	Cura
13*	23,	M	14	+	+	Várias lesões nodulares imprecisas, micronódulos e estrias disseminados, bilaterais e simétricos. Pequenas adenomegalias mediastino-pulmonares bilaterais.	NF	NF	NF	+M e H	Ceto 2m	Cura
14	38,	M	45	+	+	Infiltrado pulmonar difuso reticulonodular bilateral simétrico.	GTNC	+	NF	-	Ceto 15d Itra 6m	Cura
15	39,	F	730	+	-	Infiltrado pulmonar difuso bilateral	GTNC	+	NF	-	Itra 12m	Cura Reinfecção
16	31,	F	150	+	+	Infiltrado nodular e micronodular com predomínio nos dois terços inferiores dos pulmões.	GTNC	+	NF	+M	Não	Boa
17	63,	M	330	+	+	TCT- infiltrado pulmonar difuso bilateral com zonas de granulidade e algumas opacidades nodulares centrais.	GTNC	+	-	-	Itra	Cura
18	40,	M	15	+	+	Lesões micronodulares bilaterais predominando em zonas mais caudais de ambos pulmões, alguma confluentes, possíveis adenopatias paratraqueais.	GTNC	+	-	NF	Não	Cura

T: tempo(meses); R: respiratórios; S: sistêmicos; TCT: tomografia computadorizada de tórax; H&E: hematoxilina-eosina; GMS: Gomori-Grocott com metenamina argêntica Cult: cultivo; IdH: imunodifusão para histoplasmose; GTNC: granuloma tuberculóide com necrose caseosa; Ceto: cetoconazol; Itra: itraconazol; NR: não referido; NF: não feito. * microepidemias

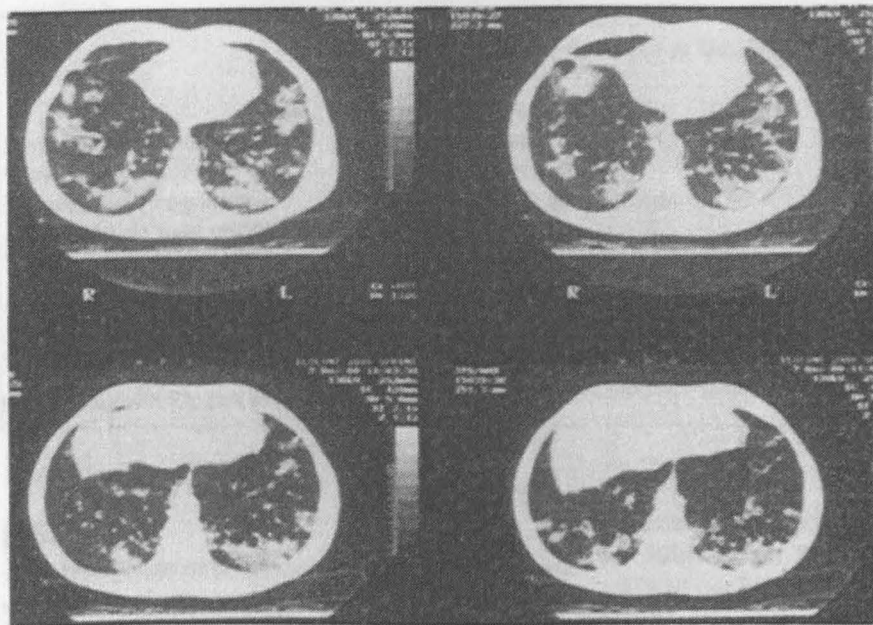


Figura 2 - infiltrado pulmonar difuso bilateral com zonas de granuloides e algumas opacidades nodulares centrais.

Estudo imagético: radiograma de tórax com infiltrado intersticial difuso em ambos pulmões.

Avaliação micológica: não foi realizada.

Tratamento e evolução: observação ambulatorial sem tratamento antifúngico, com regressão espontânea dos sintomas e cura clínica.

Esses três casos foram de ocorrência simultânea. Os indivíduos viviam em um apartamento na zona urbana de Porto Alegre (RS). Usaram como adubo orgânico, em floreira do apartamento, fezes de galinha provenientes de São Gabriel.

O caso seguinte, também representativo de histoplasmose pulmonar aguda, constituiu um caso isolado.

Caso 17, 63 anos, sexo masculino, cor branca; História epidemiológica: não foi referida.

Sintomatologia: dor torácica anterior, dispnéia aos grandes esforços, tosse com expectoração purulenta, anorexia e emagrecimento de 9 kg em 11 meses.

Estudo imagético: tomografia computadorizada de tórax com infiltrado pulmonar difuso bilateral, com zonas de granuloides e algumas opacidades nodulares centrais. Não havia evidência de adenomegalias no mediastino (Figura 2).

Avaliação micológica: soromicologia com imunodifusão para *H. capsulatum* negativa;

histopatologia: segmento de língua (obtido por biópsia pulmonar) corado por hematoxilina e eosina com granuloma tuberculóide com necrose caseosa e fibrose em parênquima pulmonar; técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica com numerosos elementos leveduriformes pequenos ovóides e esferóides, unibrotantes, sugestivos de *H. capsulatum*; o exame de cultivo foi negativo.

Tratamento e evolução: itraconazol 200mg/dia, com regressão dos sintomas e cura clínica.

Este padrão radiológico incomum é sugestivo de grande inóculo em zona não endêmica, causando grande reação inflamatória⁽¹⁾. O cultivo é positivo somente em 15% nas formas auto-limitadas⁽⁴⁾.

No Brasil, foram relatadas cinco microepidemias envolvendo 50 pacientes e um cachorro até 1.978⁽⁷⁾. Após essa data, foram descritas treze microepidemias no Rio de Janeiro envolvendo 102 pacientes⁽⁸⁻¹²⁾, uma na Paraíba⁽¹³⁾, uma no Amazonas⁽¹⁴⁾, uma em Minas Gerais⁽¹⁵⁾, uma na Bahia⁽¹⁶⁾ e duas no Rio Grande do Sul^(17,18) (Quadro 2). Durante o período do estudo, além das duas microepidemias publicadas^(17,18), uma nova é relatada (Casos 6, 7 e 8).

QUADRO 1
Classificação de Goodwin & Des Prez

	PRIMÁRIA	REINFECÇÃO
Período de incubação	10-18 dias	3-7 dias
Gravidade da doença	Mais grave	Menos grave
Localização geográfica	Periferia da área endêmica	Área altamente endêmica
População da área endêmica	Imigrantes	Nativos
Achados radiológicos	Broncopneumonia Adenopatia hilar Possível envolvimento pleural	Nodulação miliar Sem adenopatia Sem envolvimento pleural
Calcificação tardia	Usual	Nenhuma

Fonte: Goodwin RA, Des Prez RM⁽³⁾

DISCUSSÃO

A histoplasmose pulmonar aguda caracteriza-se por sintomas respiratórios que surgem uma a três semanas após exposição maciça ao *H. capsulatum*⁽²⁾. O tempo de exposição determina a gravidade da doença: períodos curtos como 20 minutos proporcionam sintomas leves, enquanto que uma exposição de 50 a 60 horas acarreta doença grave⁽⁵⁾. Existem três padrões radiológicos que surgem após um grande inóculo: pneumonia nodular, infiltrado micronodular e padrão miliar. O primeiro é o menos comum, e sugere grande reação inflamatória em hospedeiro sem infecção prévia, em localização periférica à área endêmica. O segundo padrão é o mais freqüente e o terceiro sugere re-exposição de hospedeiro previamente infectado, que manteve alto nível de imunidade⁽¹⁾. O curso da doença é autolimitado com regressão espontânea dos sintomas⁽³⁾. Os achados diferenciam-se na dependência de o hospedeiro já ser previamente infectado ou não. O Quadro 1 enumera as principais diferenças entre infecção primária e reinfeção.

A apresentação clínica de tosse, febre, dispnéia e astenia manifestam-se em um paciente previamente hígido e pode, na maioria das vezes, ser associada com episódio epidemiologicamente relevante⁽¹⁾. Em onze pacientes (61%) foi possível associar atividade específica (contato com fezes de galinha ou morengo) com desencadeamento da doença, como observado na microepidemia representativa. Devido à ocorrência simultânea dos casos e à fácil identificação da fonte de exposição, as microepidemias são mais facilmente reconhecidas do que os casos isolados. Nestes, é necessária grande suspeição clínica ou preferentemente investigação micológica de rotina que inclua soromicologia (imunodifusão), coloração

especial para fungos nos cortes histológicos e exame de cultivo para fungos dos fragmentos de tecido obtidos por biópsia⁽²⁾.

As micoses sistêmicas, particularmente a histoplasmose, por serem doenças granulomatosas, simulam a tuberculose nos aspectos clínicos, radiológicos e histopatológicos. A diferenciação diagnóstica demanda colorações especiais e isolamento em cultivo do agente etiológico. A presença de granuloma tuberculóide com necrose caseosa nos cortes teciduais das biópsias pulmonares, corados com hematoxilina e eosina, direciona erroneamente o médico para a hipótese diagnóstica de tuberculose. De fato, o nome tuberculóide provém da palavra tubérculo, de forma pequena e arredondada e não da doença tuberculose. Neste estudo, 22% dos pacientes estiveram sujeitos às complicações e aos efeitos deletérios de um tratamento para tuberculose e ao retardo diagnóstico da doença. Uma rotina diagnóstica que inclua a técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica e/ou imunodifusão para histoplasmose nos pacientes com diagnóstico presuntivo de tuberculose revela casos não suspeitados⁽⁶⁾.

Os tipos de casos de histoplasmose encontrados, a forma pulmonar aguda, com a presença de casos isolados e em microepidemias, o isolamento do solo⁽¹⁹⁾, a alta reatividade cutânea à histoplasmina⁽²⁰⁾, o grande número da forma disseminada em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida⁽²¹⁾, a doença disseminada aguda na infância⁽²²⁾ e a forma pulmonar crônica⁽²¹⁾ apontam o Rio Grande do Sul, assim como outras regiões do país, como hiperendêmico para a histoplasmose.

QUADRO 2

Ano	Cidade	UF	Fontes de infecção	Atividade	Casos	Soro- logia	Histo- plas- mina	Isolamento do solo	Referência
1958	Paraíba do Sul	RJ	Gruta com morcegos	Lazer e estudo	13 *	0	1	NF	Paula, 1959 ⁽²³⁾
1959	Santa Teresa	RJ	Caixa d'água	Lazer	7	NR	NR	NF	Paula, Aidé, 1979 ⁽⁹⁾
1966	Ubatuba	SP	Forro de casa	Limpeza	8	6	7	(+) Fezes de morcego	Fava Netto <i>et al.</i> , 1967 ⁽²⁴⁾
1967	Brasília	DF	Gruta com morcegos	Lazer	14	8	13	(+) Solo	Schmidt <i>et al.</i> , 1973 ⁽²⁵⁾
1971/73	Ubatuba	SP	Gruta com morcegos	Lazer	10	10	9	NF	Fava Netto <i>et al.</i> , 1976 ⁽²⁶⁾
1972	Vassouras	RJ	Gruta com morcegos	Garimpo	5	NR	NR	NF	Paula, Aidé, 1979 ⁽⁹⁾
1975	Rio de Janeiro	RJ	Gruta com morcegos	Lazer	5	0	5	NF	Rêgo <i>et al.</i> , 1976 ⁽²⁷⁾
1978	Angra dos Reis	RJ	Gruta	Lazer	8	NR	8	NF	Paula, Aidé, 1985 ⁽¹⁰⁾
1978	Canoas	RS	Oco de árvore com morcegos	Colheita de guano	2*	1	NR	NF	Severo <i>et al.</i> , 1981 ⁽¹⁷⁾
1981	Rio do Ouro	RJ	Gruta	Lazer	10**	NR	NR	(+) Solo	Paula, Aidé, 1985 ⁽¹⁰⁾
1981	São Gonçalo	RJ	Mina abandonada	Lazer	10	8	NR	(+) Solo e fezes	Wanke, 1985 ⁽⁸⁾
1981	São Gonçalo	RJ	Mina abandonada	Estudo	4 **	4	NR	(+) Solo e fezes	Wanke, 1985 ⁽⁸⁾
1981	Itaipava-Petrópolis	RJ	Minas abandonadas	Lazer	10	9	NR	(+) Solo e fezes	Wanke, 1985 ⁽⁸⁾
1982	São Gonçalo	RJ	Gruta com morcegos	Lazer	6**	5	NR	NF	Verbicário <i>et al.</i> , 1993 ⁽¹¹⁾
1982	Itaipava-Petrópolis	RJ	Minas abandonadas	Lazer	5	2	NR	(+) Solo	Wanke, 1985 ⁽⁸⁾
1982	Niterói	RJ	Mina abandonada	Lazer	6 **	5	NR	(+) Solo	Wanke, 1985 ⁽⁸⁾
1984	PendotibaNiterói	RJ	Galeria de águas	Estudo	17	8	17	(+) Solo	Paula, Aidé, 1985 ⁽¹⁰⁾
1984	Tinguá	RJ	Galinheiro	Limpeza	12	NR	NR	NR	Paula, Aidé, 1985 ⁽¹⁰⁾
1986	Borborema	PB	Chaminé com morcegos	Limpeza	6	4	5	(+) Fezes de morcego	Fernandes <i>et al.</i> , 1989 ⁽¹³⁾
1993	Taquari	RS	Galinheiro	Limpeza	2	2	NR	NF	Severo <i>et al.</i> , 1993 ⁽¹⁸⁾
1993	Manaus	AM	Gruta com guano	Lazer	8	8	NR	NF	Suzaki <i>et al.</i> , 1995 ⁽¹⁴⁾
1997	Pedro Leopoldo	MG	Caverna com morcegos	Lazer	4	3	NR	NF	Cury <i>et al.</i> , 2001 ⁽¹⁵⁾
2000	Jequié	BA	Porão com morcegos	Limpeza	4*	4	NR	NF	Martins <i>et al.</i> , 2000 ⁽¹⁶⁾
2003	Niterói	RJ	Forno desativado	Limpeza	5	5	NR	NF	Martins <i>et al.</i> , 2003 ⁽¹²⁾
			Total		181				

NR: não referido; NF: não feito.

* um caso confirmado por histopatologia; ** um caso confirmado por cultivo granuloma tuberculóide com necrose caseosa; Ceto: cetoconazol; Itra: itraconazol. *** microepidemias

REFERÊNCIAS

1. Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:231-66.
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Histoplasmosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p.248-79.
3. Goodwin RA, Des Prez RM. Histoplasmosis, state of the art. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117:929-56.
4. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am*. 2003;17:1-19.
5. Larsh HW. Histoplasmosis. In: di Salvo AF. *Occupational mycoses*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983. p.29-42.
6. Unis G. Histoplasmosse no teste terapêutico para tuberculose. Busca de casos pela imunodifusão [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.
7. Londero AT, Ramos CD. The status of histoplasmosis in Brazil. *Mycopathologia*. 1978;3:153-6.
8. Wanke B. Histoplasmosse. Estudo epidemiológico, clínico e experimental [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1985.
9. Paula A, Aidé MA. Histoplasmosse no Brasil. *JBM*. 1979;37:67-81.
10. Paula A, Aidé MA. As microepidemias de histoplasmosse do Estado do Rio de Janeiro. *JBM*. 1985;49:18-28.
11. Verbicário LPS, Andrade E, Alvim MAM, Andrade CRM, Gabetto JM, Pinho RR, et al. Histoplasmosse aguda: reavaliação de seis casos 10 anos após a microepidemia. *Arq Bras Med*. 1993;67:361-4.
12. Martins EML, Marchiori E, Damato SD, Pozes AS, Silva ACG, Dalston M. Histoplasmosse pulmonar aguda: relato de uma microepidemia. *Radiol Bras*. 2003;36:147-51.
13. Fernandes FO, Costa W, Wanke B, Oliveira RZ. Microepidemia de histoplasmosse capsulata. Clínica e epidemiologia do primeiro surto ocorrido no Estado da Paraíba. *CCS*. 1989;11:189-99.
14. Suzuki A, Kimura M, Kimura S, Shimada K, Miyaji M, Kaufman L. An outbreak of acute pulmonary histoplasmosis among travelers to a bat-inhabited cave in Brazil. *Kansenshogaku Zasshi*: 1995;69:444-9.
15. Cury GC, Diniz Filho A, Costa e Cruz AG, Hobaika ABS. Surto de histoplasmosse em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34:483-6.
16. Martins ACP, Neves MLC, Lopes AA, Santos NNO, Araújo NN, Pereira KM. Histoplasmosis presenting as acute respiratory distress syndrome after exposure to bat feces in a home basement. *Braz J Infect Dis*. 2000;4:103-6.
17. Severo LC, Picon PD, Londero AT, Rubião HF-J. Histoplasmosse aguda. Relato de dois casos. *Rev AMRIGS*. 1981;25:64-7.
18. Severo LC, Rizzon CFC, Roesch EW, Porto NS. Histoplasmosse pulmonar aguda: episódio em casal de adultos. *Rev AMRIGS*. 1993;37:281-3.
19. Severo LC, Petrillo VF, Camargo JJ, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1986;28:51-5.
20. Zembruski MM, Bassanesi MC, Wagner LC, Severo LC. Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996;28:1-3.
21. Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-year experience. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2001;43:183-7.
22. Severo LC, Zardo IB, Roesch EW, Hartmann AA. Acute disseminated histoplasmosis in infancy in Brazil: report of a case and review. *Rev Iberoamer Micol*. 1998;15:48-50.
23. Paula A. Microepidemia de histoplasmosse. *Rev Serv Nac Tuberc*. 1959;3:11-20.
24. Fava Netto C, Andrade e Silva U, Chammas F, Lacaz CS. Histoplasmosse epidêmica. Estudo clínico, radiológico, micológico e imunológico de surto ocorrido no Estado de São Paulo. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1967;9:222-32.
25. Schmidt S, Machado OP, Galvão AB. Microepidemia de histoplasmosse na zona rural de Brasília, DF. 2. Estudos epidemiológico e parasitológico da fonte de infecção. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1973;7:107-15.
26. Fava Netto C, Almeida Neto JM, Guerra MAG, Costa EO. Histoplasmosse epidêmica. Novos surtos ocorridos no litoral norte do Estado de São Paulo. Inquérito epidemiológico com histoplasmina e paracoccidioidina. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1976;18:108-12.
27. Rêgo AP, Bethlem N, Magarão S, Miranda JL, Bethlem E. Microepidemia de histoplasmosse. *JBM*. 1976;31:40-8.

