

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
MÉDICAS

**MANIFESTAÇÕES MUCOCUTÂNEAS DE
HISTOPLASMOSE NA AIDS: AVALIAÇÃO DE 36
PACIENTES**

Autora: Vanessa Santos Cunha

Orientador: Luciano Zubaran Goldani

Co-Orientadora: Tania Ferreira Cestari

Dissertação de Mestrado

2005

C972h Cunha, Vanessa Santos

Manifestações mucocutâneas de Histoplasmose na Aids:
avaliação de 36 pacientes / Vanessa Santos Cunha ; orient.
Luciano Zubaran Goldani ; co-orient. Tania Ferreira Cestari. – 2005.
87 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio
Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-
Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS,
2005.

1. Histoplasmose 2. Síndrome de imunodeficiência adquirida
3. HIV 4. Pele 5. Histoplasma capsulatum I. Goldani , Luciano
Zubaran II. Cestari, Tania Ferreira III. Título.

NLM: WC 465

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

SUMÁRIO

1. Dedicatória	02
2. Agradecimentos	03
3. Lista de Abreviaturas	06
4. Lista de Tabelas	07
5. Lista de Figuras	08
6. Introdução	10
7. Revisão da literatura	13
7.1. Histórico	13
7.2. Micologia	13
7.3. Epidemiologia e Ecologia	14
7.4. Patogênese	16
7.5. Manifestações Clínicas	17
7.6. Diagnóstico	26
7.7. Tratamento	33
8. Objetivos	35
9. Referências	36
10. Artigo em Inglês	44
Abstract	45
Introduction	46
Methods	46
Results	47
Discussion	49

References	51
Table 1	54
Table 2	55
Table 3	56
Figure 1	57
Figure 2	58
11. Artigo em Português	59
Resumo	60
Introdução	62
Métodos	63
Resultados	66
Discussão	68
Referências	72
Tabela 1	75
Tabela 2	76
Tabela 3	79
Figura 1	80
Figura 2	81
12. Anexos	82
Anexo 1: Formulário para coleta dos dados	82
Anexo 2: Termo de consentimento informado	84

1. DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho àqueles que, realmente, amo...

À minha Mãe, Maria Teresa, por tudo que ela é! Mãe, no fim tudo que busco é ser exatamente como tu és e conseguir chegar onde chegastes... és meu grande exemplo!

Ao meu Pai, Rubens, pela sua integridade, maneira de ser e, principalmente, pela paz e tranquilidade que ele nos passa e que falta a mim e à minha Mãe... ele é nosso ponto de equilíbrio, em todos os sentidos!!

Ao meu namorado, noivo e quase *marido*, Antônio, que é o grande achado da minha vida! A ele que corrige, ri, ajuda, atrapalha e me dá calma e coragem para seguir esta vida acadêmica e portoalegrense!

Aos meu irmãos, Rodrigo e Bruno, cuja convivência, brigas e experiências juntos ajudaram a fazer de mim o que sou hoje...

“Não adianta correr atrás de poder e dinheiro se não temos afetos essenciais.
Parece que conseguimos isso...na dor e na delícia de ser o que se é.”
(Minha Mãe, por e-mail, em 22 de setembro de 2005)

2. AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Luciano Goldani, meu mais que orientador, que mesmo em outro país, prontamente respondia meus pedidos de ajuda. Na reta final, fez e aconteceu... corrigiu, recorrigiu e deu todo auxílio necessário, emprestando-me toda a sua experiência científica e acadêmica.

À Dra. Tania Cestari, assim como minha Mãe, um exemplo a ser seguido. Também espero um dia chegar a ser o que és, um exemplo de dermatologista, de pessoa e de professora. É uma grande honra ter sido sua orientanda!

À Dra. Márcia Salete Zampese, uma das grandes idealizadoras deste estudo. És uma grande mestra, especialmente na arte de cuidar dos imunocomprometidos. Muito do que sei, devo a ti. Para mim, é um grande prazer compartilhar contigo os mesmos gostos dentro da Dermatologia.

Ao Dr. Lucio Bakos, chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por possibilitar a realização deste estudo e por orientar meus primeiros passos na Dermatologia.

Ao Dr. André Cartell, por me apresentar a pele vista de um microscópio e me passar um pouquinho do seu conhecimento. Sua contribuição foi imprescindível para a realização desta pesquisa.

Ao Dr. Mario Wagner, que além de conseguir me transformar em uma adoradora da bioestatística, contribuiu na interpretação e entendimento dos resultados deste estudo.

À Dra. Ana Paula Manzoni, pela eterna contribuição dermatológica e em todas as áreas da minha vida, não só profissional, mas também pessoal.

Ao Dr. Renato Bakos pelo companheirismo durante toda a residência e, especialmente, durante o curso do mestrado.

Ao Valério Aquino pela constante gentileza na coleta dos exames micológicos e toda sua avaliação.

Ao Dr. Eduardo Sprinz que me possibilitou o acompanhamento dos pacientes no ambulatório de Aids do HCPA, aumentando minha experiência no manejo dos pacientes com HIV/Aids, tirando muitas de minhas dúvidas.

Aos residentes da Medicina Interna e da Infectologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, especialmente à Sílvia Kelbert, Ricardo Zimmermann e Rodrigo Pires dos Santos, pelo interesse e constante motivação pela minha pesquisa, encaminhando pacientes e contribuindo de maneira essencial para a conclusão do trabalho.

Aos Professores e Preceptores do programa de Residência Médica em Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Drs. Lucio Bakos, Luís Fernando Bopp Müller, Ronaldo Oliveira, André Cartell, Valério Aquino e Dras. Isabel Cristina Kuhl, Marlene Weissbluth, Miriam Pargendler Peres, Ane Maria Simões Pires e Márcia Zampese pela amizade e constante disponibilidade.

Aos colegas dermatologistas Gislaïne Ceccon Schil, Cíntia Gründler, Sandro Gularte Duarte, Renato Bakos, Ana Paula Manzoni, Josiane Vieceli, Roberto Resende, Juliano Grock, Alessandra, Letícia Schenato, Mauren Seidl, Patrícia Salenave, Beatriz Castelar de Faria Martignago e Fernanda Freitag, contemporâneos da residência, muito obrigada, pelo aprendizado em conjunto.

Aos atuais cursistas e residentes da Dermatologia do HCPA, por todo apoio.

Aos funcionários da Zona 13 do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Pós-Graduação em Ciências Médicas, pela paciência e compreensão, sempre.

Aos professores da Pós-Graduação, pelo auxílio na minha formação e na concretização deste trabalho.

Aos pacientes que formaram minha amostra. Como sempre PACIENTES na construção de um conhecimento que pouco beneficiará a eles próprios, mas àqueles que os seguirem.

Agradeço, por fim, ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro.

3. LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – Aids (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida/ *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

CDC – *United States Centers for Disease Control and Prevention*

ELISA – *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

FC – Fixação de Complemento

HAART – Terapia Antirretroviral de Alta Potência (*Highly Active Antiretroviral Therapy*)

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus*)

ID – Imunodifusão

mm³ – milímetros cúbicos

PAS – *Periodic Acid-Schiff*

PCR – Reação de cadeia de polimerase (*Polymerase Chain Reaction*)

RFLP – *Restriction-fragment Length Polymorphism*

4. LISTA DE TABELAS

Revisão da Literatura

Tabela 1 – **Sensibilidade dos testes laboratoriais para histoplasmose (% verdadeiros-positivos).**

Artigo em Inglês

Table 1 – Baseline characteristics of 36 HIV-infected patients with cutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

Table 2 – Pattern of *Histoplasma* mucocutaneous lesions in 36 HIV-infected patients, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

Table 3 – Studies showing the degree of *Histoplasma* dermatological involvement in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS

Artigo em Português

Tabela 1 – Características e contagem de células CD4+ de 36 pacientes com histoplasmose cutânea, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

Tabela 2 – Tipos de lesões cutâneo-mucosas em 36 pacientes com histoplasmose, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

Tabela 3 – Comparação entre diferentes estudos em relação a porcentagem de acometimento dermatológico em pacientes com histoplasmose e aids.

5. LISTA DE FIGURAS

Revisão da Literatura

Figura 1 – **Paciente com histoplasmose disseminada e aids, apresentando pápulas com crosta na face e erosão de mucosa conjuntival.**

Figura 2 – **Paciente com histoplasmose disseminada e aids, apresentando quadro de erupção acneiforme, com pápulas e pústulas na face.**

Figura 3 – **Doente com histoplasmose disseminada e aids, com placas com crosta na face.**

Figura 4 – **Paciente com histoplasmose disseminada e aids, apresentando erosão da pele, na orelha.**

Figura 5 – **Paciente com histoplasmose disseminada e aids, com lesão erosada na língua.**

Figura 6 – **Cultura de *Histoplasma capsulatum* em meio ágar-Sabouraud, à temperatura ambiente.**

Figura 7 – **Macroconídios ovais, tuberculados no microcultivo de *Histoplasma capsulatum*.**

Figura 8 – ***Histoplasma capsulatum* na pele em coloração prata-metenamina, aumento de 400X.**

Artigo em Inglês

Figure 1 – Cutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS.

- A. Disseminated papules and plaques with crusts in the back
- B. Erythematous papules in the leg
- C. Erosion of the skin in the ear
- D. Papules with crusts in the face
- E. Plaques with crusts in the face
- F. Papules in the face with erosion of the mucosa in the conjunctiva
- G. Acne form eruption with papules and pustules in the face

Figure 2 – Correlation of CD4+ cell count and number of different types of *Histoplasma* cutaneous lesions in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS.

Artigo em Português

Figura 1 – Manifestações dermatológicas de histoplasmose disseminada em pacientes com aids.

- A. Pápulas e placas com crostas, disseminadas
- B. Pápulas eritematosas na perna
- C. Erosão de pele na orelha
- D. Pápulas com crostas na face
- E. Placas com crostas na face
- F. Pápulas na face e erosão de mucosa conjuntival
- G. Pápulas e pústulas na face, erupção acneiforme

Figura 2 – Associação entre contagem de células CD4-positivas e número de diferentes lesões cutâneas por paciente com diagnóstico de histoplasmose cutânea e aids.

6. INTRODUÇÃO

Histoplasmose é a doença causada pelo fungo dimorfo *Histoplasma capsulatum*¹. Antes do advento da aids, a histoplasmose, principalmente com manifestações cutâneas, era incomum. Com o crescente aumento de indivíduos imunossuprimidos, seja pelo uso de drogas imunossupressoras ou infectados pelo HIV, esta micose tornou-se mais comum, com variadas manifestações clínicas e um amplo espectro de lesões dermatológicas. Esse pleomorfismo mimetiza diversas doenças infecciosas e não-infecciosas, o que resulta em dificuldades e atraso no diagnóstico, acarretando grande morbimortalidade.

Casos de histoplasmose têm sido relatados em todos os continentes. Porém, algumas áreas são endêmicas como no sudoeste do México e sudeste dos Estados Unidos, nos vales dos rios Mississipi, Missouri e Ohio¹. O Rio Grande do Sul é considerado uma área de alta endemicidade para histoplasmose², principalmente entre as pessoas que vivem no Vale do Rio Jacuí^{3,4}.

Aproximadamente 90% das infecções primárias são assintomáticas. Os sintomas típicos são febre, tosse e mal estar com ou sem evidências de pneumonite na radiografia do tórax. Os pacientes imunocomprometidos podem desenvolver uma forma grave e potencialmente fatal, geralmente pela disseminação do fungo⁵. Estimativas da incidência de histoplasmose disseminada em pacientes com aids são variáveis, mas, geralmente, estão em torno de 5% dos

pacientes com HIV em áreas endêmicas⁶. Cerca de 95% dos pacientes com histoplasmose e aids apresentam a forma disseminada da doença⁷.

As lesões cutâneas podem ser resultado da formação de complexos imunes na infecção primária (eritema multiforme), pela disseminação hematogênica a partir dos pulmões ou, mais raramente, por inoculação primária na pele⁸.

O acometimento cutâneo na histoplasmose disseminada pode variar de 6 a 90% em pacientes com aids^{9,10}. Na América do Norte, a pele e as mucosas são comprometidas em menos de 10% dos casos, enquanto na América do Sul este comprometimento é mais frequente^{10,11}. Numa coorte de 29 pacientes brasileiros de São Paulo, imunocomprometidos pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), 66% apresentavam lesões dermatológicas¹⁰. Uma revisão de casos diagnosticados em Porto Alegre/RS de 1978 a 1999 incluiu 92 pacientes com histoplasmose disseminada, sendo 65 com aids. Destes, 48% apresentavam acometimento cutâneo e 20% de orofaringe³.

As lesões mais comumente encontradas são papulonodulares difusas, com crostas, seguidas por pústulas e nódulos. Porém, pode se apresentar como úlceras e erosões de mucosa, lesões similares a molusco contagioso, erupções acneiformes, pápulas e placas eritematosas, eritêmato-escamosas, ceratóticas etc¹². Eritrodermia¹³, lesões que simulam pioderma gangrenoso¹⁴ e outras dermatoses⁶ são relatadas na literatura também.

Neste estudo serão avaliados os casos de histoplasmose com acometimento mucocutâneo em pacientes com aids, diagnosticados em um período de 5 anos, ressaltando dados epidemiológicos, forma de manifestação

dermatológica, diagnóstico, comprometimento sistêmico, grau de imunossupressão e o tratamento prescrito.

A caracterização precisa das manifestações dermatológicas é importante para aumentar a suspeição clínica de histoplasmose, seu diagnóstico mais precoce e aumentar a sobrevida dos doentes.

7. REVISÃO DA LITERATURA

7.1. Histórico

Histoplasmose é a doença causada pelo fungo dimorfo *Histoplasma capsulatum*. Os primeiros relatos referentes ao *Histoplasma capsulatum* são de 1905 quando Samuel Darling, um patologista residente no Panamá, examinou órgãos e medula óssea de um jovem de Martinica, cuja morte havia sido atribuída à tuberculose miliar, e encontrou pequenos corpos intracelulares. Inicialmente, influenciado por Leishman e Donovan, ele achou que se tratava de um protozoário e somente em 1912, Rocha-Lima, sugeriu sua maior semelhança com um fungo¹. Em 1933, DeMonbreun obteve a primeira cultura do fungo¹⁵.

7.2. Micologia

O *Histoplasma capsulatum* é um membro da classe *Ascomycetes* e tem duas formas: uma na fase filamentosa e outra na fase leveduriforme. A primeira está presente à temperatura ambiente e a última à 37°C ou mais.

A avaliação microscópica da fase filamentosa revela dois tipos de conídios. Um macroconídio ovóide de 8 a 15 µm de diâmetro com múltiplas protusões na superfície conferindo-lhe o aspecto tuberculado e um microconídio liso, também oval, de 2 a 5 µm de diâmetro. Esta última é a forma infectante¹. A transição da fase filamentosa para a fase leveduriforme parece ser crítica para a infectividade do fungo¹⁶. À 37°C, o organismo passa por alterações genéticas, bioquímicas e físicas que resultam na formação de uma célula leveduriforme uninucleada, pequena, também com 2 a 5 µm de diâmetro. O estímulo para a transição é o

calor, através da indução do gene *cdc2*, envolvido na progressão do ciclo celular, seguido pelo aumento na transcrição, em 24 horas, do gene *yps-3*, específico da fase leveduriforme, cujo produto protéico está localizado na membrana celular e cuja função permanece desconhecida¹.

7.3. Epidemiologia e Ecologia

As condições ideais para o crescimento deste fungo incluem uma temperatura média de 22°C a 29°C, precipitação anual de 35 a 50 polegadas e umidade relativa do ar de 67% a 87%. Estas condições são encontradas em regiões de clima temperado entre latitudes de 45 graus norte e 30 graus sul. É tipicamente encontrado à 20 cm da superfície e prefere solos ácidos com altas taxas de nitrogênio e úmido, resultante do depósito de fezes de galinhas, outras aves e morcegos^{1,16}. Os excrementos de aves e morcegos aumentam o crescimento do fungo no solo, acelerando sua esporulação⁵.

Há forte associação entre aves e morcegos e a presença de *H. capsulatum*, sendo que, quando foi primeiramente isolado do meio ambiente, foi de uma área adjacente a um galinheiro. É comum em exploradores de caverna e pessoas que trabalham com construção ou reforma de lugares habitados por morcegos ou aves¹⁷. Há estudos que mostram que as cepas isoladas de morcegos têm maior semelhança com as cepas isoladas de amostras clínicas do que em comparação às isoladas de aves¹⁸.

Casos de histoplasmose têm sido reportados em todos os continentes. Porém, algumas áreas são endêmicas como no sudoeste do México e sudeste dos Estados Unidos, nos vales dos rios Mississippi, Missouri e Ohio^{1,16}. O estado do

Rio Grande do Sul é considerado hiperendêmico para histoplasmose², principalmente entre as pessoas que vivem no vale do rio Jacuí^{3,4}. Este estado brasileiro detém, proporcionalmente, o maior número de pacientes com aids, somando 31,4 casos por 100.000 habitantes¹⁹, sendo que, no período de 1987 a 2002 foram notificados 194 (0,9%) casos de histoplasmose disseminada em uma população de 21.519 pacientes com aids²⁰.

Existem três variantes de *H. capsulatum*: *var. capsulatum*, *var. duboisii* e *var. farciminosum*. O *H. capsulatum var. farciminosum* causa doença em cavalos, o *H. capsulatum var. duboisii* difere do *H. capsulatum var. capsulatum* pelo tamanho (10 a 15 µm, o primeiro e 2 a 5 µm, o segundo), pela parede mais espessa da fase leveduriforme e por ser encontrado na África⁸.

Recentemente, através de sequenciamento de DNA foram identificadas seis classes que podem ser consideradas seis espécies filogenéticas de *H. capsulatum*: (1) Classe 1 *H. capsulatum var. capsulatum* da América do Norte, (2) Classe 2 *H. capsulatum var. capsulatum* da América do Norte, (3) *H. capsulatum var. capsulatum* da América Central, (4) *H. capsulatum var. capsulatum* da América do Sul Grupo A, (5) *H. capsulatum var. capsulatum* da América do Sul Grupo B e (6) *H. capsulatum var. duboisii*²¹. Através da análise do gene nuclear *yps-3* por RFLP (*restriction-fragment length polymorphism*) foram identificadas as seguintes variantes: uma cepa termointolerante e avirulenta (cepa Down), duas variantes do Panamá, uma variante padrão da América do Norte, uma variante única do solo da Flórida e uma variante da América Central e do Sul. É possível que estas diferenças genéticas possam alterar a patogênese e manifestações

clínicas da histoplasmose¹⁰. Um estudo realizado no Rio de Janeiro/RJ comparou cepas do local com 4 cepas da América do Norte e foi encontrado menos de 70% de similaridade. As cepas da mesma área geográfica apresentaram 100% de similaridade, sugerindo que o micronicho ecológico tem papel importante na diferenciação do *Histoplasma*, o que pode culminar em achados clínicos diferentes²².

7.4. Patogênese

A transição da fase filamentosa para a fase leveduriforme é o principal determinante para o estabelecimento da infecção. O organismo é inalado para os pulmões que são a porta de entrada para todas as infecções²³, exceto por inoculação cutânea primária que é muito rara²⁴. Após, os microconídios alcançam os bronquíolos e alvéolos e aí são avidamente fagocitados por macrófagos residentes, através das integrinas CD11/CD18, passando a replicar-se intracelularmente. Então, migram para linfonodos locais¹. Subsequentemente, disseminam-se por via hematogênica para outros órgãos, principalmente aqueles com altas proporções de fagócitos mononucleares. A disseminação hematogênica ocorre nas primeiras 2 semanas de infecção, antes do desenvolvimento de imunidade específica. Após 2 a 3 semanas, estabelece-se a imunidade celular. Linfócitos CD4-positivos ativam macrófagos que assumem propriedades fungicidas, controlando a infecção em imunocompetentes⁵. Quando a imunidade celular falha em esterilizar os tecidos, o organismo fica encapsulado por granulomas e, eventualmente, calcifica. A replicação do fungo pode ser reativada

deste foco quiescente, principalmente, com a quebra da imunidade do hospedeiro por agentes farmacológicos que deprimem a imunidade celular ou por doenças concomitantes como a aids, linfoma e leucemias^{23,25}.

Na ausência de uma epidemia e de imunossupressão, a histoplasmose é mais incidente em crianças e idosos²⁵. Não há aumento da incidência de histoplasmose entre pacientes transplantados, em área hiperendêmica²⁶.

Parece haver a necessidade de algum grau de imunidade para a gênese dos sintomas da histoplasmose. Um estudo retrospectivo com 57 crianças de um centro oncológico demonstrou que a infecção foi mais diagnosticada nos com doença em remissão e não neutropênicos²⁵.

A reinfecção também pode ocorrer em pacientes com histoplasmose documentada, geralmente quando submetidos a um grande inóculo de conídios. No entanto, é menos grave do que a infecção primária em função da imunidade residual induzida pelo episódio inicial⁵.

7.5. Manifestações Clínicas

A magnitude da exposição e o *status* imunológico do hospedeiro influenciam nas manifestações clínicas da histoplasmose^{2,5}. Além disso, a virulência das cepas também parece contribuir¹.

A grande maioria das infecções primárias (cerca de 90%) em hospedeiros normais são assintomáticas ou subclínicas⁵. Pode manifestar-se como um quadro gripal, sendo que uma pequena proporção dos pacientes pode desenvolver uma forma grave e potencialmente fatal¹.

As lesões cutâneas podem ser resultado da formação de complexos imunes na infecção primária (eritema multiforme), pela disseminação hematogênica a partir dos pulmões ou, mais raramente, por inoculação primária na pele. Existem 5 formas clínicas⁸:

I) HISTOPLASMOSE PULMONAR AGUDA

Nesta forma clínica os pacientes são, geralmente, expostos a grandes quantidades de esporos. O quadro clínico inclui tosse, dor torácica, febre, artralgias e lesões cutâneas que variam entre um eritema tóxico, eritema multiforme ou eritema nodoso. Estas manifestações dermatológicas não são comuns e ocorrem em cerca de 15% dos pacientes, sendo que podem ser precipitadas pelo início do tratamento⁸. Há relatos, também, de uma reação “*idlike*”, ou seja, de hipersensibilidade²⁷. Febre foi o sintoma mais comum em uma série de 10 pacientes pediátricos de um centro oncológico. Metade destes pacientes apresentava radiografia de tórax anormal (infiltrado micronodular, adenopatia hilar ou massas)²⁵.

II) HISTOPLASMOSE PULMONAR CRÔNICA

Ocorre geralmente em adultos e apresenta-se como uma consolidação ou cavitação pulmonar. Não há envolvimento cutâneo¹. É praticamente exclusiva de pacientes com enfisema e, clinicamente, observa-se tosse crônica e produtiva, hemoptise, dispnéia, fadiga, febre, sudorese noturna e perda de peso, semelhante à tuberculose. Pode complicar-se com fístulas broncopleurais e pneumotórax.

Também ocorre, com certa frequência, infecção bacteriana secundária e, inclusive, tumores malignos⁵.

III) HISTOPLASMOSE AGUDA DISSEMINADA

Nesta forma clínica ocorre disseminação da infecção para órgãos como fígado, baço, linfonodos e medula óssea, com progressiva perda de peso, febre, anemia e hepatoesplenomegalia. É frequente nos pacientes com aids, extremos de idade e com outras imunossupressões, geralmente com diminuição das contagens de linfócitos CD4-positivos, que desenvolvem manifestações cutâneas variadas secundárias à disseminação da infecção^{5,8}. A gravidade das manifestações varia com o grau de imunodeficiência, podendo ocorrer choque, disfunção respiratória, falência renal e hepática, coagulopatia e curso rapidamente fatal em crianças, idosos e em imunossuprimidos graves⁵.

As lesões cutâneas mais comumente encontradas são papulonodulares difusas, com crostas, seguidas por pústulas e nódulos¹⁰. Porém, podem-se apresentar como úlceras e erosões de mucosa, lesões molusco contagioso-símile, erupções acneiformes, pápulas e placas eritematosas, eritêmato-escamosas, ceratóticas etc. No entanto, pode simular qualquer tipo de dermatose^{12,28-32} (Figuras 1, Figura 2, Figura 3 e Figura 4). Outras manifestações dermatológicas incluem úlcera de pioderma gangrenoso¹⁴, como eritrodermia¹³ e como placas com áreas de ulceração com paniculite lobular no exame anatomopatológico³³. Já foi evidenciada a presença do *H. capsulatum* em nervos cutâneos, fazendo diagnóstico diferencial com hanseníase e leishmaniose³⁴.