Histoplasmoma pulmonar no Rio Grande do Sul

Pulmonary histoplasmosis in Rio Grande do Sul

Gisela Unis¹, Karla Lais Pêgas¹ e Luiz Carlos Severo¹

RESUMO

Foram revisados dezesseis prontuários de pacientes que apresentavam nódulo pulmonar à radiografia de tórax diagnosticados como histoplasmoma através de achado histopatológico demonstrando elementos fúngicos compatíveis com *Histoplasma capsulatum var capsulatum* no Rio Grande do Sul. Revisada a literatura brasileira. Todos os pacientes eram brancos, nove eram homens, a média de idade foi de 50,8 anos. Seis (37,5%) pacientes tinham história epidemiológica sugestiva de contato com fungo. Os nódulos variaram de 0,7 a 2,7 cm de diâmetro, apresentavam-se como granuloma com necrose caseosa. Doze (75%) pacientes apresentavam nódulo solitário. O histoplasmoma como regra se apresenta como nódulo solitário com até três centímetros de diâmetro em paciente assintomático. O diagnóstico é realizado por exame histopatológico com coloração especial para visualização do fungo, método de Gomori-Grocott com metenamina argêntica. Cultivo ou testes soromicológicos não contribuem para o diagnóstico.

Palavras-chaves: Histoplasmoma. Nódulos pulmonares. *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*. Rio Grande do Sul. Brasil.

ABSTRACT

A retrospective analysis of sixteen patients with pulmonary nodules diagnosed as histoplasmosis by histopathologic evidence of *Histoplasma capsulatum var capsulatum* was done in an endemic area for histoplasmosis. Brazilian literature was reviewed. All patients were white, nine were men, mean age at diagnosis was 50.8 years. Six (37.5%) patients had a relevant epidemiologic story. The pulmonary nodules were 0.7-2.7 cm in diameter, presenting as granulomatous lesions with caseous necrosis. Twelve (75%) patients had solitary nodules. Histoplasmosis as a rule is a solitary nodule of up to 3 cm in an asymptomatic patient. The diagnosis is made from histopathologic evidence of the fungus, which is accomplished using a special fungus stain, Gomori-Grocott methenamine silver. Cultures or seromycology do not help the diagnosis.

Key-words: Histoplasmosis. Pulmonary nodules. *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*. Rio Grande do Sul. Brazil.

Nódulos pulmonares têm como diagnóstico diferencial neoplasia e doenças granulomatosas. Quando de origem granulomatosa, infecções micobacterianas, fúngicas e uma variedade de lesões não infecciosas devem ser distinguidas uma vez que apresentam tratamentos específicos¹⁸. O diagnóstico de vasculites primárias do pulmão como granulomatose de Wegener e sarcoidose é dificultado devido

à falta de envolvimento extrapulmonar característico das vasculites sistêmicas. A utilização de tratamento empírico, embora freqüente, é inapropriada, já que além de ineficiente, muitas vezes é deletéria. O histoplasmoma é causa freqüente de nódulos pulmonares no Brasil¹¹. A proposta de uma rotina de investigação de nódulos pulmonares justifica este trabalho.

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Trabalho realizado como parte de Doutorado realizado sob orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Severo no Laboratório de Micologia e Patologia da Santa Casa Complexo Hospitalar, Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia/Hospital Santa Rita, Santa Casa-Complexo Hospitalar, Annes Dias 285, 90020-090 Porto Alegre, RS.

Fax: 55 51 32148435.

e-mail: severo@santacasa.tche.br

Recebido em 10/5/2004

Aceito em 06/08/2004

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados dezesseis casos de histoplasmoma de 212 prontuários de pacientes com histoplasmose procedentes do Rio Grande do Sul que constam nos arquivos do Laboratório de Micologia, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre (RS) num período de 25 anos (1977-2002). Os prontuários foram analisados retrospectivamente quanto à idade, sexo, raça, história epidemiológica, sinais e sintomas, condição associada ou predisponente, soromicologia para histoplasmose, tratamento e evolução.

Exame anatomopatológico. Realizados cortes teciduais dos granulomas pulmonares, corados com hematoxilina-eosina (H&E) - reação tecidual; método de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (GMS) - identificação de elementos fúngicos; e técnica de Verhoeff van Gieson (VG) - evidência de cápsula fibrosa.

RESULTADOS

Dezesseis (7,5%) de um total de 212 pacientes apresentavam nódulo pulmonar à radiografia de tórax. Todos os pacientes eram brancos, nove eram do sexo masculino, a idade variou de 10 a 67 anos, média de 50,8 anos. Seis tinham história epidemiológica sugestiva de contato com o fungo. Quatro pacientes tiveram contato esporádico com galinheiro, e dois com fezes de morcegos. Os nódulos variaram de 0,7 a 2,7cm de diâmetro. Houve predomínio de nódulo solitário (12; 75%). Um paciente apresentou dois nódulos; em 3 pacientes foram encontrados três ou mais nódulos. Somente em um paciente a imagem, à radiografia de tórax, sugeria calcificação no interior do nódulo. Os nódulos foram encontrados predominantemente nos lobos inferiores (10; 62,5%) e no pulmão direito (13; 81,3%). Treze pacientes eram assintomáticos e os nódulos foram detectados por radiografia (Figura 1) ou tomografia computadorizada (Figura 2) de tórax. Três pacientes apresentavam sintomas variando de três a seis meses de evolução, respiratórios

e/ou sistêmicos, relacionados com doença ativa associada, dois apresentavam carcinoma de pulmão e um, tumor de mediastino. Nenhum apresentava outro foco de infecção fúngica. Mesmo com neoplasia os granulomas não apresentavam evidência histopatológica de reativação. A soromicologia (imunodifusão) foi positiva somente em 2 (20%) dos 10 pacientes que realizaram o exame (Tabela 1). O tratamento foi cirúrgico em todos casos. Quatro pacientes receberam itraconazol no pós-operatório.

Padrão histopatológico. Cortes teciduais dos granulomas pulmonares, corados com H&E, demonstraram granuloma com necrose caseosa em todos os casos. Um nódulo era escavado (Caso 13) e outro apresentava calcificação (Caso 14). Atécnica de VG evidenciou a cápsula fibrosa (Figuras 3 e 4). Hementos leveduriformes ovalados pequenos e unibrotantes sugestivos de *H capsulatum* foram visualizados na zona central de necrose caseosa com método de GMS (Figura 5). O cultivo foi negativo no único caso em que foi realizado.

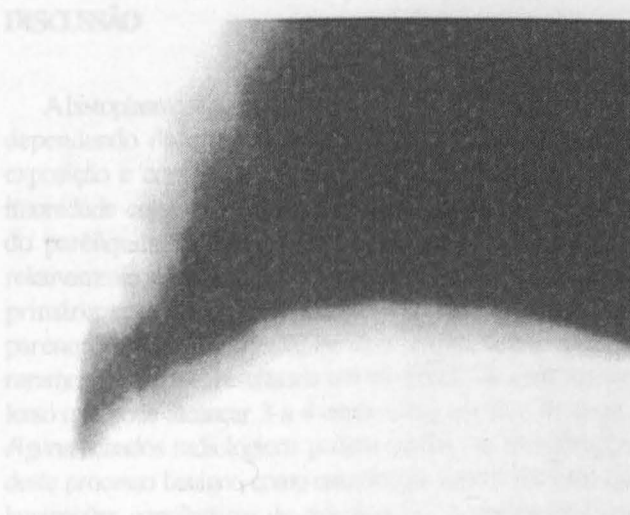


Figura 1 - Caso 1: nódulo (1,5cm) na cortical do IID, junto ao seio costofrênico à radiografia de tórax.

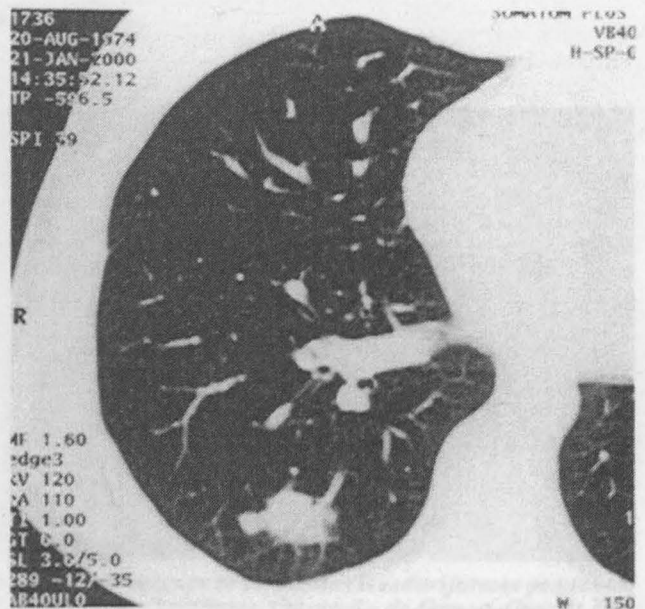


Figura 2 - Caso 12, nódulo (2,7cm) subpleural, no segmento inferior do IID à tomografia computadorizada de tórax.



Figura 3 - Nódulo com necrose central e cápsula fibrosa. Coloração de Verhoeff van Gieson (400x).

Tabela 1 - Características dos histoplasmomas.

Caso	Sexo	Idade	Número	Tamanho (mm)	Localização pulmonar	H&E	GMS	IDh
1	M	66	1	15	seio costofrênico direito	GNC; CF	+	+
2	F	62	1	10	segmento basal posterior LSD	GNC; CF	+	-
3	M	45	1	13	segmento anterior LSD	GNC; CF	+	-
4	M	10	1	20	segmento infero-posterior direito	GNC; CF	+	-
5	M	67	1	9	pirâmide basal direita	GNC; CF	+	-
6	F	34	3	10; 10; 10	IIE	GNC; CF	+	+
7	F	52	2	15; 7	segmento basal posterior LSD	GNC; CF	+	-
8	M	53	1	20	segmento lateral IIE	GNC; CF	+	-
9	F	59	1	12	segmento superior IID	GNC; CF	+	NR
10	F	63	1	13	segmento posterior LSD	GNC; CF	+	-
11	M	62	1	15	segmento anterior LSD	GNC; CF	+	-
12	F	25	3	27; 26; 20	segmento superior IID	GNC; CF	+	-
13	M	44	1	13	segmento basal apical IID	GNC; CF escavado	+	NR
14	F	52	4	Entre 10 e 18	IIE	GNC; CF	+	NR
15	M	66	1	14	LSD	GNC; CF calcificado	+	NR
16	M	52	1	20	segmento basal posterior IID	GNC; CF	+	NR

LSD - lobo superior direito IIE - lobo inferior esquerdo IID - lobo inferior direito

GNC - granuloma com necrose caseosa CF - cápsula fibrosa

H&E - hematoxilina-eosina GMS - Gomori-Grocott com metenamina argêntica

NR - não realizado IDh - imunodifusão para histoplasmose



Figura 4 - Nódulo satélite encapsulado. Coloração de Verhoeff van Gieson (400x).

DISCUSSÃO

A histoplasmose pode se manifestar de várias formas clínicas dependendo da quantidade de fungo inalado (tempo de exposição e concentração de propágulos fúngicos no ar), imunidade celular do hospedeiro e condições anatômicas do parênquima pulmonar⁵. Histoplasmoma é um achado relativamente incomum relacionado com a cicatrização de lesão primária com formação excessiva de fibrose⁸. Este foco parenquimatoso cicatricial, de dois a quatro milímetros, raramente progride, resultando em um nódulo de crescimento lento que pode alcançar 3 a 4 centímetros em 10 a 20 anos⁸. Alguns achados radiológicos podem auxiliar na identificação deste processo benigno como calcificação central da lesão ou laminações concêntricas de calcificação⁷. A calcificação dos nódulos é um achado mais comum nos histoplasmomas que nos tuberculomas¹² (Tabela 2). O crescimento e a localização

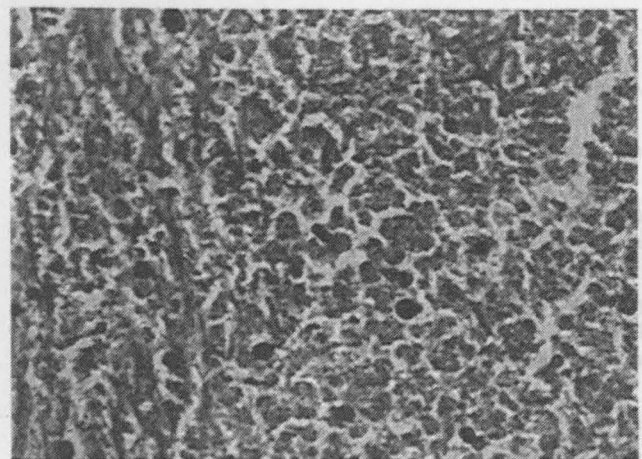


Figura 5 - Presença de elementos leveduriformes pequenos, ovalados, unibrotantes. Coloração de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (400x).

do nódulo assumem importância clínica pelo diagnóstico diferencial com neoplasia e outras doenças granulomatosas não infecciosas (granulomatose de Wegener, sarcoidose) e infecciosas, como micoses e micobacterioses, especialmente tuberculose^{6,18}.

Tabela 2 - Diagnóstico diferencial entre histoplasmoma e tuberculoma. Achados histológicos predominantes.

Características	Histoplasmoma	Tuberculoma
Número de organismos	muitos	muitos
Localização no granuloma	central	central
Multiplicidade	solitários	múltiplos
Nódulo dominante	sim	não
Configuração	redondo	redondo
Tipo de necrose	parcialmente caseosa	caseosa
Calcificação	presente	presente
Tipo de fibrose	esclerosante	fibroblástica
Vesiculite	ausente	moderada a extensa

Fonte: Ubricht TM, Katzenstein ALA⁹

Embora infecções fúngicas ou por micobactérias não possam ser diferenciadas sem o uso de colorações específicas, há certos padrões histológicos que favorecem um tipo ou outro de infecção (Tabela 2). Os histoplasmomas costumam ser solitários². Quando múltiplos (casos 6, 7, 12, 14), apresentam um granuloma dominante e, assim como os paracoccidioidomas múltiplos, simulam granulomatose de Wégener^{16,18}. O diagnóstico é realizado quando da ressecção cirúrgica através de exame histopatológico da peça com a coloração de H&E^{15,17}. Os granulomas apresentam mais comumente necrose parcialmente caseosa. São geralmente envoltos por uma cápsula fibrosa esclerosante de 1 a 2 milímetros, apresentam pouca vasculite e frequentemente contêm cálcio¹⁸.

A coloração de H&E não permite a visualização dos elementos fúngicos. É fundamental realizar o método de GMS⁹. Recomenda-se dois blocos contendo granulomas necróticos para identificação etiológica. Nos casos em que o GMS não impregna adequadamente nos elementos fúngicos, o tempo de permanência na coloração deve ser prolongado¹⁸. Os elementos leveduriformes do *H capsulatum* estão presentes nas áreas mais necróticas, no centro do granuloma¹⁸.

Ausência de crescimento fúngico, mesmo quando este é visível no granuloma, é atribuída ao fato de granulomas antigos não apresentarem organismos viáveis, conferindo ao patologista a responsabilidade de estabelecer a natureza infecciosa ou não do granuloma. Em estudo sobre granulomas necróticos pulmonares, nenhum dos dezenove histoplasmomas apresentou cultivo positivo¹⁸. Em outra série, de 73 histoplasmomas, cultivo ou testes sorológicos foram negativos em todos os casos onde foram realizados².