Figura 1. Paciente com histoplasmose disseminada e aids, apresentando pápulas com crosta na face e erosão de mucosa conjuntival.



Figura 2. Paciente com histoplasmose disseminada e aids, apresentando quadro de erupção acneiforme, com pápulas e pústulas na face.



Figura 3. Doente com histoplasmose disseminada e aids, com placas recobertas por crostas na face.



Figura 4. Paciente com histoplasmose disseminada e aids, apresentando erosão da pele, na orelha.



Estimativas da incidência de histoplasmose disseminada em pacientes com aids são variáveis, mas, geralmente, estão em torno de 5% dos pacientes com

HIV em áreas endêmicas⁶. Aproximadamente 95% dos pacientes com histoplasmose e aids apresentam a forma disseminada da doença⁷.

O acometimento cutâneo na histoplasmose disseminada, segundo a literatura norte-americana, pode variar de 10 a 25% em pacientes com aids⁹. Relatos recentes sugerem um dermatotropismo das cepas de *Histoplasma* da América do Sul, pelas altas taxas de comprometimento cutâneo, variando de 38 a 90%^{10,34}. Numa coorte de 29 pacientes brasileiros de São Paulo, imunocomprometidos pelo HIV, 66% apresentavam lesões dermatológicas¹⁰. Uma revisão de casos diagnosticados em Porto Alegre/RS de 1978 a 1999 incluiu 92 pacientes com histoplasmose disseminada, sendo 65 com aids. Destes, 48% apresentavam acometimento cutâneo e 20% de orofaringe³.

As lesões orais são frequentes na histoplasmose e ocorrem, principalmente, na orofaringe, língua, lábios e na mucosa jugal. Um estudo demonstrou uma incidência de 19% nas formas agudas, 31% nas formas subagudas e 66% nas formas disseminadas crônicas. As lesões orais são usualmente múltiplas, profundas, infiltradas, com bordos elevados e recobertas por pseudomembranas³⁵. (Figura 5).

Figura 5. Paciente com histoplasmose disseminada e aids, com lesão erosada na língua.



A histoplasmose disseminada associada à aids foi primeiramente observada em 1981 e, em 1987, foi incluída como doença definidora da síndrome pelo CDC (*United States Centers for Disease Control and Prevention*)⁶. Em uma série de 18 pacientes de Uberlândia/MG com histoplasmose, 22,2% tiveram esta micose como definidora de aids⁷. Em um estudo comparativo com 21 pacientes HIV-positivos, 48% definiram-se como portadores de aids através do diagnóstico de histoplasmose oral³⁶.

IV) HISTOPLASMOSE CRÔNICA DISSEMINADA

Distingue-se da forma aguda pela progressão mais lenta, em anos. Pode ocorrer até meses ou anos após o paciente ter deixado uma área endêmica. A apresentação clínica mais comum é ulceração oral ou faríngea e insuficiência adrenal (Doença de Addison) por infiltração adrenal. As úlceras orais são grandes, irregulares e podem afetar a língua⁸. A maioria dos pacientes refere, também, febre prolongada, sintomas respiratórios e apresentam hepatoesplenomegalia e linfadenopatias. Nesse sentido, deve-se sempre pesquisar histoplasmose disseminada crônica em pacientes com febre de origem obscura e provenientes de áreas endêmicas⁵.

V) HISTOPLASMOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA

Esta forma clínica é rara e ocorre por inoculação do fungo na pele em acidentes de laboratório ou em pacientes imunossuprimidos. Caracteriza-se por um nódulo ou ulceração indurada, frequentemente com adenomegalia local^{24,37}. Apenas um caso foi relatado em um paciente com aids, até o momento²⁴.

Além destas formas clínicas, podemos citar complicações e algumas particularidades da histoplasmose:

- *Granuloma mediastinal*: ocorre em menos de 10% dos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda, sendo que o aumento dos linfonodos pode levar a obstrução de vias aéreas, da veia cava e pulmonar e até do esôfago. Estas síndrome podem constituir quadros clínicos graves e as massas podem persistir por anos⁵. Recentemente foram relatados os dois primeiros casos brasileiros de granuloma mediastinal, em pacientes nordestinos³⁸.
- *Mediastinite fibrosante*: representa uma resposta fibrótica a um episódio primário de histoplasmose. Também leva à obstrução da veia cava superior, vias aéreas, artérias e veias pulmonares e esôfago. Tem pouca resposta ao tratamento antifúngico pois acredita-se que seja uma resposta individual, com fibrose excessiva.
- *Broncolitíase*: linfonodos mediastinais e granulomas pulmonares podem, eventualmente, calcificar. Estas estruturas causam ulcerações nos brônquios, obstruções e hemoptise⁵.
- *Pericardite*: ocorre em cerca de 10% dos doentes com histoplasmose aguda pulmonar sintomáticos e é reflexo de reação imune e inflamatória adjacente à mediastinite. Comprometimento hemodinâmico ocorre em 40% dos casos^{5,39}.
- *Síndromes reumatológicas*: artrites e artralguas, poliarticulares e simétricas são as manifestações predominantes e ocorrem em 5% a 10% dos pacientes com histoplasmose aguda pulmonar⁵.
- *Histoplasmose de sistema nervoso central*: pode ser resultante de doença disseminada ou um foco isolado de infecção. Ocorre em aproximadamente 5%

a 10% dos casos de histoplasmose disseminada. A manifestação mais comum é meningite subaguda ou crônica. O diagnóstico é difícil na ausência de doença disseminada, devido à dificuldade de se isolar o fungo no líquido cerebrospinal^{5,39}.

- *Envolvimento adrenal*: ocorre na metade dos diagnósticos de doença disseminada e pode se manifestar após anos do episódio inicial, como forma de histoplasmose recidivante. O envolvimento do sistema nervoso central é comum em pacientes com acometimento adrenal⁵.

- *Endocardite*: observada em cerca de 4% dos doentes com histoplasmose disseminada e mais de 80% têm episódios de embolia^{5,40}.

- *Histoplasmose ocular*: coroidite envolvendo a mácula e causando amaurose tem sido atribuída ao *Histoplasma*, mas sem evidências científicas convincentes⁵. Há relato também de histoplasmose conjuntival³⁹.

- *Manifestações incomuns de histoplasmose disseminada*: outros sítios de disseminação incluem rins, ossos⁴¹ e articulações⁴². Sítios raros de envolvimento incluem: seios da face, epiglote, nervo óptico, ouvidos, esôfago, peritônio, omento, vesícula biliar, vias biliares⁴³, próstata, mamas, epidídimo, bexiga³⁹, pênis, vagina, testículos, ovários, pleura, aorta e timo⁵.

Atualmente, há relatos do desencadeamento das lesões cutâneas de histoplasmose, levando ao seu diagnóstico, pelo início da terapia antirretroviral de alta potência^{6,39}. Thompson e colaboradores³⁹ sugeriram que este fenômeno poderia fazer parte da síndrome de reconstituição imune, onde a introdução dos antirretrovirais de alta potência piora paradoxalmente a resposta clínica a algumas infecções, enquanto o *status* imunológico melhora⁴⁴.

7.6. Diagnóstico

Vários testes laboratoriais são usados no diagnóstico de histoplasmose. Estes incluem a identificação das células leveduriformes intracelulares no escarro, sangue periférico, medula óssea ou em biópsia de pele ou de outros tecidos infectados, a cultura do fungo e a detecção de antígenos e anticorpos no soro, líquido cerebro-raquidiano e urina. A sensibilidade de cada método varia com o tipo clínico de histoplasmose (Tabela 1) ⁵.

Tabela 1. Sensibilidade dos testes laboratoriais para histoplasmose (% verdadeiros-positivos).

Teste	Histoplasmose disseminada	Histoplasmose pulmonar crônica	Histoplasmose autolimitada ^a
Antígeno (urina)	92	21	39
Cultura	85	85	15
Histopatologia	43	17	9
Sorologia	71	100	98

^a Histoplasmose autolimitada inclui histoplasmose pulmonar aguda, síndromes reumatológicas e pericardite.

Dados de Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 1-19.

- Exame micológico direto e Cultura:

A cultura do fungo é considerada o método “*gold standard*” no diagnóstico de histoplasmose⁶. O fungo pode ser cultivado de vários tecidos. É mais frequentemente isolado da medula óssea (70% a 90% dos casos) e de secreções respiratórias (50% a 90%)⁴⁵. A sensibilidade da cultura varia em torno de 80% a 85%. Os falsos-negativos e o lento crescimento do fungo (2 a 6 semanas) são fatores limitantes deste método diagnóstico^{45,46}. No exame micológico direto o

Histoplasma deve ser diferenciado do *Penicillium marneffe*, que tem tamanho similar mas é septado. A identificação deve ser confirmada por cultura. Na macroscopia, em meio ágar-Sabouraud e à temperatura ambiente (24°C), a colônia tem aspecto algodinoso, granular, inicialmente branca e, com o tempo, vai tornando-se amarronada (Figura 6). Na microscopia identifica-se os macroconídios ovais, tuberculados e os microconídios, menores (Figura 7). À 37°C, vê-se o fungo na fase leveduriforme, com tamanho em torno de 7 μm ^{8,47} (Figura 8).

Figura 6. Cultura de *Histoplasma capsulatum* em meio ágar-Sabouraud, à temperatura ambiente.

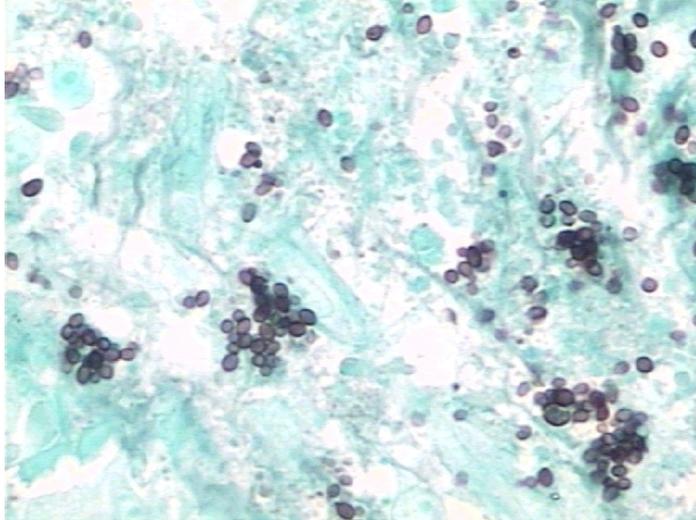


Figura 7. Macroconídios ovais, tuberculados no microcultivo de *Histoplasma capsulatum*.

(Foto extraída do site: <http://www.doctorfungus.org/thefungi/index.htm>)⁴⁸



Figura 8. *Histoplasma capsulatum* na pele em coloração prata-metenamina, aumento de 400X.



A hemocultura parece ter positividade variável, sendo que o método de processamento ideal do sangue é através de lise-centrifugação⁵. Um estudo em 26 pacientes pediátricos com histoplomose disseminada mostrou o isolamento do *Histoplasma sp* no sangue em menos de um terço dos casos²⁵. Em outro estudo, de 104 pacientes do Panamá, 67,3% dos doentes tiveram hemoculturas positivas para *Histoplasma capsulatum*⁴⁹.

- Anatomopatológico:

O fungo é pouco reconhecido na coloração hematoxilina-eosina, mas fica bem evidente quando se usa colorações mais específicas para fungos como PAS (*Periodic Acid-Schiff*) e prata (Gomori metenamina ou Grocott). O *H. capsulatum* é um parasita intracelular, comumente observado no interior de macrófagos. Vê-se formas ovais, múltiplas e minúsculas, que correspondem à fase leveduriforme do fungo. A forma filamentosa é raramente encontrada nos tecidos^{1,8,28}. O organismo

pode ser encontrado no sangue periférico, através da coloração de Giemsa, em mais de 40% dos casos de histoplasmose aguda disseminada¹.

Os achados histológicos clássicos incluem granulomas necrotizantes com células epitelióides, células gigantes, linfócitos e plasmócitos na infecção aguda e leveduras intracelulares em macrófagos, sem inflamação evidente, na doença disseminada. Em pacientes com aids encontramos histiócitos abundantemente parasitados na derme e um predomínio de organismos livres, extracelulares, infiltrado perivascular e cariorrexe⁶.

Nos pulmões, deve ser diferenciado do *Pneumocystis carinii*, sendo que este último é maior e, usualmente, extracelular.

A *Leishmania sp.* e o *Toxoplasma gondii* podem ser confundidos morfológicamente com o *H. capsulatum*, mas não nas colorações pela prata¹. Além disso a *Leishmania* cora-se em vermelho pela coloração de Giemsa, o que não ocorre com o *H. capsulatum*.

As microformas de *Blastomyces dermatitidis* podem lembrar o *Histoplasma*, mas são multinucleadas e apresentam brotamentos de base larga, enquanto o *Histoplasma* é uninucleado e de brotamentos mais estreitos.

O *Cryptococcus neoformans* pode confundir-se com o *H. capsulatum* principalmente em reações granulomatosas, mas apresenta-se em tonalidade preta ou marrom-escura na coloração de Fontana-Masson, enquanto o *Histoplasma* não se cora.

A diferenciação entre *Sporothrix schenckii* e *H. capsulatum* pode ser difícil na ausência de corpos asteróides, de fenômeno de Splendore-Hoeppli e quando há

formas intracelulares. Porém, as colônias de *S. schenckii* crescem facilmente a 25°C, em cerca de 5 dias e são caracteristicamente escuras^{8,28}.

Inflamação granulomatosa necrotizante ou não, acúmulo de histiócitos parasitados difusos na derme ou intravascular, vasculite, inclusive leucocitoclásica, cariorrexe e fungos intersticiais e extracelulares foram achados anatomopatológicos de uma série de casos de histoplasmose cutânea. Desintegração de histiócitos com fragmentação nuclear, lisossomos rotos e liberação de organismos intactos foram identificados ultraestruturalmente²⁸. Um trabalho brasileiro, pela avaliação de 25 pacientes com histoplasmose disseminada, sugere quatro padrões de alterações histopatológicas: macrófagos difusos, granulomatosa, vasculite com leucocitoclasia e reação inflamatória escassa. Na imuno-histoquímica, marcadores celulares para macrófagos, linfócitos T e B e *H. capsulatum* revelaram CD68, UCHL-1 e L26⁵⁰.

- Teste cutâneo intradérmico com histoplasmina:

Tem utilidade epidemiológica, mas não diagnóstica. Determina quem foi exposto ao *H. capsulatum*. O reagente é extraído de um sobrenadante da colônia na fase filamentosa, padronizado pela Organização Mundial de Saúde. Há relatos de positividade em torno de 90% em áreas endêmicas. Em indivíduos com histoplasmose aguda disseminada pode ser negativo¹. Um estudo em duas regiões do Rio Grande do Sul mostrou uma positividade de 89% (município de Cachoeira do Sul) e 48% em Santo Ângelo⁵¹.

- Detecção de antígenos na urina e soro:

É um dos maiores avanços no diagnóstico de histoplasmose. Foi primeiramente descrito através de radioimunoensaio e, mais recentemente, por ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*). Este teste é o padrão ouro para diagnóstico e para monitorização de recidivas, principalmente em pacientes imunossuprimidos¹. O antígeno é identificado na urina em mais de 90% dos pacientes com doença disseminada e em 75% dos com doença pulmonar aguda, difusa⁵. Porém, em pacientes infectados por *B. dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* ou *Penicillium marneffeii*, há altos índices de reação cruzada^{1,5}.

- *Sorologia:*

Os testes sorológicos padrões para anticorpos contra o *Histoplasma capsulatum* são fixação de complemento (FC), usando antígenos tanto para a fase leveduriforme quanto para a filamentosa, e imunodifusão (ID). São positivos em cerca de 90% dos pacientes com doença pulmonar e em 80% dos com histoplasmose disseminada. Algumas limitações devem ser reconhecidas como a diminuição da sensibilidade em imunossuprimidos, a necessidade de 2 a 3 semanas de doença para a produção dos anticorpos e a impossibilidade de diferenciar infecção passada de doença atual, além de reação cruzada com outras micoses. A FC é mais sensível, mas menos específica, do que a ID⁵.

Na FC, títulos maiores de 1:8 são considerados positivos e um título de 1:32 é fortemente sugestivo de infecção ativa. Títulos entre estes dois valores são pouco sugestivos de doença ativa, devendo ser avaliados no contexto do caso clínico. Baixos títulos são detectados em aproximadamente 10% de indivíduos saudáveis residentes em áreas endêmicas. Uma pequena porcentagem de

peessoas com histoplasmose pulmonar aguda desenvolvem anticorpos dentro das três primeiras semanas de doença, mas a partir da sexta semana, 75% dos pacientes têm títulos positivos. A taxa de falsos-positivos é em torno de 15% e é comumente observada nos indivíduos com paracoccidioidomicose e blastomicose^{1,8}.

A ID envolve a detecção de bandas H e M durante a doença. Estas duas precipitinas são antígenos liberados pelo fungo tanto na fase filamentosa quanto na fase leveduriforme. O antígeno H é infreqüentemente detectado (<10%), mas, quando presente, significa infecção ativa. O antígeno M é detectado em mais de 80% dos indivíduos após exposição ao fungo, mas não discrimina infecção remota de infecção corrente¹.

Apesar dos resultados serem mais rápidos do que a cultura, falsos-positivos também podem ocorrer pois os anticorpos específicos contra o *Histoplasma* permanecem altos por meses a anos após a infecção aguda. A maior limitação dos teste sorológicos, porém, é o fato de que mesmo na infecção ativa, eles são freqüentemente negativos em pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles com aids⁴⁵.

- PCR (Polymerase Chain Reaction):

A introdução do PCR na identificação laboratorial da histoplasmose aumentou muito a especificidade do diagnóstico através de pequenas amostras de tecidos ou fluidos¹. Vários trabalhos têm demonstrado a possibilidade da identificação do material genômico do *Histoplasma capsulatum* através de material extraído de cultura⁵², da amplificação de genes de antígenos M⁵³ e H⁴⁵, de

amostras clínicas de sangue, escarro e pele, de blocos de parafina^{54,55}, de amostras de solo, fezes de pássaros e morcegos¹⁸ etc.

7.7. Tratamento

A terapia de escolha para histoplasmose depende da gravidade da doença. Alguns fatores que caracterizam uma doença mais grave já estão bem estabelecidos: dispnéia, contagem de plaquetas menor do que 100.000/mm³, LDH (desidrogenase láctica) aumentada (2x o limite da normalidade), hipotensão, alteração do estado geral, desnutrição com hipoalbuminemia, falência respiratória e insuficiência renal⁵⁶⁻⁵⁸.

A mortalidade na histoplasmose disseminada sem tratamento é de 80% e a anfotericina B pode reduzir esta taxa para menos de 25%⁵.

Para pacientes com doença disseminada leve a moderada ou formas localizadas, itraconazol por via oral (200 a 400 mg/dia) é altamente efetivo. Anfotericina B intravenosa (1 mg/Kg/dia até dose cumulativa de 1000 a 1500 mg) é usada nos casos de doença mais grave⁵⁶. Um estudo randomizado, multicêntrico e controlado mostrou que o uso de anfotericina B lipossomal é muito menos tóxica e relacionada com maior sobrevida do que a anfotericina B convencional⁵⁹. Fluconazol, por via oral, também é uma opção, mas é menos efetivo do que o itraconazol⁶⁰ e há relatos de indução de resistência⁶¹.

Recidivas ocorrem em 10% a 20% dos casos de doença disseminada e em até 80% dos co-infectados com o HIV⁵. Até recentemente usava-se itraconazol continuamente como terapia de manutenção para profilaxia secundária da histoplasmose nos pacientes com aids. Negróni et al. em um estudo

observacional, prospectivo mostrou a segurança da interrupção do itraconazol nos pacientes que respondem adequadamente ao tratamento antirretroviral, com contagem de linfócitos CD4-positivos maiores do que 150 células/mm³¹¹. A terapia de manutenção deve ser reinstituída se a contagem de células CD4-positivas diminuir além de 100 células/mm³⁶².

8. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Caracterizar as manifestações mucocutâneas da histoplasmose em pacientes HIV-positivos atendidos pelo Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Objetivos Específicos

- a)** Descrever os diferentes tipos de lesões mucocutâneas da histoplasmose e sua distribuição.
- b)** Correlacionar o número e os tipos de lesões cutâneas com a contagem de linfócitos CD4⁺.
- c)** Descrever os principais aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos dos pacientes HIV-positivos com diagnóstico de histoplasmose mucocutânea.

9. REFERÊNCIAS

1. Deepe GS. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell's, Douglas, and Buschett's Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2718-32.
2. Unis G, Roesch EW, Severo, LC. Histoplasmose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul. J Bras Pneumol 2005; 31 (1): 52-9.
3. 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(4): 183-7
4. Fava SDC, Fava Netto C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo 1998; 40(3): 155 – 64.
5. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 1-19.
6. Rosenberg JD, Scheinfeld NS. Cutaneous histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Cutis 2003; 72: 439-45.
7. Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MTA, Nishioka SA, Rocha A. Histoplasmose em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. Rev Soc Bras Med Trop 1997; 30(2): 119-24.
8. Hay RJ. Deep fungal infection. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. London: McGraw-Hill; 1999. p. 2977-9.

9. Eidbo J, Sanchez RL, Tschen JA, Ellner KM. Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 110-15.
10. Karimi, K, Wheat JL, Connoly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, Alves K, Lacaz CS, Keath E. Differences in Histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis* 2002; 186(11): 1655-60.
11. Negroni R, Helou SH, Daneri GL, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH. Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada al sida. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 75-8.
12. Couppié P, Clyti E, Nacher M, Aznar C, Sainte-Marie D et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. *Int J Dermatol* 2002; 41: 571-6.
13. Yungmann MP, Ford MF. Histoplasmosis presenting as erythroderma in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 2003; 42: 636-9.
14. Laochumroonvorapong P, DiCostanzo DP, Wu H, Srinivasan K et al. Disseminated histoplasmosis presenting as pyoderma gangrenosum-like lesions in a patient with immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 2001; 40: 518-21.
15. Collins RD. Dr. Willian DeMonbreun: description of his contributions to our understanding of histoplasmosis and analysis of the significance of his work. *Human Pathol* 2005; 36: 453-64.

16. Fisher F, Cook NB. Fundamentals of diagnostic Mycology. Pennsylvania: W. B. Saunders Company; 1998. p. 247-50.
17. Cano M, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect* 2001; 16: 109-18.
18. Taylor ML, Chávez-Tapia CB, Reyes-Montes MR. Molecular typing of *Histoplasma capsulatum* isolated from infected bats, captured in Mexico. *Fungal Genet Biol* 2000; 30(3): 207-12.
19. Boletim Epidemiológico – AIDS e DST. Ministério da Saúde do Brasil. Ano I, n° 1. Janeiro a junho de 2004. Brasília, Brasil: março, 2005.
20. Secretária 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.
21. Kasuga T, Taylor JW, White TJ. Phylogenetic relationship of varieties and geographical groups of the human pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum* Darling. *J Clin Microbiol* 1999; 37(3): 653-63.
22. Medeiros Muniz M, Pizzini CV, Peralta JM, Reiss E, Zancope-Oliveira RM. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains isolated from a soil, animals, and clinical specimens in Rio de Janeiro State, Brazil, by PCR-based random amplified polymorphic DNA assay. *J Clin Microbiol*. 2001; 39(12): 4487-94.
23. Deepe GS. Immune response to early and late *Histoplasma capsulatum* infections. *Curr Op Microbiol* 2000; 3: 359-62.
24. Krunic AL, Calonje E, Jeftovic D et al. Primary localized cutaneous histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 1995; 34: 558-61.