No Brasil, há poucos relatos de histoplasmoma pulmonar, a maioria proveniente de estudo de necropsia¹⁰. Em 42 nódulos pulmonares calcificados, houve evidência histológica de elementos sugestivos de *H capsulatum* em quinze (38%)¹¹. Em outro estudo, a causa mais frequente de nódulos pulmonares, em 36 necropsias, foi infecção por *H capsulatum* (28; 77,8%)¹. Em 2.411 necropsias e 40.848 espécimes excisados cirurgicamente de vários sítios, foram encontrados 15 nódulos contendo *H capsulatum* no pulmão⁹. Os trabalhos publicados demonstram que nódulos pulmonares têm como causa frequente infecção por *H capsulatum*, especialmente em locais que coincidem com zona endêmica (RS, RJ, MG, SP), apresentando reatividade cutânea elevada à histoplasmina⁴, isolamento do fungo no solo^{10,14,20} e microepidemias relatadas³.

Para enfatizar, nódulos solitários de até três centímetros de diâmetro em paciente assintomático devem levantar a hipótese de histoplasmoma, principalmente em regiões sabidamente endêmicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adad SJ, Machado ME, Batista FC. Histoplasmose residual dos pulmões e linfonodos broncopulmonares em necropsias realizadas em Uberaba, MG. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 29: 491-496, 1996.
2. Angulo AO, Capechi Y. Lesiones numulares pulmonares de origen inflamatorio. *Histoplasmomas*. *Thorax* 1: 27-35, 1973.
3. Cury GC, Diniz Filho A, Costa e Cruz AG, Hobaika ABS. Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34: 483-486, 2001.
4. Fava SC, Fava Netto C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 40: 155-164, 1998.
5. Goodwin RA, Des Prez RM. Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis. *Southern Medical Journal* 66: 13-25, 1973.
6. Goodwin RA, Des Prez RM. Histoplasmosis, state of the art. *American Review of Respiratory Disease* 117: 929-956, 1978.
7. Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine* 60: 231-266, 1981.
8. Goodwin RA, Snell JD. The enlarging histoplasmoma. *American Review of Respiratory Disease* 100: 1-12, 1969.
9. Lemos S. Contribuição ao estudo da histoplasmose humana com especial referência aos nódulos residuais da primo-infecção. Tese de doutorado, Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo, SP, 1972.
10. Londero AT, Ramos CD. The status of histoplasmosis in Brazil. *Mycopathologia* 3: 153-156, 1978.
11. Queiroz AC, Siqueira LA. Histoplasmose em material de autópsia. *Revista de Patologia Tropical* 4: 107-114, 1975.
12. Salzman E. Lung parenchyma infectious granulomas. In: Thomas CC (ed) *Lung calcifications in X-ray diagnosis*, Springfield, p.3-77, 1968.
13. Severo LC, Cliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-year experience. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 43: 183-187, 2001.
14. Severo LC, Petrillo VF, Camargo JJ, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 28: 51-55, 1986.
15. Severo LC, Hcon PD, Londero AT, Rubião HPJ. Histoplasmose aguda. Relato de dois casos. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul* 25: 64-67, 1981.
16. Severo LC, Porto NS, Camargo JJ, Geyer GR. Multiple paracoccidioidomas simulating Wégener's granulomatosis. *Mycopathologia* 91: 117-119, 1985.
17. Severo LC, Rizzon CFC, Roesch EW, Porto NS. Histoplasmose pulmonar aguda: episódio em casal de adultos. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul* 37: 281-283, 1993.
18. Ubright TM, Katzenstein ALA. Solitary necrotizing granulomas of the lung. *The American Journal of Surgical Pathology* 4: 13-28, 1980.
19. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Seminars in Respiratory Infections* 16: 131-140, 2001.
20. Zancopé-Oliveira RM, Wanke B. Distribuição das fontes de infecção do *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* em Rio da Prata - Município do Rio de Janeiro (RJ). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 29: 243-250, 1987.

Histoplasmosse pulmonar cavitária crônica simulando tuberculose*

GISELA UNIS¹, LUIZ CARLOS SEVERO²

*Trabalho realizado como parte de Doutorado realizado sob orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Severo no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar, Porto Alegre – RS.

1. Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

2. Pesquisador do CNPq

Endereço para correspondência:

Dr. Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa-Complexo Hospitalar, Annes Dias 285, 90020-090.

Fax: (51) 3214 8435. E-mail: severo@santacasa.tche.br

SIGLAS E ABREVIATURAS UTILIZADAS NESTE TRABALHO

HPC – Histoplasmose pulmonar crônica

HPCC – Histoplasmose pulmonar cavitária crônica

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

TC – Tomografia computadorizada

LBA – Lavado broncoalveolar

IDh – Imunodifusão para histoplasmose

TT – Teste terapêutico para tuberculose

m – meses

Histoplasmose pulmonar crônica é manifestação oportunística da colonização fúngica de espaços aéreos enfisematosos do parênquima pulmonar secundária à exposição prolongada ao fungo. É pouco diagnosticada e muitas vezes confundida com tuberculose devido as suas semelhanças clínicas, radiológicas e histopatológicas. São revisados os casos atendidos nos últimos 25 anos, na Santa Casa-Complexo Hospitalar, Porto Alegre-RS. Descrevemos quatro casos diagnosticados por cultivo e/ou achado histopatológico corroborados por teste soromicológico. As manifestações clínicas preponderantes foram tosse produtiva, dispnéia, febre, anorexia e emagrecimento. Nos achados radiológicos pulmonares predominaram enfisema, cavidades cistóides, bronquiectasias e espessamento pleural. Os pacientes apresentaram história epidemiológica de contato com fezes de galinha. Num paciente, houve colonização de cavidade por *Aspergillus fumigatus*. São comentados casos da literatura brasileira.

Descritores - Histoplasmose pulmonar crônica. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Diagnóstico. Conduas terapêuticas. Complicações.

Chronic cavitary pulmonary histoplasmosis resembling tuberculosis

Chronic pulmonary histoplasmosis is an opportunistic mycosis of pre-existing emphysematous air spaces of the lung due to fungi continuous exposure. Slow recognition of this clinical entity is best attributed to its clinical, radiologic and pathologic similarities to tuberculosis. The authors reviewed the cases diagnosed in the last 25 years at the Santa Casa-Complexo Hospitalar of Porto Alegre-RS. Four cases confirmed by histopathological and/or cultural studies with serologic testing are reported. Clinical manifestations were cough, dyspnea, fever, anorexia and weight loss. Radiological lung lesions showed emphysema, cystic cavities, bronchiectasis and pleural thickening. All cases presented epidemiological story of contact with chicken manure. One of the patients presented cavity colonization by *Aspergillus fumigatus*. Cases from brazilian literature were commented.

Keywords - Chronic pulmonary histoplasmosis. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Diagnosis. Therapeutic approach. Complications.

INTRODUÇÃO

O fungo dimórfico térmico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*) causa diferentes manifestações clínicas dependendo do estado anatômico e imunológico do hospedeiro e do tamanho do inóculo fúngico. Histoplasmose pulmonar crônica (HPC) é manifestação oportunística da colonização fúngica de espaços aéreos enfisematosos do parênquima pulmonar secundária a exposição continuada ao fungo. O fungo se encontra em pequeno número e com limitada invasão tecidual. A inflamação do parênquima, a necrose e a fibrose resultantes representam uma resposta imune do hospedeiro aos antígenos fúngicos.⁽¹⁾

Descreveremos quatro casos inéditos de HPC no Rio Grande do Sul, bem como serão comentados aspectos diagnósticos dos casos brasileiros publicados.

PACIENTES E MÉTODOS

Os critérios para o diagnóstico de histoplasmose pulmonar crônica e inclusão no trabalho foram 1) doença clínica compatível em um residente do Rio Grande do Sul; 2) evidência laboratorial de histoplasmose, ou seja, cultivo positivo para *H. capsulatum*, achado histopatológico demonstrando elementos fúngicos consistentes com *H. capsulatum* ou presença de bandas H e/ou M por imunodifusão e 3) cultivo e/ou evidência histopatológica do *H. capsulatum* somente em localização pulmonar em um paciente apresentando um defeito estrutural no pulmão. O material utilizado para diagnóstico foi escarro, lavado broncoalveolar ou biópsia pulmonar. Os esfregaços em lâmina foram corados pela técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (GMS). O cultivo foi realizado através de sementeira em meios ágar-Sabouraud (DIFCO) cloranfenicol (União Química, 1%) e Mycosel[®] (BBL), processado em capela de fluxo laminar classe IIB (Trox Brasil Ltda, modelo FLV, série 636) e incubados a 25°C. Cultivos positivos para *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* foram confirmados pelo aspecto micromorfológico (macroconídios tuberculados) e caracterização do dimorfismo térmico, pela conversão para a fase leveduriforme em ágar infusão de cérebro-coração (BHI) a 37°C.

Os prontuários foram revisados retrospectivamente quanto à idade, sexo, raça, história epidemiológica, procedência, sinais e sintomas, condição associada ou predisponente, tratamento, evolução e complicações, a partir da revisão do livro de registros do Laboratório de Micologia.

RESULTADOS

Foram revisados 212 prontuários clínicos de pacientes com histoplasmose atendidos pelo Laboratório de Micologia, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre (RS) num período de 25 anos (1977-2002). Dez prontuários foram elegíveis para avaliação. Quatro destes foram excluídos porque embora apresentassem critério clínico e radiológico compatível, ao diagnóstico laboratorial, apresentavam somente imunodifusão positiva. Dos seis casos encontrados, dois foram publicados previamente⁽²⁾ e quatro serão relatados neste trabalho.

CASO 1– Paciente masculino, branco, 69 anos, procedente de São Leopoldo, RS, sapateiro, foi admitido no hospital com dispnéia, tosse produtiva, febre, emagrecimento. Fumante de 20 cigarros por dia por 47 anos. Tinha diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) de longa data e recentemente de diabetes melito por uso

crônico de corticóide. Fez teste terapêutico para tuberculose por seis meses, mesmo com repetidas baciloscopias negativas no escarro e ausência de reação ao teste de Mantoux. A progressão dos sintomas motivou a internação.

História epidemiológica. Presença de galinheiro em sua propriedade.

Estudo imagético. Aspecto radiológico e tomográfico de produto patológico com densidade de partes moles no interior de cavidade em lobo superior direito e controle após tratamento são demonstrados na Figura 1.

Avaliação micológica. Soromicologia: imunodifusão para *H. capsulatum* positiva, presença de banda M. Imunodifusão para *A. fumigatus* negativa. Teste de ELISA para detecção de antígenos (galactomanano) positivo para *Aspergillus fumigatus*. Lavado broncoalveolar (LBA) corado pelo GMS: elementos leveduriformes pequenos, unibrotantes, sugestivos de *H. capsulatum*. Cultivo negativo.

Tratamento e evolução. Usou itraconazol (100 mg/dia) por quatro meses. Após cinco anos teve exacerbação da doença, utilizando a medicação por mais 3 anos.

CASO 2 - Paciente masculino, branco, 63 anos, procedente de Novo Hamburgo, RS, pedreiro, fumante de 20 cigarros por dia desde os 11 anos, foi admitido no hospital com história de nove meses de emagrecimento (14/62kg), tosse produtiva com escarro hialino, dispnéia progressiva, anorexia, astenia e febre. Negava hemoptise, sudorese noturna ou dor torácica. Sintomas iniciaram nove meses antes da internação. Ao exame físico apresentava-se emagrecido, desidratado, hipocorado. Recebeu alta hospitalar após três meses, sem diagnóstico, com tratamento sintomático para DPOC. Devido à piora clínica, internou oito meses após, para nova investigação diagnóstica. Realizadas várias baciloscopias negativas no escarro.

História epidemiológica. Há alguns anos participou da demolição de um antigo galinheiro, onde habitavam morcegos.

Estudo imagético. Áreas de consolidação dos subsegmentos axilares do pulmão direito, controle evolutivo e aspecto tomográfico estão descritos na Figura 2.

Avaliação micológica. Soromicologia: Imunodifusão para *H. capsulatum* positiva, presença de banda M. Imunodifusão para *A. fumigatus* negativa. Coloração de GMS negativa no escarro e positiva para *H. capsulatum* na biópsia. A punção-biópsia de pulmão mostrou inflamação crônica em parênquima pulmonar com fibrose acentuada e pequeno foco de granuloma epitelióide com necrose caseosa. O cultivo foi positivo para *H. capsulatum*.

Tratamento e evolução. Iniciado tratamento com itraconazol (200 mg/dia). Paciente recuperou o peso inicial e manteve tratamento por 18 meses. Apresentou importante melhora clínica, sendo suspenso o antifúngico.

CASO 3 - Paciente masculino, branco, 53 anos, procedente de Sapucaia do Sul, RS, vigilante, fumante de 20 cigarros por dia, foi admitido no hospital por febre persistente, sudorese noturna, emagrecimento (19 Kg/3 meses). Realizou teste terapêutico para tuberculose sem melhora, apesar de várias baciloscopias no escarro e LBA negativas.

História epidemiológica. Trabalhou em contato com esterco de galinha, fazendo horta.

Estudo imagético. Aspecto radiológico e tomográfico estão descritos na Figura 3.

Avaliação micológica. Soromicologia: Imunodifusão para *H. capsulatum* positiva, presença de banda M. Micológico de escarro no exame a fresco negativo, esfregaço corado pelo GMS evidenciou presença de elementos leveduriformes, unibrotantes e ovalados sugestivos de *H. capsulatum*. Cultivo do escarro negativo para *H. capsulatum* em meio de Sabouraud e positivo para *H. capsulatum* no Mycosel®.

Tratamento e evolução. Usou cetoconazol (400 mg/dia) por um mês, após, alterado para itraconazol (100 mg/dia). Paciente manteve tratamento por 9 meses.

CASO 4 – Paciente masculino, branco, 38 anos, procedente de Viamão, RS, fumante de 10 cigarros por dia, vinha apresentando tosse com expectoração e astenia por três meses.

História epidemiológica. Contato com galinheiro.

Estudo imagético. Radiografia de tórax apresentava lesões fibronodulares, componente atelectásico, espessamento pleural apical à direita.

Avaliação micológica. Soromicologia: Imunodifusão para *H. capsulatum* positiva, presença de banda M. Micológico de escarro no exame a fresco negativo, esfregaço corado pelo GMS evidenciou presença de elementos leveduriformes, unibrotantes e ovalados sugestivos de *H. capsulatum*. Cultivo do escarro negativo para *H. capsulatum*.

Tratamento e evolução. Recebeu cetoconazol (200 mg/dia) e teve alta hospitalar, não retornando ao serviço.

DISCUSSÃO

A primeira grande série de HPC foi encontrada em sanatório para tuberculose entre pacientes supostamente tuberculosos.⁽³⁾ Inicialmente, praticamente todos os pacientes recebiam tuberculostáticos antes do diagnóstico da micose como demonstram doze dos treze casos (92%) de HPCC descritos por Loewen *et al*⁽⁴⁾ Como vimos, em nosso meio ainda é alto o percentual (50%) de teste terapêutico para tuberculose, mostrando que esta visão direcionada para tuberculose retarda o reconhecimento desta manifestação clínica da micose com conseqüente progressão da doença.

A lesão precoce consiste em uma pneumonite intersticial, contendo freqüentemente espaços aéreos enfisematosos especialmente do tipo centrilobular ou bolhoso.⁽¹⁾ A colonização desses espaços aéreos determina a produção de material líquido rico em antígenos fúngicos que, por disseminação brônquica causam uma pneumonite segmentar. A lesão tardia tem como característica essencial uma área de cavitação preexistente. As cavidades infectadas tendem a causar doença progressiva, ocasionando fibrose pulmonar e exacerbação da insuficiência respiratória.⁽¹⁾ A rápida mudança no padrão lesional do parênquima pulmonar à radiografia de tórax, ocorrida no caso 2, é conseqüência da retração fibrótica ao redor da bolha de enfisema, padrão característico da histoplasmosse pulmonar.⁽¹⁾

O teste de imunodifusão, devido a sua alta sensibilidade, é um bom método de triagem para HPC, sendo positivo em aproximadamente 100% dos casos.⁽⁵⁾ A confirmação do diagnóstico é realizada pelo isolamento do *H. capsulatum* do escarro ou por broncoscopia em 60 a 85% dos casos se múltiplas espécimes são submetidas.⁽⁶⁾ O espécime clínico deve ser processado com técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (GMS) e cultivos seletivos para diagnóstico de certeza.⁽⁵⁾

No caso 2, investigação por quatro meses em um serviço de saúde terciário, mesmo com abordagem invasiva, fibrobroncoscopia com biópsia transbrônquica, não resultou em diagnóstico etiológico. Um dos motivos foi a não realização de coloração especial (GMS) no material da biópsia transbrônquica, crucial para elementos fúngicos pequenos e a não inclusão do material do LBA em meios de cultivo seletivos durante a primeira investigação diagnóstica. O Mycosel® e seu similar Mycobiotic® são meios seletivos indicados para isolamento de dermatófitos. A presença de antibiótico (cloranfenicol) e antifúngico (ciclo-heximida) frenam o desenvolvimento de bactérias e

fungos contaminantes, permitindo o isolamento do *H. capsulatum*; de crescimento mais lento.⁽⁷⁾

O tratamento preconizado para HPC é de anfotericina B nos casos que necessitem de internação hospitalar pela gravidade da doença e itraconazol nos casos leves a moderados.⁽⁸⁾ A recidiva ocorre independentemente do antifúngico utilizado e chega a 15% com itraconazol, especialmente com uso inferior a 12-24 meses recomendados atualmente.⁽⁸⁾ Em paciente com hipótese de bola fúngica, quando de imunodifusão negativa, a triagem sorológica pode ser feita com pesquisa de antígenos pelo método ELISA.⁽⁹⁾

Foram descritos somente treze casos de HPC no Brasil.⁽²⁾ Destes, cinco eram de HPCC, três no Rio de Janeiro⁽¹⁰⁾ e dois no Rio Grande do Sul⁽²⁾, dois locais conhecidamente endêmicos para histoplasmose, com altas taxas de reatividade cutânea à histoplasmina, 93% e 89% respectivamente^(11,12) e facilidade de isolamento do fungo no solo.^(13,14) A história epidemiológica de manuseio de solo contaminado com fezes de galinha e de morcegos em paciente com DPOC, que apresentou exacerbação dos sintomas deve levantar a hipótese diagnóstica de HPC. A avaliação soromicológica é de grande utilidade na triagem diagnóstica, conforme observamos nesta série de casos.