25. Adderson EE. Histoplasmosis in Pediatric oncology Center. *J Pediatr* 2004; 144: 100-6.
26. Vail GM, Young RS, Wheat LJ, Filo RS, Cornetta K, Goldman M. Incidence of histoplasmosis following allogeneic bone marrow transplant or solid organ transplant in a hyperendemic area. *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 148-51.
27. Crum N, Hardaway C, Graham B. Development of an idlike reaction during treatment for acute pulmonary histoplasmosis: a new cutaneous manifestations in histoplasmosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: S5-6.
28. Ramdial PK, Mosam A, Diova NC, Satar NB et al. Disseminated histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 215-25.
29. Bonifaz A, Cansela R, Novales J, Oc GM et al. Cutaneous histoplasmosis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Int J Dermatol* 2000; 39, 35-8.
30. Bellman B, Berman B, Sasken H, Kirsner R. Cutaneous disseminated histoplasmosis in AIDS patients in South Florida. *Int J Dermatol* 1997; 36(8): 599-603.
31. Cirillo-Hyland VA, Gross P. Disseminated histoplasmosis in a patient with Acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 1995; 55: 161-4.
32. Orozco-Topete RL, Reyes E. Histoplasmosis cutánea en nueve pacientes com SIDA. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 525-8.
33. Sawalba AH, Lutz BD, Chaudhary NA, Kern W, Harley JB, Greenfield RA. Panniculitis: a presenting manifestation of disseminated histoplasmosis in a patient with rheumatoid arthritis *J Clin Rheumatol* 2003; 9(4): 259-62.

34. Rodriguez G, Ordonez N, Motta A. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* within cutaneous nerves in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS. *Br J Dermatol* 2001; 144: 205-7.
35. Ferreira OG, Cardoso SV, Borges AS, Ferreira MS, Loyola AD. Oral histoplasmosis in Brazil. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 654-9.
36. Hernández SL, López de Banc SA, Sambuelli RH, Roland H, Cornelli, C et al. Oral histoplasmosis associated with HIV infection: a comparative study. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 445-50.
37. Romano C, Castelli A, Laurini L, Massai L. Case report. Primary cutaneous histoplasmosis in an immunosuppressed patient. *Mycoses* 2000; 43: 151-4.
38. Severo LC, Lemos ACM, Lacerda HR. Mediastinal histoplasmosis: report of the first two brazilian cases of mediastinal granuloma. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2005; 47(2): 103-5.
39. Thompson GR, La Valle CE, Everett ED. Unusual manifestations of histoplasmosis. *Diagn Microbiol Inf Dis* 2004; 50: 33-41.
40. Scapellato PG, Desse J, Negroni R. Acute disseminated histoplasmosis and endocarditis. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1998; 40(1): 19-22.
41. Quraishi NA, Davidson RN, Steele N, Grand F. Histoplasmosis as the cause of a pathological fracture. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-B: 732-3.
42. Smith GD, Shatford AD. Histoplasmosis infection presenting as an isolated subcutaneous periarticular upper limb swelling in the immunosuppressed patient. *J Hand Surg* 2005; 30B(2): 229-32.

43. Kirkham SE, Heuschkel RB, Murch SH, Thomson MA. Disseminated histoplasmosis associated with sclerosing cholangitis. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2004; 39(1): S259.
44. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TH. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 98: 160-7.
45. Bracca A, Tosello ME, Girardini JE, Amigot SL, Gomez C, Serra E. Molecular detection of *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* in human clinical samples. *J Clin Microbiol* 2003; 41(4): 1753-5.
46. Saidinejad M, Burns MM, Harper MB. Disseminated histoplasmosis in a non endemic area. *Pediatr Infect Dis* 2004; 23(8): 781-2.
47. Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2^a ed. Reus, Spain: Centraalbureau voor Schimmelcultures; 2000. p. 708-11.
48. <http://www.doctorfungus.org/thefungi/index.htm> (última consulta em 20/9/2005)
49. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Inf Dis* 2005; 40: 1199-202.
50. D'Avila SC, Chapadeiro E. Histopathological and immunohistochemical characteristics of cutaneous and oral mucosa lesions in disseminated histoplasmosis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31(6): 539-47.
51. Zembrzuski MM, Bassanesi MC, Wagner LC, Severo LC. An intradermal test with histoplasmin and paracoccidioidin in 2 regions of Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29(1): 1-3.

52. Martagon-Villamil J, Shresth N, Sholtis M, Isada CM, Hall GS, Bryne T et al. Identification of *Histoplasma capsulatum* from culture extracts by real-time PCR. J Clin Microbiol 2003; 41(3): 1295-8.
53. Guedes HL, Guimarães AJ, Muniz MM, Pizzini CV, Hamilton AJ et al. PCR assay for identification of *Histoplasma capsulatum* based on the nucleotide sequence of the M antigen. J Clin Microbiol 2003; 41(2): 535-9.
54. Rivasi F, Casali B, Nanetti A, Collina G, Mazzoni A. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* occurring in an HIV-positive Ghanaian immigrant to Italy. Identification of H. capsulatum DNA by PCR from paraffin sample. APMIS. 2001; 109(11): 721-5.
55. Bialek R, Feucht A, Aepinus C, Just-Nubling G, Robertson VJ, Knobloch J, Hohle R. Evaluation of two nested PCR assays for detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human tissue. J Clin Microbiol 2002; 40(5) :1644-7.
56. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. Clin Inf Dis 2000; 30: 877-81.
57. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ et al. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in Human Immunodeficiency Virus-infected persons. Clin Inf Dis 2001; 32: 1215-20.
58. Couppié P, Sobeski M, Aznar C, Bichat S, Clyti E et al. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: a study of prognostic factors. Clin Inf Dis 2004; 38: 134-8.
59. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional

amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137(2): 105-9.

60. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, Le Monte A, Brizendine E, Hafner R. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(1): 248-50.

61. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Brizendine E, Hafner R. Emergence of resistance to fluconazole as a cause of failure during treatment of histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency disease syndrome. *Clin Infect Dis* 2001; 33(11): 1910-3.

62. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Inf Dis* 2004; 38: 1485-9.

10. ARTIGO EM INGLÊS

MUCOCUTANEOUS MANIFESTATIONS OF DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS: EVALUATION OF 36 HIV-INFECTED PATIENTS

Vanessa Santos Cunha, Márcia Salete Zampese, Valério Rodrigues
Aquino, Tania Ferreira Cestari e Luciano Zubarán Goldani

Section of Infectious Diseases and Dermatology, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Running title: Mucocutaneous Histoplasmosis and AIDS

Keywords: Histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, AIDS, HIV,
Cutaneous, Skin

Address correspondence to:

Vanessa Santos Cunha, MD
Serviço de Dermatologia – Zona 13
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003
Porto Alegre - RS – Brazil
Phone/Fax: 55-51-21018571
E-mail: vscunha@brturbo.com.br

Abstract

Mucocutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients have a wide spectrum of clinical manifestations making the diagnosis very difficult. The authors conducted a retrospective and prospective study in 36 HIV-infected patients with mucocutaneous histoplasmosis in a tertiary-care hospital in Brazil. Eleven patients (30%) were taking antiretrovirals when diagnosed and their CD4+ cell counts ranged from 2 to 103 cells/mm³. The average number of lesions was 3 per patient, and each patient presented 1 to 7 different morphological types of lesions. Erythematous papules and plaques with crusts, and oral mucosa erosions or ulcers were the most frequent dermatological alterations found in 64% and 58% of the patients respectively. A diffuse pattern of distribution of the skin lesions was found in 58% of the cases. There was a significant association between the CD4+ cell counts and the morphological variability of lesions per patient. Polymorphism of lesions was associated with higher counts of CD4+ cells. Limitations include the retrospective part of the study, where the data was not collected for an unique examiner. Physicians caring for HIV-infected patients should be aware of the wide spectrum of dermatological lesions observed in disseminated histoplasmosis, besides the importance to detect and isolate the fungus in mucocutaneous tissues.

Introduction

Histoplasmosis is a systemic fungal infection caused by the dimorphic fungus, *Histoplasma capsulatum*. Histoplasmosis, although worldwide in distribution, is more prevalent in certain parts of North and Central America¹. The mycosis is also common in Latin America, posing a significant problem to patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)². The disease may present as self-limited pneumonia, or as a hematogenous widespread fungal infection with a potentially fatal outcome in elderly individuals and people with compromised T-cell mediated immunity³. Skin lesions in patients with AIDS, uncommon in US cases (<10%), occur in 38%–85% of cases reported from Latin America⁴⁻⁶. Skin lesions include papule nodular with crusts, followed by pustules and nodules. It also can present as mucosal ulcers and erosions, molluscum contagiosum-like lesions, acne form eruptions, erythematous papules, and keratotic plaques⁷. However, most of the studies describing mucocutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients were restricted to case reports and studies with small series of patients.

The authors report the mucocutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in 36 HIV-infected patients. Clinical distribution and morphology of the individual skin lesions as well as the baseline characteristics of the patients including demographic, clinical and mycologic findings, antifungal therapy and highly active antiretroviral therapy (HAART) were analyzed in this study.

Methods

The study which included 36 patients HIV-infected patients with mucocutaneous histoplasmosis was conducted at a tertiary-care hospital in Brazil. Of these, twelve HIV-infected patients were prospectively studied from January 2004 to April 2005, and twenty-four patients were retrospectively studied from January 2000 to December 2003.

The detected case records were reviewed regarding the epidemiological data, diagnostic method, presence and cause of the immunosuppression, antiretroviral use, CD4+ cell counts, antifungal therapy, and multisystemic infection. Distribution and morphology of the dermatological lesions was evaluated for each patient included in the study.

Informed consent was obtained from the prospective patients and was approved by the Institutional Review Board at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

For comparison between the variables that proved asymmetric, Mann-Whitney U test was used, and for variables with symmetrical distribution, the Student's t-test was used. Categorical variables were compared by chi-square test or Fisher's exact test was used. Comparison values with $p < 0.05$ were considered statistically significant. Spearman test was used for association among categorical variable. The SPSS version 12.0 statistical software was used for analysis.

Results

The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1. Mucocutaneous histoplasmosis was diagnosed by histopathology in 33 (91%)

patients, or/and culture in 23 (64%) of 36 patients. All patients had CD4⁺ cell count lower than 103 cells/mm³. Eleven patients (31%) were receiving HAART when diagnosed with histoplasmosis. Most of the patients had systemic symptoms including fever, malaise, weight loss, and anorexia, and evidence of disseminated histoplasmosis with involvement of lungs, gastrointestinal tract, liver, spleen, bone marrow, and lymph nodes.

Twenty-one (58.3%) of 36 patients presented diffuse cutaneous involvement. In the remaining patients without diffuse cutaneous involvement, the face was the most predominant site of involvement (31%). Isolated lesions in the superior and lower extremities were observed in 3 patients (8%), and trunk in 2 patients. Lesions in mucosa were observed in 21 of 36 patients (58%). Oral mucosa was the most frequent site.

The average number of lesions was 3 per patient, and the number of different types of cutaneous lesions in a single patient ranged from 1 to 7 lesions (Table 2). Erythematous papules and plaques with crusts, and mucosal erosion/ulcers were the most frequent dermatological alterations found in 64% and 58% of the patients respectively (Figure 1). Thirty patients were treated with amphotericin B, and one patient with oral itraconazole with successful clinical response. Three patients were treated with oral itraconazole, and switched to amphotericin B because of poor clinical response. Two patients were transferred to another hospital before starting antifungal therapy. Only 30% of the patients were using HAART.

There was a significant association between CD4+ cell count with the polymorphism of the skin lesions (Figure 2). Patients with higher CD4 cell counts presented a more polymorphic pattern of mucocutaneous lesions.

Discussion

Mucocutaneous involvement is a common manifestation of disseminated histoplasmosis in patients with advanced HIV disease with CD4⁺ cell lower than 50 /mm³⁷⁻⁹. As previous shown in these studies, the average CD4⁺ cell count of our patients was lower than 50 cells/mm³. In addition the skin lesions were more common than in the mucosa in our patients. It has been postulated that HIV infection favors more skin than mucosa involvement by *H. capsulatum*. In fact, Cohen *et al.* has shown that skin lesions were three times as common as oral mucosa in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis¹⁰.