Têm sido descritos casos de histoplasmose associados ou seguidos por bola fúngica, de tratamento iminente cirúrgico.⁽¹⁵⁾ Na maioria dos casos de HPCC, a função pulmonar já está comprometida e não há planos de clivagem cirúrgica devido às bolhas de enfisema e à fibrose. A cirurgia pode acelerar o surgimento de insuficiência pulmonar franca e óbito.⁽¹⁾ O Itraconazol é uma alternativa de tratamento.⁽¹⁶⁾ Dos casos brasileiros, três tiveram diagnóstico de bola fúngica (Tabela 2), sendo que em dois, a colonização fúngica surgiu em vigência de histoplasmose ativa. A cirurgia foi realizada somente em um, levando ao óbito.⁽²⁾

Fica um alerta que lesões cavitárias nos lobos superiores em pacientes com DPOC, com baciloscopia negativa no escarro e não reatores à tuberculina devem levantar a hipótese de HPC, por estarmos em zona endêmica. Neste grupo de pacientes a possibilidade de se tratar de tuberculose é de apenas 5%.⁽¹⁷⁾ Hemoptise em vigência de lesões tardias ou doença curada sugere colonização aspergilar.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Klaus Irion pela revisão dos estudos de imagem e realização dos estudos tomográficos dos casos 1 e 2.

TABELA 1
Diagnóstico micológico

Casos	Material	GMS	Cultivo	IDh
LITERATURA				
1 ⁽¹⁰⁾	Escarro	+	+	H, M
2 ⁽¹⁰⁾	Escarro	+	+	H, M
3 ⁽¹⁰⁾	Escarro	+	+	H, M
4 ⁽²⁾	Escarro	+	+	NF
	LBA	+	+	
	Biópsia	+	+	
5 ⁽²⁾	Escarro	+	+	M
	Biópsia	+	+	
PRESENTE SÉRIE				
6	Escarro	-	-	M
(caso 1)	LBA	+	-	
7	Escarro	-	-	M
(caso 2)	Biópsia	+	+	
8	Escarro	+	+	M
(caso 3)				
9	Escarro	+	-	M
(caso 4)				

IDh-Imunodifusão para histoplasmose, bandas H e M

TABELA 2

HPCC no Brasil, manifestações clínicas, condições associadas, tratamento e evolução

Caso	Idade Sexo	TT	Sintomatologia	Tratamento	Evolução; condição associada
LITERATURA					
1 ⁽¹⁰⁾	64, M	Não	febre, tosse produtiva	Cetoconazol - 6m Itraconazol - 7m Anfotericina B - 1g	Óbito; carcinoma epidermóide no pulmão
2 ⁽¹⁰⁾	58, M	Não	febre, tosse produtiva	Cetoconazol - 6m Itraconazol - 22m	Óbito
3 ⁽¹⁰⁾	74, M	Sim	tosse produtiva, dor torácica, emagrecimento	Anfotericina B - 1g Itraconazol	Sem evolução
4 ⁽²⁾	62, M	Não	tosse produtiva, hemoptise, febre, anorexia, dispnéia, emagrecimento	Cetoconazol - 7m Anfotericina B - 1g Cetoconazol - 30m	Óbito pós-operatório; bola fúngica por <i>A. fumigatus</i>
5 ⁽²⁾	64, M	Sim	tosse produtiva, febre, dispnéia, emagrecimento, sudorese noturna	Cetoconazol - 18m Itraconazol - 13m	Cura; bola fúngica por <i>A. fumigatus</i>
PRESENTE SÉRIE					
6 (caso 1)	69, M	Sim	dispnéia, tosse produtiva, febre, emagrecimento	Itraconazol - 4m Itraconazol - 36m	Cura; bola fúngica por <i>A. fumigatus</i>
7 (caso 2)	63, M	Não	dispnéia, tosse produtiva, febre, anorexia, astenia, emagrecimento	Itraconazol - 18m	Cura
8 (caso 3)	53, M	Sim	febre, sudorese noturna, emagrecimento	Cetoconazol - 1m Itraconazol - 9m	Cura

TT-teste terapêutico para tuberculose; M-masculino; m-meses

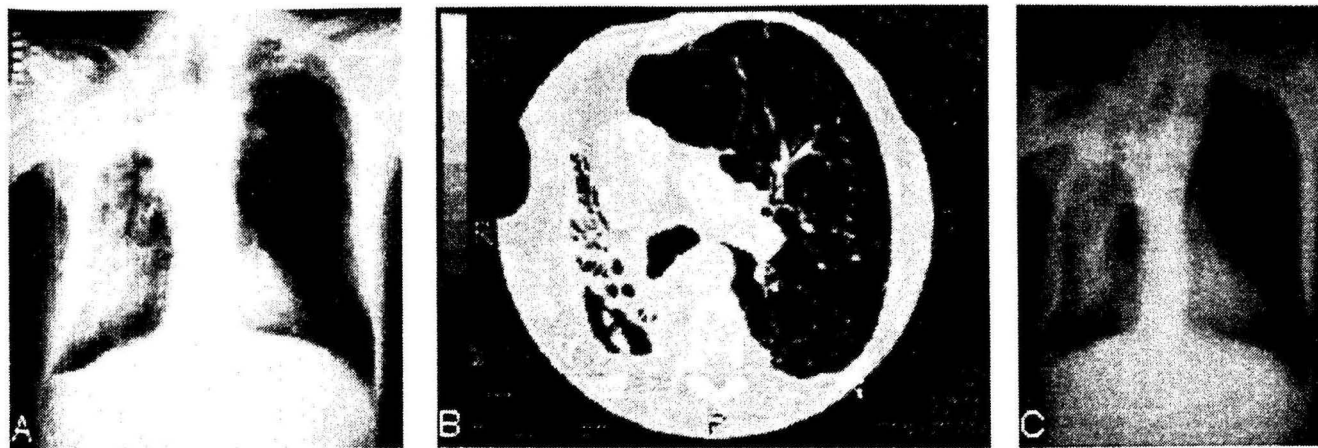


FIGURA 1 - A radiografia de tórax demonstrou produto patológico no interior da cavidade em lobo superior do pulmão direito (Figura 1A). Controle realizado após dois anos de tratamento com itraconazol demonstrou desaparecimento do produto patológico no interior da cavidade (Figura 1C). A tomografia computadorizada (TC) de tórax revelou cavidade cistóide no ápice do pulmão direito com produto patológico com densidade de partes moles em seu interior e espessamento da pleura adjacente. Distorção da arquitetura do lobo superior direito com bronquiectasias e atelectasia subtotal. Espessamento pleural com calcificações, bilaterais. Nódulos e estrias com calcificações no ápice do pulmão esquerdo. Áreas de enfisema, algumas destas nitidamente paracicatriciais, bilaterais(Figura 1B).

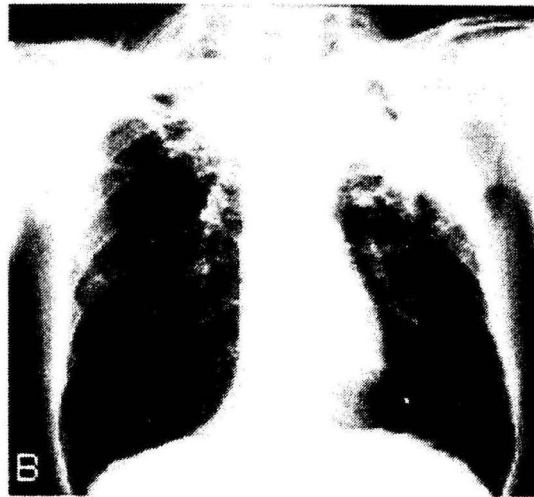
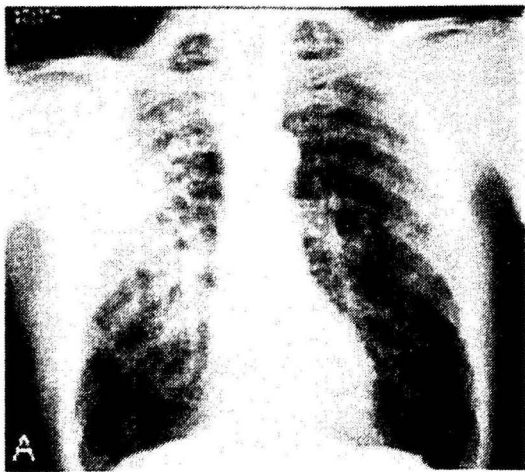


FIGURA 2 - A radiografia de tórax demonstrou áreas de consolidação de subsegmentos axilares do pulmão direito (Figura 2A). O controle evolutivo sete meses após, identificou atelectasia completa do lobo superior direito com elevação do hilo pulmonar correspondente, o que determinou aparente regressão das áreas de consolidação de subsegmentos axilares, as quais possivelmente encontravam-se no lobo superior agora atelectasiado. Surgiram áreas de consolidação com necrose no hilo superior esquerdo, acompanhados de espessamento pleural e retração atelectásica com elevação do hilo correspondente. Áreas de enfisema paracicatricial (Figura 2B). A TC de tórax mostrou retrações fibroatelectásicas dos lobos superiores com cavidades cistóides e bronquiectasias e áreas de atelectasia com consolidação do parênquima adjacente às vias brônquicas dilatadas, com nítido predomínio cranial, todas as cavidades apresentavam paredes anfractuosas, algumas com pequenas septações. Espessamento pleural bilateral, principalmente apical. Elevação dos hilos pulmonares. Áreas de enfisema paracicatricial. Não havia adenomegalia ostensiva no mediastino (Figura 2C e D).

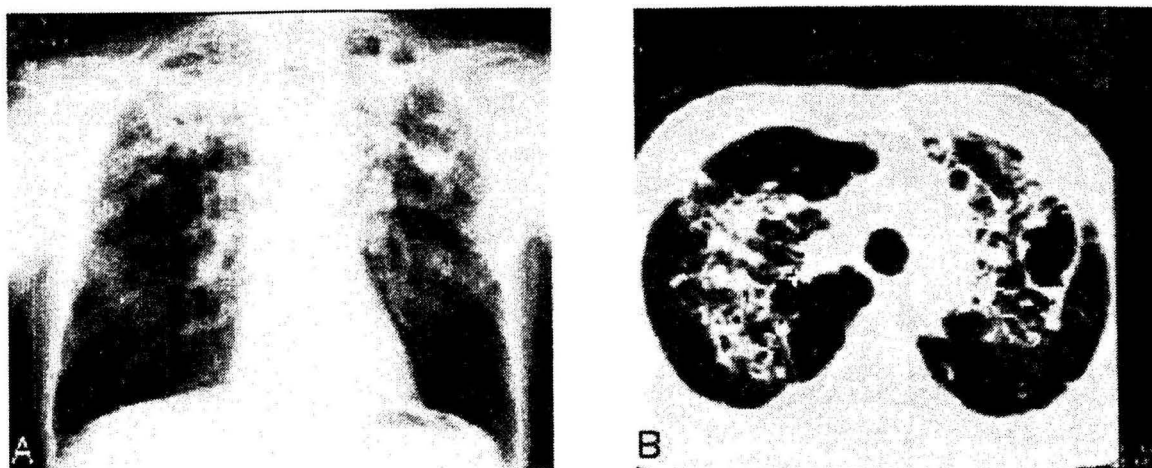


FIGURA 3 - A radiografia de tórax demonstrou opacidades mal definidas e possíveis cavidades com predomínio em lobos superiores (Figura 3A). A TC de tórax mostrou desarranjo da estrutura de ambos os pulmões, principalmente nos lobos superiores, com áreas de consolidação e atelectasia de distribuição predominante ao longo dos interstícios axiais, manifesto por bronquiectasias, cavidades cistóides e opacidade do parênquima e bolhas de enfisema paracicatriciais. À esquerda, as cavidades eram de maiores dimensões e algumas destas contendo septações ou vegetações intracavitárias. Não havia adenomegalia ostensiva no mediastino embora alguns linfonodos tivessem dimensões ligeiramente acima do usual (Figura 3B).

REFERÊNCIAS

1. Goodwin Junior RA, Owens FT, Snell JD, Hubbard RD, Buchanan RD, Terry RT et al. Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine* 1976;55:413-52.
2. Severo LC, Rizzon CFC, Roesch EW, Oliveira FM, Porto NS. Chronic pulmonary histoplasmosis in Brazil: report of two cases with cavitation diagnosed by transthoracic needle biopsy. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1997;39:293-7.
3. Furcolow ML, Brasher CA. - Chronic progressive (cavitary) histoplasmosis as problem in tuberculosis sanatoriums. *Amer Rev Tuberc Pulm Dis* 1956;73:609-19.
4. Loewen DF, Procknow JJ, Loosli CG. - Chronic active pulmonary histoplasmosis with cavitation: a clinical and laboratory study of thirteen cases. *Am J Med* 1960;28:252-80.
5. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect* 2001;16:131-40.
6. Wheat LJ, Wass J, Norton J, Kohler RB, French MLV. Cavitary histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory features. *Medicine* 1984;63:201-9.
7. Unis G, Silva VB, Severo LC. Histoplasmose disseminada e SIDA. Importância do meio de cultivo para o espécime clínico-broncoscópico. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37:234-7.
8. 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;30:688-95.
9. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clinical Microbiology Reviews* 1999;12:310-50.
10. Capone D, Wanke B, Monteiro PCF, Lazéra MS, Andrade GN, Valle ACF et al. Chronic pulmonary histoplasmosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Mycopathologia* 1999;145:75-9.
11. Zembrzuski MM, Bassanesi MC, Wagner LC, Severo LC. Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. *Rev Bras Med Trop* 1996;28:1-3.
12. Fava SC, Fava Netto C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1998;40:155-64.
13. Severo LC, Petrillo VF, Camargo JJ, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1986;28:51-5.

14. Zancopé-Oliveira RM, Wanke B. Distribuição das fontes de infecção do *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* em Rio da Prata – Município do Rio de Janeiro (RJ). Rev Inst Med Trop S Paulo 1987;29:243-50.
15. Schwarz J, Baum GL, Straub M. Cavitary histoplasmosis complicated by fungus ball. Am J Med 1961;31:692-700.
16. Campbell JH, Winter JH, Richardson MD, Shankland GS, Banham SW. Treatment of pulmonary aspergilloma with itraconazole. Thorax 1991;46:839-41.
17. Picon PD, Rizzon CFC, Ferreira RLT, Gutierrez RS, Espina CAA. Tuberculose pulmonar do adulto (pós-primária). In: Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose. Epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. Rio de Janeiro: MEDSI; 1993. p.269-90.

Histoplasmose disseminada no Rio Grande do Sul

Disseminated histoplasmosis in Rio Grande do Sul

Gisela Unis¹, Flávio de Mattos Oliveira¹
e Luiz Carlos Severo¹

RESUMO

*Este trabalho descreve os aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais de 111 casos de histoplasmose disseminada provenientes do Rio Grande do Sul, no período de 25 anos (1977-2002). Características da doença foram analisadas em pacientes com e sem aids. A aids foi doença predisponente em 70 (63,1%) pacientes. Nos dois grupos houve predomínio de homens, brancos, sem história de contato conhecido com microfocos contaminados com *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*. As principais manifestações clínicas foram de caráter sistêmico como febre e emagrecimento (presentes em 97,1 e 92,7% dos pacientes com e sem aids), seguidos de manifestações respiratórias e mucocutâneas. A seromicrobiologia (positiva em 54,5 e 65,3% respectivamente) se mostrou um bom método de triagem diagnóstica. O alto índice de acometimento cutâneo no grupo com aids (44,3%) comparado com estudos norte-americanos ($p < 0,01$) sugere que diferentes cepas do *Histoplasma capsulatum* possam ocasionar diferentes manifestações clínicas da doença.*

Palavras-chaves: Histoplasmose disseminada. *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*. Aids. Infecção oportunística. Estado do Rio Grande do Sul. Brasil.