A wide spectrum of skin lesions with extensive involvement was observed in our patients. Most of our patients presented disseminated papules, plaques and nodules with and without crusts, more intense in the face, with oral mucosa ulcerated lesions^{11,12}. These skin and mucosa lesions are similar to those described in patients with histoplasmosis in North America and South America^{6,7,13,14}. Moreover, we were able to observe a significant association between the degree of immunity of the patients measured by CD4⁺ cell count and polymorphism of the skin lesions (Figure 2). Even though, the patients were highly immunosuppressed, those patients with CD4⁺ cell count higher than 50 cells/mm³ were more likely to have more accentuated polymorphism of their skin lesions.

Papules with crusts and pustules were significantly more frequent when only one examiner evaluated the patient. As in the retrospective study, the data were obtained through the records; these differences are divergent of the expected evaluation. Therefore, the evaluation of different kinds of dermatological lesions is better considered when assessed prospectively.

As shown in Table 3, different studies have shown that *Histoplasma capsulatum* strains from South America have an increased dermatotropism when compared to those from North America, most likely related to genetic differences among the strains^{6-9,12,15-20}. Recent work by Karimi *et al.*⁶ suggests unique pathogenic characteristics among the common North America and South America species of *H. capsulatum*.

An important finding was the detection of the lesions, leading to the diagnosis of mucocutaneous histoplasmosis, in the beginning of the high potency antiretroviral therapy. This phenomena has been previously described in patients diagnosed with cutaneous histoplasmosis^{21,22}. Thompson and collaborators²² have suggested that this phenomenon could be part of the *immune reconstitution syndrome*, where the introduction of the high potency antiretroviral worsen paradoxically the clinical responses to some infections, while the immunological status improves²³. Of interest, approximately 50% of our patients were diagnosed with histoplasmosis in the summer, which could suggest a primary infection due to the ideal conditions for inhalation of the fungus from the dry soil peculiar of this season in southern Brazil.

In conclusion, dermatological lesions in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis are not diagnostic because of its morphological spectrum is shared by a large number of infectious and non-infectious diseases, which are common in patients with AIDS¹¹. Eruptions by drugs, eosinophilic folliculitis, HIV prurigo, scabies, psoriasis and other bacterial, viral or fungal diseases cannot be distinguished of the disseminated histoplasmosis²⁴. Therefore, the identification and isolation of the fungus in the tissues are essential. However, papules or plaques with crusts, and mucous erosions or ulcers in HIV-infected patients, along with general symptoms such as fever, malaise, anorexia, weight loss and fatigue, and CD4⁺ cell counts lower than 50 cells/mm³, are highly suspicious for histoplasmosis.

Acknowledgements

We thank the instructors and residents of the Dermatology and Infectious Diseases Units at Hospital de Clínicas de Porto Alegre for their kind referral of subjects. We also are grateful to Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and to Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), for the financial support.

References

1. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 1-19.

2. Murillo J, Castro KG. HIV infection and AIDS in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8:1–11.
3. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, 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.
4. Machado AA, Coelho IC, Roselino AMF, et al. Histoplasmosis in individuals with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): report of six cases with cutaneous-mucosal involvement. *Mycopathologia* 1991; 115:13–8.
5. Corti ME, Cendoya CA, Soto I, et al. Disseminated histoplasmosis and AIDS: clinical aspects and diagnostic methods for early detection. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14:149–54.
6. Karimi, K, Wheat JL, Connolly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, Alves K, Lacaz CS, Keath E. Differences in Histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis* 2002; 186(11): 1655-60.
7. Couppié P, Clyti E, Nacher M, Aznar C, Sainte-Marie D et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. *Int J Dermatol* 2002; 41: 571-6.
8. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ et al. Multicenter case-control study of risk factors for

- histoplasmosis in Human Immunodeficiency Virus-infected persons. *Clin Inf Dis* 2001; 32: 1215-20.
9. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Inf Dis* 2000; 30: 877-81.
 10. Cohen PR, Grossman ME, Silvers DN. Disseminated histoplasmosis and human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1991; 30: 614-22.
 11. Ramdial PK, Mosam A, Diova NC, Satar NB et al. Disseminated histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 215-25.
 12. Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MTA, Nishioka SA, Rocha A. Histoplasmosis em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30(2): 119-24.
 13. Eidbo J, Sanchez RL, Tschen JA, Ellner KM. Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:110-6.
 14. Barton EN, Roberts L, Ince WE, et al. Cutaneous histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: a report of three cases from Trinidad. *Trop Geogr Med* 1988; 40:153-7.
 15. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with

conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137(2): 105-9.

16. Couppié P, Sobeski M, Aznar C, Bichat S, Clyti E et al. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Inf Dis* 2004; 38: 134-8.
17. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Inf Dis* 2005; 40: 1199-202.
18. Negroni R, Helou SH, Daneri GL, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH. Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada al sida. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 75-8.
19. 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(4): 183-7.
20. Unis G, Oliveira FM, Severo LC. Histoplasmosis disseminada no Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(6): 463-8.
21. Rosenberg JD, Scheinfeld NS. Cutaneous histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 2003; 72: 439-45.
22. Thompson GR, La Valle CE, Everett ED. Unusual manifestations of histoplasmosis. *Diagn Microbiol Inf Dis* 2004; 50: 33-41.

23. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TH. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 98: 160-7.
24. Trent JT, Kirsner RS. Cutaneous manifestations of HIV: a primer. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17: 116-29.

Table 1. Baseline characteristic of 36 HIV-infected patients with cutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

	<i>Retrospective study (2000-2003) n=24</i>	<i>Prospective study (2004-2005) n=12</i>	<i>Total n=36</i>	<i>p</i>
Male	19 (79.2%)	7 (58.3%)	26 (72.2%)	0.25
Mean age, years	33.5	34.6	33.8	0.73
Summer diagnosis	10 (41.3%)	6 (66.7%)*	16 (48.5%)**	0.26
Antiretroviral use	9 (37.5%)	2 (16.7%)	11 (30.6%)	0.27
Mean CD4 cell count, cell/mm³	23.2	38.7	29.6	0.02

Note: *Patients of 2004 considered only, n=9

**2000-2004 sample considered, n=33

Table 2. Pattern of *Histoplasma* mucocutaneous lesions in 36 HIV-infected patients, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

Type of Lesion	Retrospective Analysis (2000-2003) n=24	Prospective Analysis (2004-2005) n=12	Total n=36	p
Crusted papule	12 (50,0%)	11 (91,7%)	23 (63,9%)	0,025
Papule	11 (45,8%)	7 (58,7%)	18 (50,0%)	0,725
Crusted plaque	4 (16,7%)	2 (16,7%)	6 (16,7%)	1,000
Plaque	5 (20,8%)	1 (8,3%)	6 (16,7%)	0,640
Crusted nodule	2 (8,3%)	-	2 (5,6%)	0,543
Nodule	3 (12,5%)	-	3 (8,3%)	0,536
Erosion/skin ulcer	8 (33,3%)	3 (25,0%)	11 (30,6%)	0,715
Erosion/mucosa ulcer	15 (62,5%)	6 (50,0%)	21 (58,3%)	0,499
Pustule	1 (4,2%)	4 (33,3%)	5 (13,9%)	0,034
Macule	1 (4,2%)	-	1 (2,8%)	1,000

Table 3. Studies showing the degree of *Histoplasma* dermatological involvement in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS

<i>Studies</i>	<i>Place</i>	<i>Subjects (n)</i>	<i>Dermatological involvement (%)</i>
Wheat <i>et al.</i> , 2000 ⁹	Indianapolis, EUA	155	3,2
Hajjeh <i>et al.</i> , 2001 ⁸	EUA*	92	4,0
Johnson <i>et al.</i> , 2002 ¹⁵	EUA*	73	7,0
Couppié <i>et al.</i> , 2002 ⁷	French Guiana	69	30,4
Couppié <i>et al.</i> , 2004 ¹⁶	French Guiana	82	13,4
Gutierrez <i>et al.</i> , 2005 ¹⁷	Panamá	104	17,3
Negróni <i>et al.</i> , 2004 ¹⁸	Argentina, Buenos Aires	21	80,9**
Borges <i>et al.</i> , 1997 ¹²	Brazil, Minas Gerais	18	50,0
Karimi <i>et al.</i> , 2002 ⁶	Brazil, São Paulo	29	66,0
Severo <i>et al.</i> , 2001 ¹⁹	Brazil, Rio Grande do Sul	91	47,6**
Unis <i>et al.</i> , 2004 ²⁰	Brazil, Rio Grande do Sul	70	44,3

Note: * Multicentric study

** Mucosa involvement was not addressed in the study



Figure 1. Cutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. (A) Disseminated papules and plaques with crusts in the back. (B) Erythematous papules in the leg. (C) Erosion of the skin in the ear. (D) Papules with crusts in the face. (E) Plaques with crusts in the face. (F) Papules in the face with erosion of the mucosa in the conjunctiva. (G) Acne form eruption with papules and pustules in the face

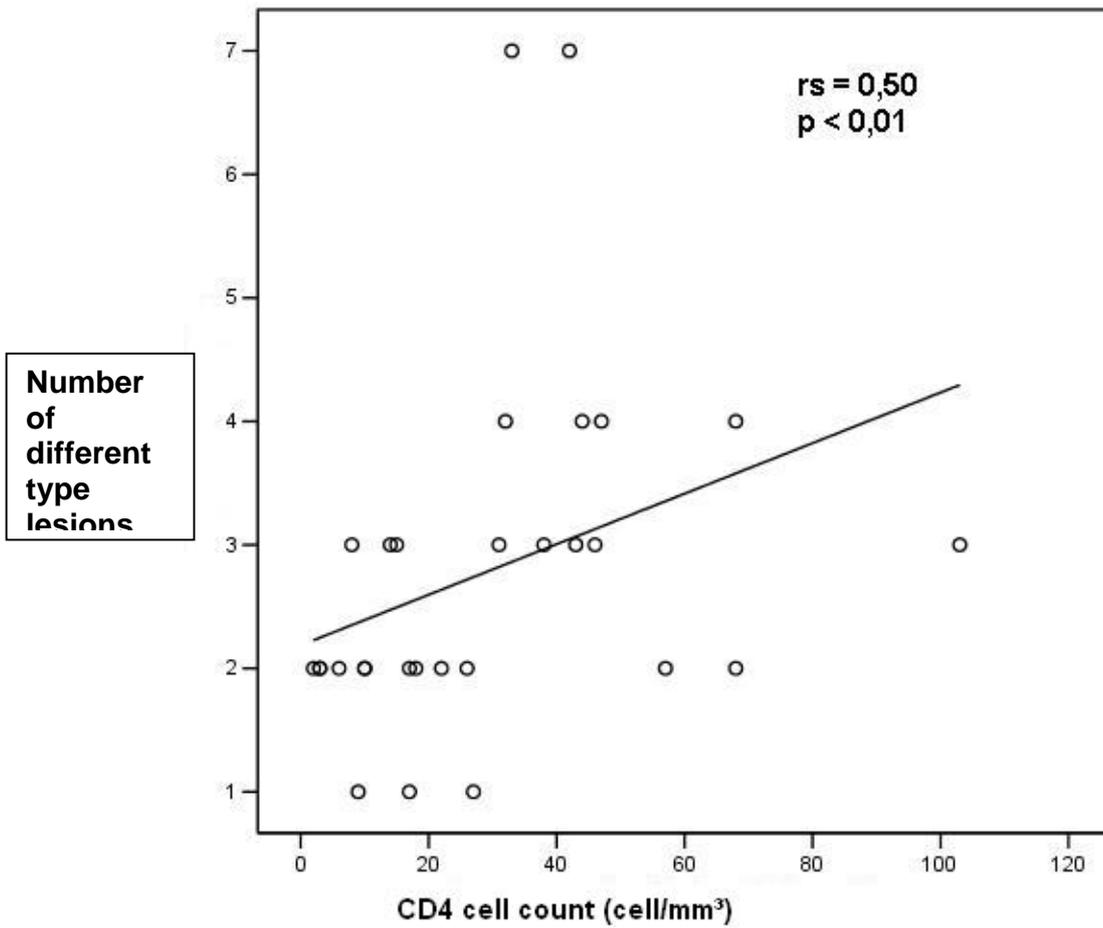


Figure 2. Relation of CD4+ cell count and number of different type of *Histoplasma* cutaneous lesions in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS

11. ARTIGO EM PORTUGUÊS

MANIFESTAÇÕES MUCOCUTÂNEAS DE HISTOPLASMOSE NA AIDS: AVALIAÇÃO DE 36 PACIENTES

Autores: Vanessa Santos Cunha, Márcia Salete Zampese, Tania Ferreira
Cestari e Luciano Zubaran Goldani

Local: Hospital de Clínicas de Porto Alegre- Rio Grande do Sul/Brasil

Título abreviado: Histoplasmoose cutânea em pacientes com aids

Correspondência:

Vanessa Santos Cunha
Serviço de Dermatologia – Zona 13
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003
Porto Alegre - RS – Brasil
Phone/Fax: 55-51-21018571
E-mail: vscunha@brturbo.com.br

Resumo

Introdução: A histoplasmose é uma infecção geralmente subclínica e autolimitada em pacientes imunocompetentes. A maioria dos pacientes com HIV apresenta a forma disseminada da doença, considerada definidora de aids. As manifestações cutâneo-mucosas da histoplasmose são variadas, dificultando o diagnóstico.