ABSTRACT

*This report describes epidemiological, clinical and laboratorial aspects of 111 cases of disseminated histoplasmosis from Rio Grande do Sul over a 25-year period (1977-2002). Aids and non-Aids patients were analyzed as the predisposing disease in 63.1% of the patients. In both groups there were mostly men, without evidence of exposure to microfoci contaminated with *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*. The main clinical features were systemic (fever and weight loss were present in 97.1 and 92.7% of aids and non-aids cases), followed by respiratory and mucocutaneous manifestations. Seromycology (positive in 54.5% and 65.3% in aids and non-aids cases) was useful as a screening test. The high index of cutaneous involvement in AIDS patients (44.3%) compared with North American reports ($p < 0.01$) suggests that different strains of *Histoplasma capsulatum* may induce different clinical manifestations of the same disease.*

Key-words: Disseminated histoplasmosis. *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*. Aids. Opportunistic infection. Rio Grande do Sul State. Brazil.

A histoplasmose clássica é uma micose sistêmica adquirida por inalação de microconídios da fase filamentosa do fungo *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* (*H. capsulatum*), de distribuição universal, predominando no continente americano, especialmente sudoeste dos Estados Unidos. Em indivíduos imunocompetentes, a infecção costuma ser assintomática e quando causa doença, é autolimitada. A histoplasmose pulmonar aguda é característica de indivíduos previamente hígidos, a histoplasmose pulmonar crônica se

manifesta na presença de espaços aéreos enfisematosos e a doença disseminada (HD) costuma ocorrer em pacientes com alteração na imunidade celular¹².

Antes da pandemia de aids, a maioria dos casos de HD estava associada com estados imunossupressivos como linfoma, uso de drogas imunossupressoras; extremos de idade; ou sem causa conhecida⁶. Com o advento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a aids se tornou a principal doença predisponente. O primeiro caso de HD em um paciente

1. Programa de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Carlos Severo. Laboratório de Micologia/Santa Casa Complexo Hospitalar. Rua Annes Dias 285, 90020-090 Porto Alegre, RS.

Fax 55 51 3214 8435

e-mail: severo@santacasa.tche.br

Recebido em 22/12/2003

Aceito em 1/9/2004

com aids foi relatado em 1982¹⁴. Com a crescente identificação desta associação, em 1987, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) expandiu a definição de aids para incluir histoplasmose extrapulmonar em indivíduos infectados pelo HIV.

A histoplasmose é a micose endêmica mais comum em pacientes com aids, ocorrendo em 2 a 5 %²³. No Rio Grande do Sul, este índice foi de 0,9% (194/21519), englobando o período de 1987 a 2002¹⁶.

Identificar os aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais dos pacientes com HD no Rio Grande do Sul no período de 25 anos e comparar características da doença entre pacientes com e sem aids justifica este trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados 212 prontuários de pacientes atendidos pelo Laboratório de Micologia, Santa Casa Complexo Hospitalar, Porto Alegre (RS) num período de 25 anos (1977-2002). Os critérios para o diagnóstico de HD e inclusão no trabalho foram 1) doença clínica compatível em um residente do Rio Grande do Sul; 2) evidência laboratorial de histoplasmose, ou seja, cultivo positivo para *H. capsulatum*, achado histopatológico demonstrando elementos fúngicos consistentes com *H. capsulatum* ou presença de bandas H ou M por imunodifusão e 3) cultivo ou evidência histopatológica do *H. capsulatum* em uma localização extrapulmonar ou no caso de pacientes com aids, em qualquer sítio.

O material utilizado para diagnóstico foi soro, escarro, lavado broncoalveolar, sangue, biópsias de tecido acometido ou necropsia. A soromicologia foi realizada através de reação de imunodifusão radial dupla com antígenos padronizados e soros controles (IMMY, H60110, H50110). Os esfregaços em lâmina foram corados pela técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica. O cultivo foi realizado através de semeadura em meios ágar-Sabouraud (DIFCO) cloranfenicol (União Química, 1%) e Mycosel[®] (BBI), processado em capela de fluxo laminar classe IIB (Trox Brasil Ltda, modelo HV, série 636) e incubados a 25°C. Cultivos positivos para *H. capsulatum* foram confirmados pelo aspecto micromorfológico (macroconídios tuberculados) e caracterização do dimorfismo térmico, pela conversão para a fase leveduriforme em ágar infusão de cérebro-coração (BHI) a 37°C. O sangue periférico foi processado através de hemocultivo com lise-centrifugação (Isolator, Wampole Laboratories[™]) com a função de recuperar células fagocitadas.

Os prontuários foram revisados retrospectivamente quanto aos seguintes aspectos: idade, sexo, raça, história epidemiológica, procedência, sinais e sintomas, tempo de sintomas até diagnóstico, condição associada ou predisponente, sítios infectados, soromicologia para histoplasmose, tratamento, evolução e complicações.

Os pacientes foram divididos em casos com aids e casos com ou sem outro fator de risco conhecido.

O trabalho foi comparado a estudos realizados nos Estados Unidos e Brasil com ênfase nos achados clínicos^{7,8,23,24}.

RESULTADOS

Cento e onze dos 212 pacientes preencheram os critérios de inclusão. A aids foi a doença predisponente em 70 (63,1%) pacientes. Os outros 41 pacientes apresentavam outro ou nenhum fator conhecido predispondo à doença disseminada (Tabela 1). Os fatores encontrados neste grupo foram diabetes (5,4%), doença linfoproliferativa (2,7%) e uso de droga imunossupressora (6,3%). Em 25 (22,5%) pacientes não se obteve conhecimento do fator predisponente.

HD em pacientes sem aids. Vinte e sete (65,9%) pacientes eram do sexo masculino, 39 (95,1%) eram brancos. A média de idade foi de 39,7 anos, variando de 18 meses a 77 anos (mediana de 38 anos). Cinco (12,2%) pacientes tiveram contato conhecido com microfocos contaminados com *H. capsulatum*, 27 (65,9%) pacientes eram procedentes da Grande Porto Alegre. O tempo de sintomas decorrido até o diagnóstico foi até um mês em 4 pacientes, de 1 a 11 meses em 22 e um ano ou mais em 11 pacientes. Não foi possível coletar este dado em 4 pacientes.

As manifestações clínicas de caráter sistêmico como febre, anorexia, emagrecimento e sudorese estiveram presentes em 38 (92,7%) pacientes, enquanto as manifestações respiratórias (tosse, expectoração, dispnéia) em 14 (34,1%). Vinte e oito pacientes tinham confirmação diagnóstica em uma localização, nove em duas localizações e 4 em três ou mais sítios.

Os sítios com exame micológico positivo estão demonstrados na Tabela 2. Houve acometimento pulmonar em 12 (29,3%) pacientes, mucosa em 12 (29,3%), sistema monocítico-macrofágico em 9 (22%), adrenal em 9 (22%), sistema nervoso central em 7 (17,1%), cutâneo em 6 (14,6%) e laringe em cinco (12,2%).

Tratamento empírico para tuberculose ocorreu em 7 (17,1%) pacientes antes de terem o diagnóstico de histoplasmose. A anfotericina B foi utilizada como tratamento em 9 (22%) pacientes. Dos 41 pacientes acompanhados, oito (19,5%) morreram.

HD em pacientes com aids. Sessenta (85,7%) pacientes eram do sexo masculino e 62 (88,6%) eram brancos. A média de idade foi de 35 anos, variando de 20 a 57 anos (mediana de 33 anos). Somente quatro (5,7%) pacientes tiveram contato

Tabela 1 - Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais dos pacientes.

Variáveis	HD em pacientes com aids (70)		HD em pacientes sem aids (41)		Total (111)	
	nº	%	nº	%	nº	%
História epidemiológica	4	5,7	5	12,1	9	8,1
Tempo sintomas até diagnóstico						
≤ um mês	21	30,0	4	9,8	25	22,5
2 a 11 meses	35	50,0	22	53,6	57	51,4
≥ um ano	4	5,7	11	26,8	15	13,5
Procedência Grande Porto Alegre	61	87,1	27	65,9	88	79,2
Teste terapêutico para tuberculose	18	25,7	7	17,1	25	22,5
Soromicologia (positiva/realizados)	18/33	54,5	17/26	65,3	35/59	59,3
Microscopia positiva	56	80,0	36	87,8	92	82,9
Cultivo positivo	36	51,4	17	41,5	53	47,7
HD histoplasmose disseminada						

Tabela 2 - Sítios comprovadamente afetados

Variáveis	HD em pacientes com aids (70)		HD em pacientes sem aids (41)		Total (111)	
	nº	%	nº	%	nº	%
	Cutâneo	31	44,3	6	14,6	37
Monocítico-macrofágico	25	35,7	9	22,0	34	30,6
Pulmonar	23	32,9	12	29,3	35	31,5
Mucoso	10	14,3	12	29,3	22	19,8
Sanguíneo	17	24,3	2	4,9	19	17,1
Sistema nervoso central	6	8,6	7	17,1	13	11,7
Adrenal	2	2,9	9	22,0	11	9,9
Laríngeo	0	-	5	12,2	5	4,5
Urinário	2	2,9	2	4,9	4	3,6
Renal	1	1,4	1	2,4	2	1,8
Intestinal	2	2,9	0	-	2	1,8
Ósseo	1	1,4	0	-	1	0,9
Pâncreas	1	1,4	0	-	1	0,9
Testículos	1	1,4	0	-	1	0,9
Tireoide	1	1,4	0	-	1	0,9

HD: histoplasmose disseminada

conhecido com microfocos contaminados com *H. capsulatum*, 61 (87,1%) pacientes eram procedentes da Grande Porto Alegre. O tempo de sintomas decorrido até o diagnóstico foi até um mês em 21 pacientes, de 1 a 11 meses em 35 e um ano ou mais em 4 pacientes. Não foi possível coletar este dado em 10 pacientes. Três pacientes deste grupo tiveram diagnóstico por necropsia.

As manifestações clínicas de caráter sistêmico estiveram presentes em 68 (97,1%) pacientes, enquanto as manifestações respiratórias em 43 (61,4%). Trinta e quatro pacientes tinham confirmação diagnóstica em uma localização, 23 em duas localizações e 13 em três ou mais sítios.

Os pacientes com aids apresentaram 44,3% de envolvimento cutâneo, sistema monocítico-macrofágico em 25 (35,7%), pulmonar em 23 (32,9%), sanguíneo em 17 (24,3%), mucosa em 10 (14,3%), sistema nervoso central em 6 (8,6%), adrenal em 2 (2,9%).

Além da histoplasmose, 43 (61,4%) pacientes apresentavam uma ou mais doenças associadas. Candidose oral, candidose esofágica ou sistêmica, herpes zoster, pneumocistose, tuberculose, criptococose, dermatofitose, toxoplasmose cerebral, sarcoma de Kaposi, molusco contagioso, criptosporidiose, endocardite estafilocócica, condiloma plano e hepatite B foram diagnosticadas em frequência decrescente (Tabela 3).

Tratamento empírico para tuberculose ocorreu em 18 (25,7%) pacientes antes de terem o diagnóstico de histoplasmose. Anfotericina B foi utilizada como tratamento em 39 (55,7%) pacientes. Dos 70 pacientes acompanhados, vinte e sete (38,6%) morreram.

Tabela 3 - Outras infecções oportunistas em pacientes com aids e HD

Patógeno	Número	Porcentagem
<i>Candida</i> sp	10	14,3
Herpes-zoster	9	12,9
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	8	11,4
Tuberculose	5	7,1
<i>Cryptococcus</i> sp	4	5,7
<i>Toxoplasma gondii</i>	3	4,3
<i>Criptosporidium</i> sp	2	2,9
Nenhuma	27	38,6

HD: histoplasmose disseminada

Aspectos radiológicos. As alterações radiológicas nos pacientes com comprometimento pulmonar comprovado pela presença do *H. capsulatum*, foram predominantemente infiltrado intersticial (82,6%) nos pacientes com aids e não houve padrão predominante nos pacientes sem aids. A Tabela 4 descreve os achados radiológicos de todos os pacientes estudados. As radiografias de tórax eram anormais em pelo menos 61,4% dos casos com aids e 22% dos casos sem aids.

Tabela 4 - Achados radiológicos de tórax.

Variáveis	HD em pacientes com aids (70)		HD em pacientes sem aids (41)	
	nº	%	nº	%
Normal	10	14,3	19	46,3
Infiltrado difuso	33	47,1	6	14,6
Infiltrado local	4	5,7	3	7,3
Adenopatia mediastinal	4	5,7	2	4,8
Granuloma calcificado	3	4,3	0	0
Não realizado	17	24,3	13	31,7

HD: histoplasmose disseminada

Avaliação micológica. HD em pacientes sem aids: a microscopia foi positiva em 36 (87,8%) casos, o cultivo em 17 (41,5%) casos, e a reação de imunodifusão radial dupla para *H. capsulatum* em 17 (65,3%) dos 26 pacientes que realizaram o exame. HD em pacientes com aids. Amicroscopia foi positiva em 56 (80%) casos, o cultivo em 36 (51,4%) casos, e a reação de imunodifusão radial dupla para *H. capsulatum* em 18 (54,5%) dos 33 pacientes que realizaram o exame (Tabela 1).

DISCUSSÃO

A histoplasmose é doença reconhecidamente endêmica no Rio Grande do Sul. O alto índice de positividade à histoplasmína²⁵, o isolamento do *H. capsulatum* de amostras de solo¹⁸, a identificação de todas formas clínicas da doença, a forma pulmonar aguda, a forma pulmonar cavitária crônica que dependem de grande inóculo de propágulos fúngicos e a doença em lactente corroboram esta idéia¹⁷.

Nas últimas décadas, devido ao acréscimo da população com imunidade celular deprimida, o número de casos da forma disseminada da micose sobrepujou as outras formas clínicas²⁴.

Com o surgimento da pandemia de infecção pelo HIV a aids se tornou a doença predisponente mais frequentemente associada à HD²⁴. No Rio Grande do Sul, no período de 1987 a 2002 foram notificados 194 (0,9%) casos de histoplasmose disseminada em uma população de 21.519 pacientes com aids¹⁶. Na presente série, setenta (63,1%) pacientes apresentavam aids como fator predisponente. Em 25 (22,5%) pacientes não foi encontrada doença predispondo à disseminação, o que pode ter justificativa em uma imunossupressão transitória⁶. Wheat refere 20% de pacientes sem fator de risco identificável e sugere defeitos não reconhecidos na imunidade celular²¹ ou mecanismos supressores da célula T mediados pelo *H. capsulatum*¹¹. A Figura 1 apresenta os casos de HD desta série comparados com os casos notificados no Rio Grande do Sul.

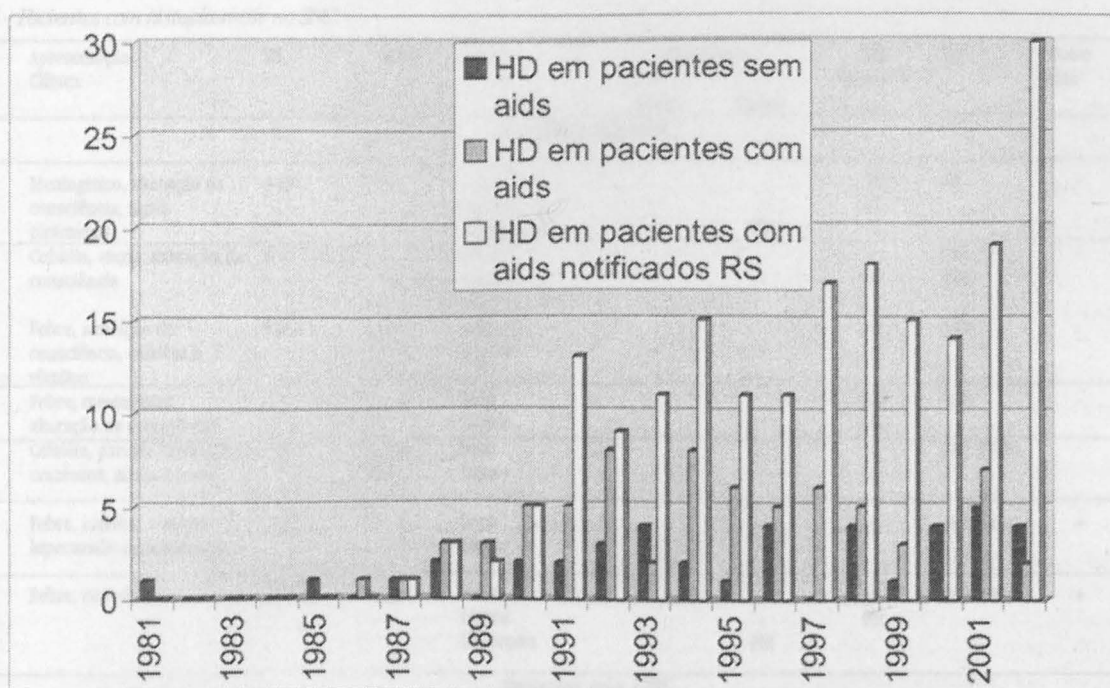


Figura 1 - Comparação dos casos de histoplasmose disseminada desta série com os notificados no Rio Grande do Sul.

A histoplasmose que se caracteriza por acometer extremos de idade na sua forma disseminada, não apresenta este comportamento em pacientes com aids já que a maioria destes adquirem a doença quando adulto jovem. Na presente série, no grupo sem aids a idade variou de 18 meses a 77 anos e no grupo com aids de 21 a 57 anos.

A alta incidência de casos na região urbana e a ausência de história recente de contato com microfocos contaminados com *H. capsulatum* indica que pacientes sintomáticos devem ser investigados mesmo sem este fator de risco.

O tempo decorrido do início dos sintomas até o diagnóstico etiológico foi maior que um mês em pelo menos 80,4% dos pacientes sem aids e em pelo menos 55,7% dos pacientes com aids. Este retardo diagnóstico decorre da HD ser confundida com outras doenças granulomatosas, especialmente tuberculose e com a própria aids¹², contribuindo para evolução desfavorável mesmo com terapêutica antifúngica adequada.

Os pacientes com aids apresentaram alto (44,3%) índice de acometimento cutâneo, quando comparados a estudos norte-americanos onde este não passou de 7%. Outros estudos brasileiros também relataram alto índice de acometimento cutâneo em pacientes com aids, como 66% em São Paulo¹, 38,8% em Minas Gerais² e 56% no Rio Grande do Sul¹³. Os pacientes que tiveram o diagnóstico de histoplasmose com menos de um mês de sintomas manifestaram o mesmo padrão, evidenciando que as lesões cutâneas não foram decorrentes de retardo do diagnóstico com conseqüente avanço da doença. Este achado sugere a possibilidade de diferentes cepas do *H. capsulatum*¹⁰ serem responsáveis por diferentes manifestações clínicas⁹. O tropismo pelo sistema monocítico-macrofágico se explica por ser o *H. capsulatum* um fungo de parasitismo intracelular.

O achado radiológico não foi considerado um critério diagnóstico confiável para a micose uma vez que outras doenças

que acometem frequentemente imunodeprimidos, principalmente pacientes com aids têm características radiológicas semelhantes, como pneumocistose e tuberculose miliar. Por outro lado, a radiografia de tórax normal não exclui a doença^{4 14 24}. O envolvimento pulmonar foi considerado exclusivamente quando havia a presença de *H. capsulatum* em espécimes clínicos procedentes do trato respiratório inferior.

As manifestações do sistema nervoso central (SNC) ocorrem em 10 a 20% dos casos de histoplasmose disseminada. O cérebro, as meninges e a medula espinhal podem ser afetadas, como achado clínico isolado ou parte de uma disseminação progressiva²². Na presente série, o *H. capsulatum* foi evidenciado no SNC em 7 (17%) pacientes sem aids e 6 (8,6%) dos pacientes com aids, com mortalidade elevada, 42,9 e 66,7%, respectivamente. Entre os pacientes sem aids predominou a manifestação isolada do SNC, associada à derivação ventrículo-peritoneal (DVP) por hidrocefalia. Estes casos, embora frequentes nesta série foram raramente relatados na literatura pela ausência de rotina micológica para o líquido^{5 15 19}. Nestes pacientes houve troca da DVP por repetidas obstruções da válvula, o que levou a recomendar-se para a neurocirurgia o hábito de enviar amostras de líquido para sorologia e cultivo, acarretando alta positividade diagnóstica. Nos pacientes com DVP, é preferível colher o líquido da válvula. Entre os pacientes com aids, predominou a disseminação para múltiplos sítios, ocasionando maior índice de óbito apesar do diagnóstico mais precoce (Tabela 5).

O isolamento do *H. capsulatum* em cultivo é o padrão ouro para o diagnóstico micológico. É importante salientar que cultivos em meios seletivos devem fazer parte da rotina laboratorial para amostras potencialmente contaminadas^{20 21}. Quanto à microscopia, a técnica de Gomori-Grocott permitiu a visualização dos elementos fúngicos em mais de 80% dos casos nesta série. Por outro lado, a soromicologia foi

Tabela 5 - Pacientes com histoplasmose no SNC.

Sexo Raça Idade	Apresentação Clínica	TS	DVP	Material	Micológico		IDh banda M	Tto	Outro sítio	Desfecho Clínico
					Direto	Cultivo				
Pacientes sem AIDS										
M, B 3 a	Meningismo, alteração da consciência, sinais piramidais	3 m	-	Soro Líquor Necropsia	- - +	- - NR	NR NR	NR	-	Óbito
F, B 65 a	Cefaléia, ataxia, alteração da consciência	6 m	+	Soro Líquor	- -	+ +	+ NR	Itra Fluco	-	Bem sem seqüelas
M, B 34 a	Febre, alteração de consciência, náuseas e vômitos	48 m	+	Soro Líquor	- -	+ +	+ +	Anfo	-	Seqüelas cognitivas leves
F, B 19 a	Febre, meningismo, alteração de consciência	2 m	+	Soro Líquor	- -	+ +	NR +	Anfo	-	Bem sem seqüelas
F, B 54 a	Cefaléia, paresia de nervos cranianos, ataxia e coma	1 m	+	Soro Líquor	- -	+ +	+ +	Anfo Fluco	-	Bem sem seqüelas
F, B 14 a	Febre, cefaléia, vômitos, hipertensão endocraniana	3 m	+	Soro Líquor	- -	+ +	+ NR	Anfo Ceto	+	Óbito
M, B 18 m	Febre, convulsões	13 m	-	Soro Líquor Necropsia	- - +	- - NR	+ NR	Anfo Fluco	+	Óbito
Pacientes com AIDS										
M, B 28 a	Alteração de consciência, hiperreflexia	10 d	-	Soro Necropsia	+ +	NR NR	NR NR	NR	+	Óbito
M, B 50 a	Cefaléia, hemiparesia súbita progressiva à esquerda, convulsões	1 m	-	Soro Líquor Biópsia	NR + +	NR + NR	+ NR	Anfo	-	Óbito
M, B 42 a	Febre, cefaléia, convulsões, hemianopsia temporal à direita	4 m	-	Soro Biópsia	+ +	NR NR	+ NR	Anfo	+	Óbito
F, B 25 a	Febre, cefaléia, vômitos	2 m	-	Soro Líquor	- -	+ +	+ NR	Anfo	+	Bem sem seqüelas
M, B 32 a	Alteração de consciência	?	-	Soro Necropsia	+ +	NR NR	NR NR	NR	+	Óbito
M, N 33 a	Meningismo	1 m	-	Soro Líquor	- -	+ +	- NR	Anfo Fluco	-	Bem sem seqüelas

TS: tempo de sintomas; DVP: derivação ventrículo-peritoneal; IDh: imunodifusão para histoplasmose; Tto: tratamento; M: masculino; F: feminino; B: branca; N: negra; m: meses; a: anos; -: negativo; +: positivo; NR: não realizado; Anfo: anfotericina B; Fluco: fluconazol; Ceto: cetoconazol; Itra: itraconazol.

importante na triagem diagnóstica, mesmo tratando-se de pacientes imunodeprimidos.

Para finalizar, o fato da histoplasmose não apresentar achados clínico-radiológicos patognomônicos demanda alto índice de suspeição clínica por parte do médico. Da mesma forma, a investigação laboratorial deve ser ampla e não direcionada para um grupo de agentes infecciosos. Quanto ao diagnóstico histopatológico, é importante lembrar que o *H. capsulatum* pode não ser visualizado nos cortes corados pelo H&E, devido ao diminuto tamanho (2-5µm), tornando premente o uso de técnica específica para fungos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aves KS. Histoplasmose disseminada e Síndrome de imunodeficiência adquirida. Estudo clínico laboratorial de 28 casos. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 1996.
2. Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MT, Nishioka SD, Rocha A. Histoplasmosis in immunodepressed patients: study of 18 cases seen in Uberlândia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 30:119-124, 1997.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC surveillance case definition for the acquired immunodeficiency syndrome. Morbidity and Mortality Weekly Report 36 (supl 1):1S-15S, 1987.
4. Conces DJ, Stockberger SM, Tarver RD, Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in aids: findings on chest radiographs. American Journal of Radiology 160:15-19, 1993.
5. Enarson DA, Keys TE, Onofrio BM. Central nervous system histoplasmosis with obstructive hydrocephalus. The American Journal of Medicine 64:895-896, 1978.
6. Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathological correlations. Medicine 59:1-33, 1980.
7. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KI, Phelan MA, Cloud G, Holloway M, Kauffman CA, Wheat LJ, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. Clinical Infectious Diseases 32:1215-1220, 2001.
8. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffman CA, Dismukes WE. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Annals of Internal Medicine 137:105-110, 2002.
9. Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, Aves K, Lacaz CS, Keath E. Differences in histoplasmosis in patients with acquired

immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. The Journal of Infectious Diseases 186:1655-1660, 2002.

10. Kasuga T, Taylor JW, White TJ. Phylogenetic relationships of varieties and geographical groups of the human pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum*. Journal of Clinical Microbiology 37:653-663, 1999.
11. Payan DG, Wheat LJ, Brahm Z, Ip S, Hansen WP, Hoffman RA, Healey K, Rubin RH. Changes in immunoregulatory lymphocyte populations in patients with histoplasmosis. Journal of Clinical Immunology 4:98-107, 1984.
12. Rippon JW. Histoplasmosis (*Histoplasma capsulati*). In: Rippon JW (ed) Medical Mycology, 3rd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, p. 381-423, 1988.
13. Rocha MM, Severo LC. Disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 36:167-170, 1994.
14. Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J, Sama TG, Wäss JL. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. Medicine 62:263-270, 1983.
15. Schwartz JG, Tio FO, Fetchick RJ. Filamentous *Histoplasma capsulatum* involving a ventriculoatrial shunt. Neurosurgery 18:487-490, 1986.
16. Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Sistema de informações de agravos e notificações (SINAN). Banco de dados do Ministério da Saúde. Seção de controle de DST/Aids, 1987-2002.
17. Severo LC, Cliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AE. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul: a 21-year experience. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 43:183-187, 2001.
18. Severo LC, Petrillo VF, Camargo JJ, Ceyer GR, Porto NS. Acute pulmonary histoplasmosis and first isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil of Rio Grande do Sul, Brasil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 28:51-55, 1986.
19. Tiraboschi I, Casas Parera I, Pikielny R, Scattini G, Mcheli F. Chronic *Histoplasma capsulatum* infection of the central nervous system successfully treated with fluconazole. European Neurology 32:70-73, 1992.
20. Unis G, Silva VB, Severo LC. Histoplasmoze disseminada e SIDA. Importância do meio de cultivo para o espécime clínico-broncoscópico. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 37:234-237, 2004.
21. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. Seminars in Respiratory Infections 16:131-140, 2001.
22. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system. A clinical review. Medicine 69:244-260, 1990.
23. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. Clinical Infectious Diseases 30:877-881, 2000.
24. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, Norris SA, Webb DH, Zeckel ML. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine 69:361-374, 1990.
25. Zembruski MM, Bassanesi MC, Wágner LC, Severo LC. Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. Revista Brasileira de Medicina Tropical 28:1-3, 1996.

ABSTRACT

Fiberoptic bronchoscopy is a useful procedure in the diagnosis of histoplasmosis, when the clinical material is adequately processed. Ten cases of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS are presented here, with a mycological evaluation in culture. Mycost[®] and Sabouraud's medium were used as a pair of clinical specimens obtained through fiberoptic bronchoscopy. The yields of Mycost[®] culture were 70% while in Sabouraud's their respective pair it was 30%, supporting the importance of selective medium in the isolation of Histoplasma capsulatum var capsulatum from potentially contaminated clinical specimens, as well as the importance of clinical information for the laboratory as the key for a correct diagnosis.

Key-words: Histoplasmosis, AIDS, *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*, bronchos, in culture, Bronchoalveolar lavage.

A histoplasmoze é infecção causada pelo fungo aerodispersível *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* o seu habitat natural é o solo associado com excrementos de pássaros, morcegos e gatinhos. A infecção é iniciada após inalação de microcistídeos sendo como regra de origem zoonótica ou zoofunetado, podendo resultar em variedade de manifestações clínicas: histoplasmoze pulmonar aguda, histoplasmoze pulmonar crônica e histoplasmoze disseminada. Todas as manifestações clínicas também tuberculose sendo imprescindível o diagnóstico etiológico através de estudos laboratoriais próprios. Em pacientes com SIDA pode haver associação entre elas e confusão com pneumocistose pulmonar. O diagnóstico clínico sem

confirmação etiológica em doenças potencialmente graves tem a história com importância que muitas vezes contribui para morte do paciente.

O diagnóstico de histoplasmoze depende de um alto grau de expertise clínica e devido ao diâmetro pequeno (2-4µm de diâmetro) da apresentação inicial do fungo e à semelhança com outros elementos fúngicos leishmaniformes, bem como outros organismos não fúngicos, o diagnóstico definitivo é fornecido pelo isolamento em cultura.

A identificação de um fungo cultivado em qualquer material clínico sem confirmação etiológica. Portanto, para testes pulmonares com suspensão única de micetos, inicialmente se avalia especificamente através de métodos de

1. Programa de Pós-graduação em Medicina do Colégio de Medicina de São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
 Endereço para correspondência: Dr. Anderson Unis, Laboratório de Medicina Clínica, Universidade Federal de São Paulo, Caixa Postal 205, 01246-900 São Paulo, SP, Brasil.
 Tel: 55 51 234 9415.
 e-mail: anderson.unis@unifesp.br
 Identificação para publicação: 0014-1835/2005
 aceita em 4/9/2005

Histoplasmose disseminada e SIDA. Importância do meio de cultivo para o espécime clínico-broncoscópico

Disseminated histoplasmosis and AIDS. The role of culture medium for the bronchoscopic clinical specimens

Gisela Unis¹, Vanusa Barroso da Silva¹ e Luiz Carlos Severo¹

RESUMO

A fibrobroncoscopia é um procedimento útil no diagnóstico da histoplasmose, quando o material clínico é processado adequadamente. São apresentados dez casos de histoplasmose disseminada em pacientes com SIDA, com avaliação micológica em cultivo, nos meios Mycosel[®] e ágar-Sabouraud cloranfenicol de espécimes clínicos colhidos por fibrobroncoscopia. A positividade do cultivo em Mycosel[®] foi de 60%, enquanto no ágar-Sabouraud cloranfenicol foi de 20%, evidenciando a importância do meio seletivo no isolamento do *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* de espécimes clínicos potencialmente contaminados, bem como a importância das informações clínicas para o laboratório, sendo esta a chave para o diagnóstico correto.

Palavras-chaves: Histoplasmose. SIDA. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Isolamento em cultivo. Lavado broncoalveolar.

ABSTRACT

Fiberoptic bronchoscopy is a useful procedure in the diagnosis of histoplasmosis, when the clinical material is adequately processed. Ten cases of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS are presented here, with a mycological evaluation in culture, Mycosel[®] and Sabouraud's chloramphenicol agar of clinical specimens obtained through fiberoptic bronchoscopy. The yield of Mycosel[®] culture was 60%, while in Sabouraud's chloramphenicol agar it was 20%, supporting the importance of selective medium in the isolation of *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* from potentially contaminated clinical specimens, as well as the importance of clinical information for the laboratory as the key for a correct diagnosis.

Key-words: Histoplasmosis. AIDS. *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*. Isolation in culture. Bronchoalveolar lavage.

A histoplasmose é infecção causada pelo fungo termodimórfico *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* e o seu habitat natural é o solo enriquecido com excrementos de pássaros, morcegos e galinhas. A infecção é iniciada após inalação de microconídios sendo como regra de curso assintomático ou autolimitado, podendo resultar em variedade de manifestações clínicas: histoplasmose pulmonar aguda, histoplasmose pulmonar crônica e histoplasmose disseminada⁴. Todas as manifestações clínicas simulam tuberculose, sendo imprescindível o diagnóstico etiológico através de exames laboratoriais próprios⁹. Em pacientes com SIDA pode haver associação entre elas¹⁰ e confusão com pneumocistose pulmonar³. O diagnóstico clínico sem

comprovação etiológica em doenças potencialmente graves leva a tratamentos empíricos que muitas vezes contribuem para morte do paciente.

O diagnóstico de histoplasmose depende de um alto grau de suspeição clínica e devido ao diminuto tamanho (2-4µm de diâmetro) da apresentação tecidual do fungo e à semelhança com outros elementos fúngicos leveduriformes, bem como outras estruturas não fúngicas¹², o diagnóstico definitivo é fornecido pelo isolamento em cultivo⁹.

A identificação de um fungo dimórfico em qualquer material clínico tem conotação diagnóstica. Portanto, para lesões pulmonares com suspeita clínica da micose, inicialmente se avaliam espécimes obtidos por métodos não

1. Programa de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Carlos Severo. Laboratório de Micologia/Complexo Hospitalar Santa Casa. Rua Annes Dias 285, 90020-090 Porto Alegre, RS.