Métodos: Estudo retrospectivo de 24 pacientes com diagnóstico de histoplasmose, avaliados no serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de 2000 a 2003 e, prospectivamente, mais 12 pacientes, atendidos em 2004 e 2005. A análise considerou dados epidemiológicos e demográficos, bem como os parâmetros clínicos, distribuição e morfologia das lesões, contagem de células CD4+, terapia da micose e antirretroviral e se a doença foi a definidora de aids.

Resultados: Vinte e seis (72%) doentes eram homens. A idade média foi 34 anos (17-58) e 16 pacientes (49%) tiveram seus diagnósticos realizados de dezembro a março, no verão. A histoplasmose foi confirmada por biópsia cutânea em 33 casos e por cultura em 23 deles. Onze pacientes recebiam antirretrovirais no momento do diagnóstico e a sua contagem de células CD4+ variou de 2 a 103 (média 29 células/mm³). Não houve diferenças significativas em relação a sexo, idade, método diagnóstico e uso de antirretrovirais entre a amostra retrospectiva e prospectiva.

O número médio de lesões foi 2,7, variando de 1 a 7 tipos diferentes em um mesmo paciente. Pápulas com crosta e erosão/úlceras de mucosa foram as mais

frequentes, em 64% e 58% dos pacientes, respectivamente. Uma distribuição difusa foi a mais comum, em mais de 58% dos casos.

Houve uma associação significativa entre a contagem de células CD4+ e a variabilidade morfológica de lesões por paciente, sendo que um menor polimorfismo de lesões está associado a contagens mais baixas de células CD4+.

Conclusão: A familiaridade com as manifestações dermatológicas da histoplasmose é importante para uma maior suspeição tanto da doença, quanto do próprio HIV. Pápulas com crostas difusas e erosão/úlceras de mucosa, no verão, em pacientes com aids e contagem de células CD4+ menor do que 50 células/mm³ são achados muito sugestivos de histoplasmose. Porém, é de suma importância a realização de exames complementares para a exclusão dos outros diagnósticos diferenciais. A maior variabilidade morfológica das lesões nos pacientes com menor comprometimento imunológico (CD4 maior) poderia ser devido à necessidade de um certo grau de imunidade na gênese das lesões cutâneas.

Palavras Chaves: histoplasmose, HIV, aids, pele, *Histoplasma capsulatum*.

Introdução

Histoplasmose é a doença causada pelo fungo dimorfo *Histoplasma capsulatum*. O *Histoplasma capsulatum* é um membro da classe *Ascomycetes* e tem duas formas: uma na fase filamentosa e outra na fase leveduriforme. A primeira está presente à temperatura ambiente e a última à 37°C ou mais¹.

A histoplasmose foi reconhecida durante a última década como uma infecção oportunística comum em pacientes infectados pelo HIV, residentes em áreas endêmicas. Ocorre em 2 a 5% das pessoas com aids que moram nos vales dos rios Mississipi e Ohio nos EUA, sendo considerada como definidora da doença desde 1985². O estado do Rio Grande do Sul é considerado hiperendêmico para histoplasmose³, principalmente entre as pessoas que vivem no vale do rio Jacuí^{4,5}. Este estado brasileiro detém, proporcionalmente, o maior número de pacientes com aids, somando 31,4 casos por 100.000 habitantes⁶, sendo que, no período de 1987 a 2002 foram notificados 194 (0,9%) casos de histoplasmose disseminada em uma população de 21.519 pacientes com aids⁷.

Em indivíduos imunocompetentes, a infecção pelo *Histoplasma* costuma ser assintomática e autolimitada. A doença disseminada ocorre com frequência nos pacientes imunossuprimidos, principalmente naqueles com aids, que desenvolvem manifestações cutâneas variada⁸. Cerca de 95% dos pacientes com histoplasmose e aids apresentam a forma disseminada da doença⁹.

O acometimento cutâneo na histoplasmose disseminada pode variar de 6 a 90% em pacientes com aids^{10,11}. Na América do Norte a pele e as mucosas são

comprometidas em menos de 10% dos casos, enquanto na América do Sul este comprometimento é mais frequente¹¹.

As lesões mais comumente encontradas são papulonodulares difusas, com crostas, seguidas por pústulas e nódulos. Porém, pode se apresentar como úlceras e erosões de mucosa, lesões similares a molusco contagioso, erupções acneiformes, pápulas e placas eritematosas, eritêmato-escamosas, ceratóticas etc¹². Também há relato de eritrodermia¹³, lesões que simulam pioderma gangrenoso¹⁴ e outras dermatoses¹⁵.

Neste estudo serão avaliados os casos de histoplasmose com acometimento cutâneo-mucoso em pacientes com aids, diagnosticados em um período de 5 anos, ressaltando dados epidemiológicos, forma de manifestação dermatológica, diagnóstico, comprometimento sistêmico, grau de imunossupressão e o tratamento prescrito.

Métodos

Este trabalho engloba um estudo retrospectivo e um estudo prospectivo, transversal. No estudo retrospectivo foram avaliados 24 pacientes com diagnóstico de histoplasmose e manifestações mucocutâneas, avaliados pela equipe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, de janeiro de 2000 até dezembro de 2003. No estudo prospectivo foi avaliada a demanda dos pacientes com o mesmo diagnóstico e, obrigatoriamente, com comprometimento dermatológico, de janeiro de 2004 a março de 2005 (15 meses), somando mais 12 pacientes e totalizando 36 casos.

Foram incluídos pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana e com diagnóstico de histoplasmose confirmado por exame micológico direto e cultura da lesão cutâneo-mucosa e/ou exame anatomopatológico revelando organismos consistentes com *H. capsulatum*.

Os prontuários dos casos detectados foram revisados retrospectivamente quanto aos dados epidemiológicos, método diagnóstico, presença e causa de imunossupressão, uso de antirretrovirais, contagem de células CD4-positivas, comprometimento multissistêmico, distribuição e morfologia das lesões dermatológicas e tratamento instituído.

No estudo prospectivo realizou-se exame dermatológico completo por um único examinador. Os dados epidemiológicos, presença e causa de imunossupressão e uso de antirretrovirais foram registrados no momento da entrevista e os exames complementares realizados na admissão ou no decorrer da internação/investigação do caso. Ainda era anotado se a histoplasmose era a primeira manifestação de aids. Foram solicitados os seguintes exames laboratoriais: cultura, exame micológico direto e exame anatomopatológico das lesões cutâneo-mucosas, hemocultura para fungos (2 amostras), radiografia de tórax e ecografia de abdome total. As contagens de linfócitos CD4-positivos foram solicitadas apenas para os pacientes que não tinham realizado este exame nos últimos 30 dias.

A distribuição das lesões foi descrita como: na face, nos membros superiores, nos membros inferiores, no tronco, difusas (se houvessem lesões distribuídas em todos os segmentos descritos) e em mucosas. Foram consideradas pápulas, elevações sólidas, palpáveis, eritematosas, violáceas ou

acastanhadas de até 5 mm de diâmetro. Placas foram definidas como lesões semelhantes, porém com mais de 5 mm de diâmetro. Um nódulo era considerado uma placa ou pápula mais firme, indurada e mais profunda, por vezes mais palpável do que visível. Vesícula foi tida como uma lesão elevada que contém fluído claro, de até 10 mm de diâmetro e pústula, uma vesícula com conteúdo purulento. As lesões podiam estar encimadas por crostas hemáticas (sangue ressecado) ou melicéricas (pus seco) (Fig. 1).

Os exames micológicos foram realizados em material de escarificação da pele e as lâminas, clarificadas com solução aquosa de hidróxido de potássio a 10% para a realização do exame direto. O cultivo foi realizado através de semeadura em meios ágar-Sabouraud-cloranfenicol e Mycosel®, processado em capela de fluxo laminar classe IIB e incubado a 25°C. Cultivos positivos para *H. capsulatum* foram confirmados pelo aspecto micromorfológico (macronídios tuberculados) e caracterização do dimorfismo térmico, pela conversão para a fase leveduriforme em ágar infusão de cérebro-coração (BHI) à 37°C. O hemocultivo do sangue periférico foi processado com sistema Bactec 9240®.

Os fragmentos de pele ou mucosa para o estudo anatomopatológico foram obtidos por punch e fixados em solução aquosa de formalina a 10%. Após, eram desidratados em concentrações crescentes de álcool etílico, diafanizados em xilol, incluídos em parafina e submetidos a cortes histológicos de 5 micrômetros. A seguir, foram corados pelos métodos de hematoxilina-eosina e mucicarmim, este para o diagnóstico diferencial com o *Criptococcus neoformans*. Realizou-se também a impregnação pela prata segundo o método de Grocott-prata-metenamina ou PAS (*Periodic Acid-Schiff*) para melhor caracterização do fungo.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica do GPPG (Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e os pacientes prospectivos foram informados do curso e objetivo da pesquisa. Foi oferecido a eles, pelo médico responsável pela pesquisa, a oportunidade de participar do estudo e também solicitado autorização para que as lesões dermatológicas fossem fotografadas. Caso houvesse concordância em participar, os pacientes validavam, através de assinatura, um consentimento informado.

Os dados foram avaliados de maneira descritiva através do programa estatístico SPSS 12.0. Para comparar os dois bancos de dados (retrospectivo e prospectivo) utilizamos o teste t-Student para variáveis quantitativas. Quando foram observadas assimetrias acentuadas na distribuição dos dados utilizamos o teste U-Mann-Whitney. Na comparação das variáveis qualitativas aplicamos o teste exato de Fisher. Associações entre variáveis quantitativas foram medidas através do teste de correlação de Spearman. Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$.

Resultados

Entre janeiro de 2000 e dezembro de 2003, foram avaliados 24 pacientes e de janeiro de 2004 a abril de 2005, mais 12 pacientes com histoplasmoses e acometimento cutâneo.

O diagnóstico de histoplasmoses foi realizado através de exame anátomo-patológico em 33 dos 36 pacientes e comprovado por cultura em 23 deles (64%).

Foram realizadas hemoculturas para fungos em 10 pacientes, todas negativas. A tabela 1 resume as principais características da amostra.

Em relação ao comprometimento multissistêmico, no estudo retrospectivo ele foi comprovado em 9 pacientes (37,5%), sendo pulmonar em 25% e de medula óssea em apenas 1 paciente. Na avaliação prospectiva, 83% dos doentes (10) apresentava algum tipo de acometimento de outros órgãos ou sistemas, além da pele e mucosas. O pulmão tinha achados sugestivos de comprometimento em 67% da amostra, sendo mais comum o infiltrado intersticial, difuso e bilateral. A medula óssea estava comprometida em 50% dos casos, 8,3% tinha comprometimento gastro-intestinal, 60% de linfonodos e o mesmo número de pacientes (7) apresentava hepatomegalia /hepatoesplenomegalia. Todos os indivíduos avaliados queixavam-se de sintomas gerais tais como febre, mialgias, astenia, inapetência e emagrecimento.