Fax: 55 51 214-8435.

e-mail: severo@santacasa.tche.br

Recebido para publicação em 24/12/2003

Aceito em 4/3/2004

invasivos: escarro; seguindo com fibrobroncoscopia¹; lavado broncoalveolar², biópsia transbrônquica⁵; biópsia transcutânea¹¹ e biópsia pulmonar a céu aberto⁸.

O sucesso do isolamento e a correta identificação de um fungo, bem como avaliação de sua importância clínica depende de vários fatores, como a coleta adequada do espécime clínico e o correto processamento do material no laboratório.

Salientar a importância do meio de cultivo para o diagnóstico de histoplasmose através do lavado broncoalveolar (LBA) e lavado brônquico (LB) justifica este trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados retrospectivamente os casos de histoplasmose catalogados nos arquivos do Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS. Os critérios de inclusão foram: histoplasmose disseminada em pacientes com SIDA e avaliação micológica em cultivo, de LBA ou LB.

Rotina laboratorial. Parte do líquido (5ml) procedente do lavado é processado em citocentrífuga (2000rpm/15 min) e, a lâmina, com o esfregaço, é corada pela técnica de Gomori-Grocott com metenamina argêntica (GMS). O restante (10ml) é centrifugado (700rpm/20 min) com utilização do sedimento para semeadura de 3ml, respectivamente, em meios ágar-Sabouraud (DIFCO) cloranfenicol (União Química, 1%) e Mycosel[®] (BBL), processado em capela de fluxo laminar classe IIB (Trox Brasil Ltda, modelo HL, série 636) quando havia suspeita de histoplasmose e/ou pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e incubados a 25°C. Cultivos positivos para *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* foram confirmados pelo aspecto micromorfológico (macroconídios tuberculados) e caracterização do dimorfismo térmico, pela conversão para a fase leveduriforme em ágar infusão de cérebro-coração (BHI) a 37°C.

RESULTADOS

De 215 casos presentes na casuística de histoplasmose (outubro 1978 - novembro, 2003), dez casos preencheram os critérios de inclusão. Todos os pacientes eram homens, com idade entre 29 e 57 anos, brancos e procedentes do Rio Grande do Sul. Nos achados radiológicos o padrão predominante foi infiltrado pulmonar difuso (Figuras 1 e 2).

Em dois casos, ocorreu associação com pneumocistose (Caso 1 e 9) e em outro, com criptococose e tuberculose (Caso 8). A frequência de isolamento do *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* em Mycosel[®] (Figura 3) foi de 60%. O isolamento em cultivo pelo SCL teve a mesma positividade da microscopia (20%). Outras técnicas diagnósticas incluíram: hemocultivo com lise-centrifugação (Isolator[®]), histopatologia, imunodifusão e cultivo de outros espécimes clínicos (Tabela 1).

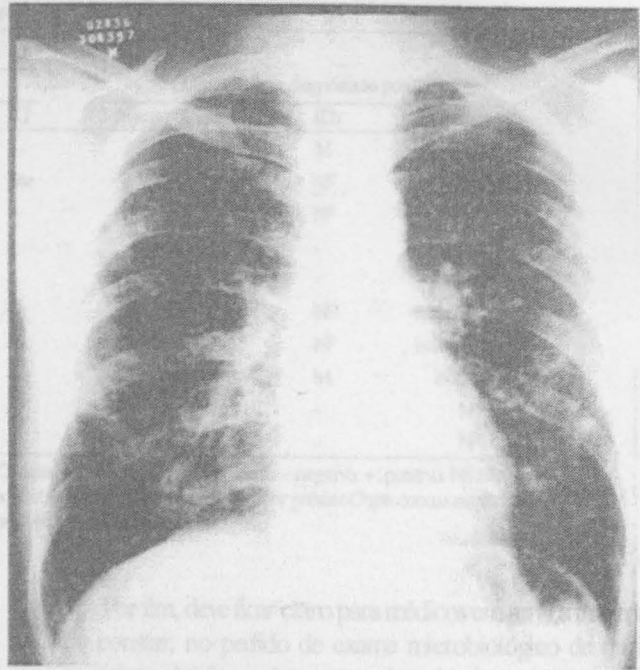


Figura 1 - Infiltração bilateral, difusa, intersticial micronodular e alveolar.

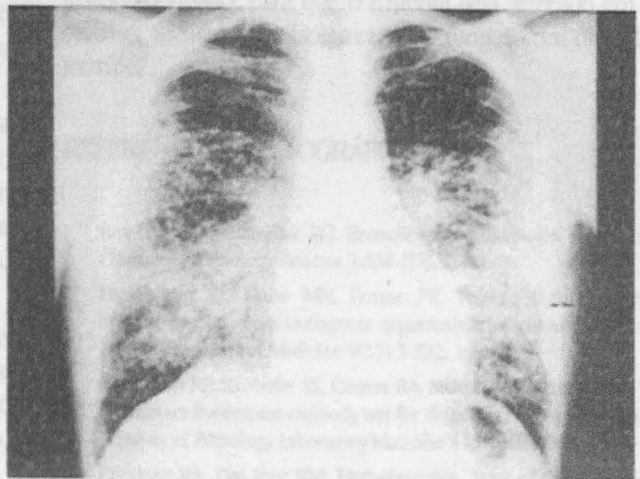


Figura 2 - Após teste terapêutico para tuberculose, progressão da infiltração com focos de consolidação de extensão broncopneumônica.

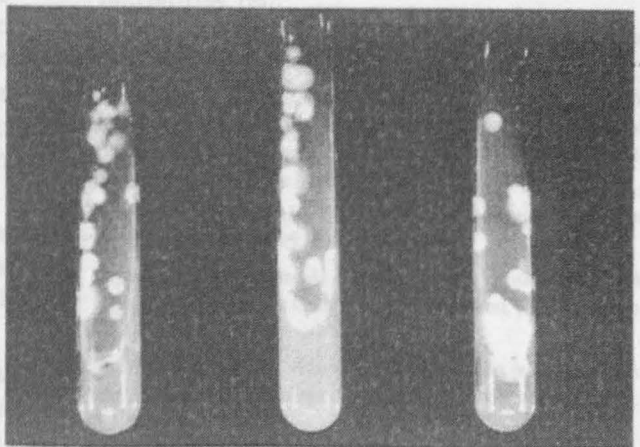


Figura 3 - Colônias isoladas a partir do lavado broncoalveolar em Mycosel[®], na fase filamentosa do *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* cor creme, a 25°C.

Tabela 1 - Aspectos diagnósticos de dez casos de histoplasmose disseminada e SIDA

Caso	Lavado	Espécime broncoscópico			Outras técnicas diagnósticas positivas		
		microscopia	cultivo		histopatologia	IDh	cultivo
1	broncoalveolar	+(^a)	-	-	NF	M	urina
2	brônquico	-	+	Bac	NF	NF	aspirado traqueal
3	brônquico	+	+	+	pele	NF	NF
4	broncoalveolar	-	+	-	pele	-	isolator [®]
5	broncoalveolar	-	+	+	pulmão	-	isolator [®]
6	broncoalveolar	-	-	Ca	NF	NF	isolator [®] , pele
7	broncoalveolar	-	+	Bac	pele	NF	isolator [®] , pele
8 ^(b)	broncoalveolar	-	-	-	quiasma óptico	M	isolator [®]
9	broncoalveolar	-(^a)	-	Af	pele	-	NF
10	brônquico	-	+	-	NF	-	NF

GMS método de Gomori-Grocott com metenamina argêntica. SC: ágar-Sabouraud com cloranfenicol. -: negativo. +: positivo. NF: não feito. IDh: imunodifusão para histoplasmose. M banda M (^a): *Pneumocystis jiroveci*. (^b): tuberculose pulmonar prévia e *Cryptococcus neoformans* var *grubii* isolado do líquor. Bac: bactéria. Ca: *Candida albicans*. Af: *Aspergillus fumigatus*.

DISCUSSÃO

O diagnóstico micológico da histoplasmose baseia-se fundamentalmente no isolamento do microrganismo de material clínico⁹. Neste sentido, a escolha do meio de cultivo deve levar em consideração a hipótese diagnóstica e o tipo de material clínico.

Lazzarini-de-Oliveira *et al*⁷, em estudo da utilidade da broncoscopia na investigação rotineira de infecções fúngicas, relatam 10 casos de histoplasmose em pacientes com SIDA, com cultivo de LBA positivo. Somente em dois casos a microscopia foi positiva. Neste estudo são especificados os meios utilizados, porém não relatam em qual houve o isolamento fúngico.

Salzman *et al*¹⁰, em um estudo de 18 casos de histoplasmose em pacientes em risco para SIDA, naqueles submetidos a fibrobroncoscopia, relatam positividade de 69% no cultivo de LBA e 14% na microscopia. No entanto, não relatam o meio de cultivo ou a coloração utilizada.

Wheat *et al*¹⁴, comparando métodos laboratoriais para diagnóstico de histoplasmose através de LBA, em 27 pacientes com SIDA e histoplasmose disseminada, obtiveram 70% de positividade na microscopia, utilizando duas colorações (GMS e Giemsa), e 89% em cultivo. Em outro estudo da sensibilidade dos testes diagnósticos para histoplasmose, em pacientes com SIDA, Wheat¹³ relata positividade de 70% tanto na microscopia como no cultivo de LBA, em 72 pacientes com histoplasmose disseminada. Porém, em nenhum destes estudos foram mencionados os meios de cultivo utilizados.

Esta variabilidade encontrada em relação ao cultivo e a microscopia pode ser creditada aos diferentes métodos utilizados para detectar o agente etiológico, tornando difícil comparar estes dados.

O Mycosel[®] e seu similar Micobiotic[®] são meios seletivos indicados para isolamento de dermatófitos. A presença de antibiótico (cloranfenicol) e antifúngico (ciclo-heximida) frenam o desenvolvimento de bactérias e fungos contaminantes⁶, permitindo o isolamento do *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*, de crescimento mais lento.

Por fim, deve ficar claro para médicos em geral a importância de constar, no pedido de exame microbiológico de qualquer espécime obtido por broncoscopia, a hipótese de histoplasmose ou pelo menos de que o paciente tenha SIDA ou qualquer tipo de imunossupressão, para que o material seja semeado em meio seletivo, facilitando o isolamento de fungos com dimorfismo térmico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baselski VS, Wunderink RG. Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. *Clinical Microbiology Reviews* 7:533-558, 1994.
- Baughman RP, Dohn MN, Frame PT. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *American Journal of Medicine* 97:515-522, 1994.
- Baughman RP, Strohofer SS, Clinton BA, Nckol AD, Frame PT. The use of an indirect fluorescent antibody test for detecting *Pneumocystis carinii*. *Archives of Pathology Laboratory Medicine* 113:1062-1065, 1989.
- Goodwin RA, Des Prez RM. Histoplasmosis. State of the art. *American Review of Respiratory Disease* 117:929-956, 1978.
- Huang CT, McGarry T, Cooper S, Saunders R, Andawolu R. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Report of five cases from a nonendemic area. *Archives of Internal Medicine* 147:1181-1184, 1987.
- Koneman EW, Roberts GD, Williams & Wilkins (eds) *Practical laboratory mycology*, 3rd edition, Baltimore, 1985.
- Lazzarini-de-Oliveira LC, Arantes AA, Caiuby MIM. Utilidade da investigação rotineira de infecção fúngica pela broncoscopia em pacientes infectados ou não pelo HIV em um hospital geral, referência para SIDA. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 32:255-261, 1999.
- Prechter CG, Prakask UBS. Bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary histoplasmosis. *Chest* 95:1033-1036, 1989.
- Rippon JW. Histoplasmosis (*Histoplasmosis capsulati*). In: *Medical Mycology*, WB Saunders Company (eds) 3rd edition, Philadelphia, p. 381-423, 1988.
- Salzman SH, Smith RL, Aranda CP. Histoplasmosis in patients at risk for the acquired immunodeficiency syndrome in a nonendemic setting. *Chest* 93: 916-921, 1988.
- Severo LC, Rizzon CFC, Roesch EW, Oliveira FM, Porto NS. Chronic pulmonary histoplasmosis in Brazil: Report of two cases with cavitation diagnosed by transthoracic needle biopsy. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 39:293-297, 1997.

4. CONCLUSÕES

12. Tewari R, Wheat LJ, Ajello L. Agents of histoplasmosis. In: Topley & Wilson's (eds) Medical mycology. Microbiology and microbial infections, 9th edition, London, p. 373-393, 1998.
13. Wheat LJ. Histoplasmosis in AIDS. AIDS Clinical Care 4:1-4, 1992.
14. Wheat LJ, Connolly-Stringfield P, Williams B, Connolly K, Blair R, Bartlett M, Durkin M. Diagnosis of histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome by detection of *Histoplasma capsulatum* polysaccharide antigen in bronchoalveolar lavage fluid. American Review Respiratory Diseases 145:1421-1424, 1992.

4. CONCLUSÕES

O estudo dos casos de histoplasmose, diagnosticados no Rio Grande do Sul no período de 1977-2002, com auxílio do Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa, permitiu as seguintes conclusões:

1. Dos 156 casos incluídos no estudo, cento e onze (71,2%) tinham histoplasmose disseminada, trinta e quatro (22,8%) apresentavam uma forma autolimitada (histoplasmose pulmonar aguda ou histoplasmoma), seis (3,8%) apresentavam histoplasmose pulmonar crônica e cinco (3,2%) apresentavam complexo primário calcificado.

2. A. A histoplasmose pulmonar aguda foi diagnosticada em 18 pacientes, 11 casos isolados e 7 distribuídos em 3 microepidemias. Os achados diagnósticos relevantes foram história epidemiológica característica, infiltrado intersticial à radiografia de tórax, imunodifusão e exame histopatológico positivos. O reconhecimento de casos isolados e a presença de microepidemias demonstram a abundância do *H. capsulatum* no solo e confirmam o Rio Grande do Sul como hiperendêmico para histoplasmose.

2. B. Os 16 casos de histoplasmoma apresentaram-se predominantemente como nódulo solitário de até 3 centímetros à radiografia de tórax em paciente assintomático. O diagnóstico é realizado por exame histopatológico com coloração especial para visualização do fungo, método de Gomori-Grocott com metenamina argêntica. Cultivo ou testes soromicológicos não contribuem para o diagnóstico.

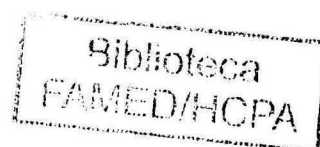
2. C. A histoplasmose pulmonar crônica, pouco relatada no Brasil, apresentou-se com história epidemiológica relevante, imunodifusão e exame histopatológico positivos nos quatro casos apresentados. Nos achados radiológicos pulmonares predominaram enfisema, cavidades cistóides, bronquiectasias e espessamento pleural. Lesões cavitárias nos lobos superiores em pacientes com DPOC, com baciloscopia negativa no escarro e não reatores à tuberculina devem levantar a hipótese de HPC. Hemoptise em vigência de lesões tardias ou doença curada sugere colonização aspergilar.

2. D. A histoplasmose disseminada, diagnosticada em 111 pacientes, teve a aids como doença predisponente em 63% dos casos. Houve acometimento pulmonar, do sistema monocítico-macrofágico e cutâneo em mais de um terço dos casos. O acometimento cutâneo em pacientes com aids (44%) foi significativamente maior do que aqueles relatados em estudos norte-americanos ($p < 0,01$), corroborando que as diferentes cepas do *Histoplasma capsulatum*, determinam diferentes manifestações clínicas da doença. O alto índice de acometimento do sistema nervoso central de forma isolada em pacientes sem aids (17%) teve associação com derivação ventrículo-peritoneal e evidencia a importância de rotina micológica para o líquido.

3. O teste de imunodifusão mostrou-se um bom método de triagem diagnóstica, positivo em 100% dos casos de histoplasmose pulmonar crônica e 59% da disseminada. O diagnóstico histopatológico com coloração específica para fungo é fundamental para o diagnóstico da doença, especialmente quando não é possível realizar cultivo (material enviado em formol) e no histoplasmoma (ausência de crescimento fúngico pela inviabilidade dos elementos fúngicos). A positividade do

cultivo em meio seletivo (Mycosel[®]), utilizado para o espécime clínico broncoscópico na histoplasmose disseminada em 10 pacientes, foi de 60%, enquanto que no meio de cultivo padrão (ágar-Sabouraud cloranfenicol) foi de 20%, evidenciando sua importância no isolamento do *H. capsulatum* de espécimes clínicos potencialmente contaminados.

4. Foram relatadas 26 microepidemias de histoplasmose pulmonar aguda no Brasil desde 1958, com 2 a 13 casos envolvidos, quinze no Rio de Janeiro, três no Rio Grande do Sul, três em São Paulo, uma em Minas Gerais, uma no Amazonas, uma em Paraíba, uma na Bahia e uma em Goiânia com isolamento do fungo no solo no RJ, RS, SP, PB e GO, totalizando 184 casos.
5. O tratamento empírico para tuberculose, realizado em todas as formas de apresentação sintomáticas da histoplasmose; histoplasmose pulmonar aguda, 4 (22%) histoplasmose disseminada, 25 (22,5%) histoplasmose pulmonar crônica, 3 (50%) demonstra a semelhança clínico-radiológica entre as doenças e o desconhecimento da micose.



J – Condição associada ou fator predisponente

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| 1 – sem fator conhecido | 3 – transplante |
| 2 – aids | 4 – outros |
| a – candidose oral | a – DPOC |
| b – pneumocistose | b – hidrocefalia |
| c – sarcoma de kaposi | c – tuberculose |
| d – herpes | d – bola fúngica |
| e – molusco contagioso | e – corticóide |
| f – salmonelose | f – neoplasia |
| g – dermatofitose/onicomicose | i – tu sólido+QT ou RX ou ambos |
| h – criptosporidiose | ii – tu sólido |
| i – candidose esofágica ou sistêmica | iii – linfoproliferativa |
| j – toxoplasmose cerebral | g – DM |
| k – endocardite estafilocócica | h – hepatite B |
| l – criptococose | i – mucoviscidose |
| m – condiloma plano | j – ICC |
| | k – doença mental |
| | l – doença de Addison |
| | m – LES |
| | n – DVP |

K – Sítios infectados

- A – pulmão
- B – sistema monocítico macrófagico (gânglio, fígado, baço, medula óssea)
- C – pele e/ou tecido subcutâneo
- D – orofaringe
- E – SNC
- F – urina
- G – sangue
- H – supra-renal
- I – tireóide
- J – rim
- K – intestino
- L – coração
- M – pâncreas
- N – testículos
- O – laringe
- P – osso
- Q – secreção nasal

L – Apresentação clínica

- 1 – histoplasmose pulmonar aguda
- 2 – complexo primário sintomático
- 3 – histoplasmose do sistema nervoso central
- 4 – histoplasmose pulmonar cavitária crônica
- 5 – histoplasmose disseminada
- 6 – histoplasmoma
- 7 – complexo primário calcificado

M – Teste terapêutico para tuberculose

sim
não

N – Soromicologia

sim
1 – banda M
2 – banda H e M
3 – negativa
não

O – Microscopia

sim
1 – positiva
2 – negativa
não

P – Cultivo

sim
1 – positivo
2 – negativo

não

Q – Tratamento

sim
1 – medicamentoso
a – itraconazol
b – cetoconazol
c – fluconazol
d – anfotericina B
2 – cirúrgico
não
z – sem informação

R – Evolução

1 – cura
2 – estável
3 – sem informação
4 – óbito
a – atribuído à doença
b – não atribuído à doença
c – não é possível atribuir à doença
5 – piora clínica

S – Complicações

1 – não foram relatadas
2 – bola fúngica
3 – hemiparesia

- 4 – estenose traqueal
- 5 – insuficiência adrenal

T – Procedência

- 1 – RS
- 2 – não RS
- 3 – não informado

U – Cidade

ANEXO II

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Aim and editorial policy

The **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** publishes scientific papers related to infectious and parasitic diseases, preventive medicine, public health and related subjects.

The journal appears six times a year and accepts papers from Brazilian or foreign workers which conform with these regulations and are approved by referees selected by the Editors.

1. As well as **full papers** the journal publishes **short communications** indicating the results of therapeutics trials, preliminary studies, new techniques, case reports, letters to the editor, historical events, bibliographic abstracts and summaries of theses. Literature reviews and editorials will be published only when requested by the Editorial Board.

2. The papers must be original and unedited, typed on A4 paper, in double spacing with a margin of 3 cm on the left side of the page. Three copies must be sent to the address given below, one of which must be the original.

Presentation of originals

3. The articles should be sent through diskettes together with three printed copies of the reviewed version, once observed the following requirements:

a) compatible 3 1/2" or 5 1/4" MS-DOS diskettes can be used. Macintosh diskettes in the format 3 1/2" will also be accepted. Eliminate from the diskettes any file not related to the paper which is being sent, including previous versions, back-ups and temporary files. The diskette label should contain: title of the article, author's name, file name, text editor utilized, and the accessory files names (style, sheets, graphics, tables, etc.);

b) the author is asked to send works compatible with the following text processings: Word for Windows (6.0 or prior version), Word for Macintosh (6.0 or prior version). Other formats can be accepted but under previously agreement. Articles in ASCII (text only) format should never be sent;

c) when editing the text, the "enter" command may exclusively be used in the end of the paragraphs. Do not add extra spaces of "tabs" to the text in order to get first line backing nor title centralization in the page. Neither use additional backspacers ("enters") to space the paragraphs. To obtain these results, just use the paragraph format commands available in all the above mentioned text editors;

d) tables can be included since they are set up in the text editor itself. Notes and footnotes should preferably appear after the end of the article duly numbered and referenced as well;

e) illustrations, tables and graphs produced in other programs and "imported" for inclusion in the text should be sent in attached files, in easily compatible universal formats (TIFF, BMP, PICT, GIF, etc.). Avoid non-standardized formats (EPS, WMF, etc.) and files that only can be opened by specific programs. Anyway, always send a well printed copy of the graph, table or illustration for reproduction if necessary.

4. Although Portuguese is the preferred language, papers in English and Spanish are also accepted. Written in a clear precise manner, the text should be sufficiently concise to normally not exceed twelve type-written pages for papers and six for short communications.

5. The following sequence should be observed:

a) **title** of the paper (the original and translated one) and name of the authors in small letters. In the bottom of the page, the title of the institution where the work was done, affiliation of the authors, source of financial support (if any) and complete address for correspondence, including telephone and fax numbers, and e-mail;

b) **abstract**: 150 words long for articles and 50 for communications and case reports. This should summarise the objective of the work presented, how it was carried out, the results achieved and the conclusion reached. Abbreviations or bibliographic citations should not be included. Cite four or five key-words for indexing;

c) **resumo**: just after the summary in the language of the paper must be a faithful translation of the abstract, followed by the key-words;

d) **introduction**: clearly and objectively the purpose of the research, with information justifying the work, relating to previous paper in this field; reducing the citations to a minimum;

e) **material and methods**: in a precise manner the techniques necessary to understand and reproduce the works should be cited. Established methods should be referenced;

f) **results**: always when necessary should be accompanied by tables, figures or illustrations which present the data in such a clear manner so that only commentary and not duplication is necessary in the text, which should complement this data organization. When indicated, the data must be subjected to statistical analysis. This section should be informative, and not an interpretation;

g) **discussion**: the results are interpreted in the light of present understanding of the problem with the necessary references. Caution should be exercised with reference to hypotheses and speculations include only those that clarify

the thinking behind the line of discussion;

h) **acknowledgements**: limited to those considered essential;

i) **references**: typed in small letters, without full stop between the abbreviations, in double spacing, numbered in alphabetical order using the last surname of the author; all authors must be cited. When there is more than one citation from the same author, a chronological order is followed. The citations, whose numbers come above the corresponding word without neither comma nor parenthesis, in the text must refer to the numeration in the reference list which has the following style and punctuation:

Articles in periodicals (the titles of the periodicals must appear in full as below):

Coura JR, Conceição MJ. Estudo comparativo dos métodos de Lutz, Kato e Simões Barbosa no diagnóstico da esquistossomose mansoni. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 8:153-158, 1974.

Books:

Chandra RK, Newberne PM. Nutrition, immunity and infection: mechanisms of interactions. Plenum, New York, 1977.

Book chapters:

Fulton JD. Diagnosis of protozoal diseases. In: Gell PGH, Coombs RRA (ed) *Clinical aspects of immunology*, 2nd edition, Blackwell, Oxford, p.133-136, 1968.

Abstract from meeting:

Brener Z. Variações intra-específicas do *Trypanosoma cruzi* e patogenia da doença de Chagas. In: *Resumos do XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasília p.371, 1977.

Theses:

Tavares W. Contaminação do solo do Estado do Rio de Janeiro pelo *Clostridium tetani*. Contribuição ao conhecimento da distribuição natural do bacilo tetânico. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 1975.

Only published papers or papers in press can be cited in the reference list. Unpublished data or personal communications should be mentioned in the text as (AB Figueiredo: personal communication, 1980) or (CD Dinis, EF Oliveira: unpublished data).

6. Tables: should be numbered in Arabic numerals with a short descriptive title.

Try to keep tables to a minimum, and remember that large tables are difficult to understand. They must be typed on separate sheets, with no vertical lines, with units referred to at the head of each column. Tables' data, including the title, must be written in small letters, except the abbreviations.

7. Illustrations: should be of good quality and consecutively numbered in Arabic numerals. Beside the photographs, graphics, pictures, etc. must be referred in the text as Figures. Note on the reverse in pencil the number of the figure and the name of the author and paper. The titles should be listed on a separate sheet using the reference numbers. The minimum number of illustrations should be submitted.

8. Ethics committee: research work on human beings must present the name of the Ethics Committee that had approved it.

9. Authors agreement: a written statement of all authors giving permission for publication of the paper is required.

[\[Home\]](#) [\[About the journal\]](#) [\[Editorial board\]](#) [\[Subscription\]](#)

© 2001 SBMT
Praça Thomaz Uilhôa, 706
Caixa Postal 118
38001-970 Uberaba MG Brazil
Tel.: +55 34 3318-5287
Fax: +55 34 3318-5279

Jornal Brasileiro de Pneumologia – Normas para publicação

Instruções redatoriais

O Jornal Brasileiro de Pneumologia, órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, destina-se à publicação de trabalhos referentes à Pneumologia e especialidades correlatas. Os artigos que não apresentarem mérito ou valor científico ou que tenham erros significativos de metodologia serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso. Os demais artigos serão avaliados por revisores que permanecerão anônimos. O parecer final sempre será do Conselho Editorial. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um trabalho encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que:

- 1) o autor participou da concepção e do planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências.
- 2) escreveu, revisou ou tomou parte em todas as redações preliminares e na definitiva e
- 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados autores auxiliares técnicos que fazem a rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de Departamentos não diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito agradecimento especial. Os conceitos contidos nos trabalhos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, o Jornal considera 6 como número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores enviar carta descrevendo a participação de cada um no trabalho.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS TRABALHOS

Os manuscritos deverão ser encaminhados preferencialmente via eletrônica as instruções de envio bem como todo o processo de envio está disponível em www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Outra forma de envio é via correio. Neste caso os autores deverão encaminhar: original e três cópias, inclusive tabelas, figuras, gráficos, etc., digitados em espaço duplo, em letra tamanho 12, numeração desde a primeira página no canto superior direito. Os artigos submetidos via correio devem ser acompanhados de disquetes contendo a versão final do manuscrito, o nome e o formato do arquivo, bem como o programa utilizado. A cópia em disquete não prescinde das cópias manuscritas e de tabelas e gráficos em geral. Todos os trabalhos devem ser acompanhados de carta enviada via correio e assinada por todos os autores conforme modelo no final dessas instruções.

ESTILO

A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do trabalho pela Secretaria do Jornal para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. O Jornal reserva o direito de efetuar adaptações de estilo, gramaticais e outras semelhantes. Siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser preferencialmente utilizada para termos consagrados. Sempre definir na primeira vez que for citado, exemplo: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Após a definição da abreviatura o termo completo não poderá ser utilizado. Sugerimos abreviações somente quando o termo for utilizado ao menos 5 vezes ao longo do texto.

DISTRIBUIÇÃO DOS ARTIGOS

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Contendo no máximo 5 tabelas e ou figuras. Utilizar 30 referências bibliográficas.

Identificação: Título do trabalho, nome completo e titulação dos autores, instituição a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e E-mail de todos os autores, e órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas sem necessidade de recorrer-se ao texto. com o máximo de 250 palavras. deve ser feito na forma estruturada: Introdução, Objetivo, Método, Resultados, Conclusão.

Descritores: máximo de seis e de acordo com o Mesh -Medical Subjects Headings. Identificação em inglês: Título do trabalho em inglês, summary (também estruturado) e key words (máximo de 6 e de acordo com o Mesh).

O Texto deverá ser composto das seguintes partes (no caso de artigo original):

- **Introdução** – propósito e razões do estudo.
- **Métodos** – Incluir, além da casuística e dos métodos utilizados, a aprovação do estudo pelo Comitê de

Ética em Pesquisa em Seres Humanos ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais da Instituição e seção de Estatística com as respectivas referências bibliográficas.

Resultados

Discussão

Agradecimentos

Referências bibliográficas: Devem ser arroladas somente as referências do texto, em ordem de entrada no mesmo. Indicam-se até seis autores seguidos pela expressão et al., numeradas consecutivamente e apresentadas conforme as normas de Vancouver.

Exemplos:

Artigos originais

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J* 1999;14:1304-13.

Resumos

2. Singer M, Lefort J, Lapa e Silva JR, Vargaftig BB. Failure of granulocyte depletion to suppress mucin production in a murine model of allergy [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A863.

Publicações oficiais

3. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb*, 1994; 178:1-24.

Livros textos

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. 1st ed. London: Academic Press, 1992;621-3.

Publicações eletrônicas

5. Wagner CD, Persson PB. Chaos in cardiovascular system: an update. *Cardiovasc Res*, [serial online], 1998; 40: 257-64 [cited 1999 jun 20]. Available from: <http://www.probe.br/science.html>
Evitar citações como "dados não-publicados", "comunicações pessoais" e "citações de outros (apud)".

Tabelas e Figuras:

A apresentação deste material deverá ser em preto e branco, em folhas separadas, com legendas e respectivas numerações datilografadas ao pé de cada ilustração, contendo no verso o título do trabalho e o (s) nome (s) do (s) autor (es). Todas as tabelas e figuras deverão ser enviadas em arquivo.

As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT).

Sempre que pertinente, declarar no texto que o trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais da Instituição.

Revisões e Atualizações:

Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de grande interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras excluindo referências e tabelas, o número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 5 e o de referências bibliográficas 60. Resumo e Summary são obrigatórios, com o máximo de 250 palavras, deve apresentar os principais conceitos contidos no texto. Descritores e Key words: máximo de seis e de acordo com o Mesh -Medical Subjects Headings.

Relatos de Casos:

O texto não deve ultrapassar 1500 palavras excluindo referências e tabelas e deve conter introdução, relato do caso (sem citar iniciais do paciente e datas e mostrando apenas os exames laboratoriais importantes para o diagnóstico) e discussão. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 3 e o de referências bibliográficas a 20. Resumo e Summary são obrigatórios, com o máximo de 100 palavras, deve mostrar a originalidade do caso e seus aspectos clínicos, laboratoriais, diagnósticos e terapêuticos mais importantes. Descritores e Key words: máximo de seis e de acordo com o Mesh -Medical Subjects Headings.

Comunicação Breve:

O texto não deve ultrapassar 1500 palavras excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 2 e o de referências bibliográficas a 20. Resumo e Summary são obrigatórios, com o máximo de 100 palavras. O texto deve ser corrido. Descritores e Key words: máximo de seis e de acordo com o Mesh-Medical Subjects Headings.

Cartas ao Editor:

Contribuições originais feitas de forma sucinta, não deve ultrapassar 800 palavras e conter no máximo 6 referências. Serão considerados os comentários e sugestões relacionados a matéria publicada anteriormente ou a algum tema médico de interesse.

Modelo de carta para envio de trabalho (correio)

O (s) abaixo assinado (s) transfere (m) todos os direitos autorais e o direito de tradução para outras línguas deste manuscrito intitulado: "....." para a Sociedade Brasileira de Pneumologia e

Tisiologia se o mesmo for publicado.

O (s) autor(es) garante(m) ser o artigo original, não estar sendo submetido a outro(s) periódico(s) e não ter sido publicado previamente. Todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados, de sua redação ou revisão crítica e da leitura e aprovação da versão final. Todos os autores garantem que não são omitidos quaisquer ligações ou acordos de financiamentos entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo.

Local e data

Assinatura de todos os autores. Os artigos aprovados serão publicados na ordem cronológica de sua aceitação. De cada trabalho serão impressas, gratuitamente, 10 (dez) separatas para o (s) autor (es). Os autores que tiverem algum potencial conflito de interesses devem enviar carta explicando detalhadamente as ligações ou acordos financeiros.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia não se responsabiliza pelo eventual extravio de originais; recomenda-se que os autores guardem cópia de seus trabalhos enquanto sua publicação estiver sendo considerada pelo Jornal Brasileiro de Pneumologia.

Os manuscritos poderão ser encaminhados pelo CORREIO, ou pelo SGP/JBP, que é o sistema de submissão on-line do Jornal Brasileiro de Pneumologia, e que tem previsão de lançamento até o dia 10/10/2004.

OPÇÃO DE ENVIO PELO CORREIO:

Dr. Geraldo Lorenzi Filho
Editor do Jornal Brasileiro de Pneumologia
Departamento de Patologia
Laboratório de Poluição Atmosférica, sala 1145
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 455 – 01246-903 – São Paulo, SP.

OPÇÃO DE ENVIO PELO SISTEMA DE SUBMISSÃO ON-LINE SGP

Para enviar seu manuscrito através de nosso sistema on-line, você deverá se cadastrar no SGP. Caso já seja cadastrado, entre diretamente no SGP. Se esqueceu sua senha, clique aqui.