Quanto à distribuição das lesões, o acometimento cutâneo difuso foi o mais frequente, em 21 pacientes da amostra global (58,3%). Quando não preenchia critérios para acometimento difuso, a face foi a localização mais frequente das lesões (31%). Os membros superiores e os inferiores tinham lesões, isoladamente, em 3 pacientes (8%) e o tronco em apenas 2 deles. Foram identificadas lesões mucosas em 21 indivíduos (58,3%), sendo a mucosa oral a mais acometida.

O número de diferentes tipos de lesões cutâneas em um mesmo paciente variou de 1 a 7, tendo uma média de 2,63 lesões por paciente no estudo retrospectivo e 2,83 no prospectivo. Não houve diferença estatisticamente

significativa entre as duas amostras. Considerando-se os diferentes tipos de lesões dermatológicas, os resultados estão apresentados na tabela 2.

Pápulas com crostas e pústulas foram significativamente mais frequentes no estudo prospectivo do que no retrospectivo.

A histoplasmose como primeira manifestação de aids foi verificada apenas no estudo prospectivo e se confirmou em metade dos pacientes.

Quando consideramos o tratamento instituído, no estudo prospectivo todos os pacientes receberam anfotericina B endovenosa, o que ocorreu em 75% (18) dos pacientes avaliados retrospectivamente. Três pacientes iniciaram a terapia com itraconazol por via oral e, como não obtiveram resposta satisfatória, foi trocado para anfotericina B. Apenas 1 doente foi inteiramente tratado com itraconazol e 2 foram transferidos para outro hospital, antes da decisão terapêutica.

Houve uma associação significativa ($p < 0,01$) entre a contagem de células CD4-positivas e o número de lesões por paciente (Figura 2), apesar da perda de 25% da amostra. Ou seja, quanto maior a contagem de células CD4-positivas, maior o número de lesões diferentes em um mesmo paciente.

Discussão

Os resultados desse estudo sugerem que o envolvimento cutâneo e/ou mucoso da histoplasmose ocorre em estágios mais tardios da infecção pelo HIV, ou seja, com média de linfócitos CD4-positivos inferior a 50 células/mm³.

Similarmente, a contagem de células CD4-positivas é muito baixa em vários estudos publicados, em todos também menor do que 50 células/mm³ ^{2,11,12,16-19}. Isto também é refletido pelo fato de que a grande maioria dos pacientes necessitou de tratamento endovenoso com anfotericina B. Em nosso estudo houve uma diferença significativa entre a contagem de células CD4-positivas das duas amostras (retrospectiva e prospectiva), mas ambas ficaram abaixo de 50 células/mm³.

Em relação ao diagnóstico ficou clara uma falha no método utilizado para a hemocultura que não evidenciou o *Histoplasma capsulatum* em nenhum dos pacientes. De acordo com a literatura, o local onde este fungo é mais facilmente isolado é em cultura de medula óssea e após de sangue²⁰. Quando o sangue periférico é processado com lise-centrifugação (Isolator, Wampole LaboratoriesTM), com o intuito de recuperar células fagocitadas, o isolamento deste fungo parece ser bem mais eficiente^{20,21}.

Os dados avaliados indicam que é provável a associação entre o acometimento mucocutâneo e o pulmonar, o que é consistente com o relatado em outros estudos^{9,12,19}. Couppié *et al.* ¹² também referem uma possível associação com o comprometimento de linfonodos e o dermatológico, fato também verificado em nosso estudo. No estudo prospectivo houve uma porcentagem maior de acometimento multissistêmico em relação ao retrospectivo, talvez porque a pesquisa foi sistematizada no primeiro.

O número de diagnósticos foi mais frequente no verão, provavelmente porque as condições ideais para o crescimento do fungo no solo são em

temperaturas que variam de 22°C a 29°¹. Considerando, desta forma, que a maioria das infecções são primárias.

Entre os pacientes portadores do HIV, foi observado por Cohen *et al.*²² em sua revisão, que as lesões cutâneas são três vezes mais comuns do que as mucosas. Um estudo realizado na Guiana Francesa¹² com 21 pacientes, especulou que a imunodeficiência causada pelo HIV favorece o comprometimento cutâneo em relação ao mucoso, fato que também encontramos em nosso estudo, onde o acometimento cutâneo foi cerca de duas vezes mais comum do que o mucoso. A razão para este achado permanece desconhecida.

Clinicamente, as lesões dermatológicas da histoplasmose são polimórficas e similares às lesões descritas nos pacientes da América do Norte^{11,12}. Pápulas, placas e nódulos com ou sem crostas, além das lesões mucosas, disseminadas, mas predominantemente na face, constituem a apresentação mais comum em nosso estudo e em outros da literatura nacional e internacional^{8,9,11,12,23,24}. O que parece ser diferente é a porcentagem de acometimento cutâneo dependendo da região geográfica (Tabela 3). Karimi *et al.*¹¹ sugerem um dermatropismo das cepas de *Histoplasma capsulatum* da América do Sul e atribuem este comportamento às possíveis diferenças genéticas do fungo, dependendo do local geográfico. Estes achados necessitam de comprovação posterior.

Pápulas com crostas e pústulas foram significativamente mais frequentes quando um único examinador avaliava os pacientes. Como no estudo retrospectivo os dados foram obtidos de prontuário, estas diferenças são vieses de

aferição esperados. Assim sendo, a aferição dos diferentes tipos de lesões dermatológicas são melhor consideradas quando avaliadas prospectivamente.

Ramdial e colaboradores⁸ relataram que a variedade morfológica das lesões de histoplasmose ocorre também em um mesmo paciente. Em nosso estudo evidenciamos uma associação significativa entre o número de diferentes lesões por paciente e contagens mais altas de linfócitos CD4-positivos. Ou seja, parece haver a necessidade da preservação de um certo grau de imunidade celular para a gênese de diferentes tipos de lesões cutâneas em um mesmo paciente. Até onde pudemos verificar, esta questão nunca foi levantada anteriormente.

Na casuística prospectiva, metade dos pacientes tiveram a histoplasmose como primeira manifestação da aids. Um outro estudo brasileiro descreveu este achado em 22,2% de uma amostra (18 pacientes) estudada retrospectivamente¹². Talvez esta diferença ocorra pelo fato de que quando realiza-se um estudo prospectivo, aumenta-se a suspeição em relação à doença em avaliação.

Um achado interessante foi o desencadeamento das lesões cutâneas de histoplasmose, levando ao seu diagnóstico, pelo início da terapia antirretroviral de alta potência. Isto foi verificado em dois pacientes e há outros relatos na literatura de casos semelhantes^{15,27}. Thompson e colaboradores²⁷ sugeriram que este fenômeno poderia fazer parte da síndrome de reconstituição imune, onde a introdução dos antirretrovirais de alta potência piora paradoxalmente a resposta inflamatória e clínica a algumas infecções, enquanto o *status* imunológico melhora²⁸.

As lesões dermatológicas de histoplasmose não são diagnósticas e seu espectro morfológico é compartilhado por um amplo número de doenças infecciosas e não-infecciosas que são comuns entre os pacientes com aids⁸. Erupções por drogas, foliculite eosinofílica, prurigo do HIV, psoríase e outras doenças bacterianas, virais ou fúngicas podem mimetizar a histoplasmose disseminada²⁹. Por isso, para o diagnóstico diferencial entre estas entidades é essencial a identificação e isolamento do fungo nos tecidos.

Em conclusão, pápulas com crostas, pápulas e erosões/úlceras de mucosa em paciente portador do HIV, no verão e com sintomas gerais como febre, adenomegalias e fadiga, além de radiografia de tórax com infiltrado intersticial difuso e contagem de linfócitos CD4-positivos menor do que 50 células/mm³, são de alta suspeição para o diagnóstico de histoplasmose. Desta forma, enfatizamos a necessidade da pesquisa sistemática do *Histoplasma* em todos os casos de lesões mucocutâneas nos pacientes com aids avançada e naqueles cujo *status* imunológico é desconhecido.

Referências

1. Deepe GS. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell's, Douglas, and Buschett's Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2718-32.
2. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connoly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. Clin Inf Dis 2000; 30: 877-81.

3. Unis G, Roesch EW, Severo, LC. Histoplasmosse pulmonar aguda no Rio Grande do Sul. *J Bras Pneumol* 2005; 31 (1): 52-9.
4. 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(4): 183-7.
5. Fava SDC, Fava Netto C. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1998; 40(3): 155 – 64.
6. Boletim Epidemiológico – AIDS e DST. Ministério da Saúde do Brasil. Ano I, nº 1. Janeiro a junho de 2004. Brasília, Brasil: março, 2005.
7. 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.
8. Ramdial PK, Mosam A, Diova NC, Satar NB et al. Disseminated histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 215-25.
9. Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MTA, Nishioka SA, Rocha A. Histoplasmosse em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30(2): 119-24.
10. Eidbo J, Sanchez RL, Tschen JA, Ellner KM. Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 110-15.
11. Karimi, K, Wheat JL, Connolly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, Alves K, Lacaz CS, Keath E. Differences in Histoplasmosis in patients with acquired

immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis* 2002; 186(11): 1655-60.

12. Couppié P, Clyti E, Nacher M, Aznar C, Sainte-Marie D et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. *Int J Dermatol* 2002; 41: 571-6.

13. Yungmann MP, Ford MF. Histoplasmosis presenting as erythroderma in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 2003; 42: 636-9.

14. Laochumroonvorapong P, DiCostanzo DP, Wu H, Srinivasan K et al. Disseminated histoplasmosis presenting as pyoderma gangrenosum-like lesions in a patient with immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 2001; 40: 518-21.

15. Rosenberg JD, Scheinfeld NS. Cutaneous histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 2003; 72: 439-45.

16. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ et al. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in Human Immunodeficiency Virus-infected persons. *Clin Inf Dis* 2001; 32: 1215-20.

17. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137(2): 105-9.

18. Couppié P, Sobeski M, Aznar C, Bichat S, Clyti E et al. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Inf Dis* 2004; 38: 134-8.

19. Bellman B, Berman B, Saskaen H, Kirsner R. Cutaneous disseminated histoplasmosis in AIDS patients in South Florida. *Int J Dermatol* 1997; 36(8): 599-603.
20. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 1-19.
21. Unis G, Oliveira FM, Severo LC. Histoplasmosis disseminada no Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(6): 463-8.
22. Cohen PR, Grossman ME, Silvers DN. Disseminated histoplasmosis and human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1991; 30: 614-22.
23. D'Avila SC, Chapadeiro E. Histopathological and immunohistochemical characteristics of cutaneous and oral mucosa lesions in disseminated histoplasmosis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31(6): 539-47.
24. Orozco-Topete RL, Reyes E. Histoplasmosis cutánea en nueve pacientes con SIDA. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 525-8.
25. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Inf Dis* 2005; 40: 1199-202.
26. Negroni R, Helou SH, Daneri GL, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH. Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada al SIDA. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 75-8.
27. Thompson GR, La Valle CE, Everett ED. Unusual manifestations of histoplasmosis. *Diagn Microbiol Inf Dis* 2004; 50: 33-41.

28. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TH. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 98: 160-7.

29. Trent JT, Kirsner RS. Cutaneous manifestations of HIV: a primer. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17: 116-29.

Tabela 1. Características e contagem de células CD4+ de 36 pacientes com histoplasmose cutânea, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

Variável	Estudo Retrospectivo (2000-2003) n=24	Estudo Prospectivo (2004-2005) n=12	Total N=36	p
Sexo masculino	19 (79,2%)	7 (58,3%)	26 (72,2%)	0,25
Média da idade em anos	33,5	34,6	33,8	0,73
Diagnóstico realizado no verão	10 (41,3%)	6 (66,7%)*	16 (48,5%)**	0,26
Uso de antirretrovirais	9 (37,5%)	2 (16,7%)	11 (30,6%)	0,27
Contagem de células CD4+/mm³	23,2	38,7	29,6	0,02

Nota: * Considerados apenas os pacientes de 1 ano (2004), n=9

** Considerada amostra de 2000-2004, n=33

Tabela 2. Tipos de lesões cutâneo-mucosas em 36 pacientes com histoplasmoze, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

Variável	Estudo Retrospectivo (2000-2003) n=24	Estudo Prospectivo (2004-2005) n=12	Total n=36	p
Pápula com Crosta	12 (50,0%)	11 (91,7%)	23 (63,9%)	0,03
Pápula	11 (45,8%)	7 (58,7%)	18 (50,0%)	0,73
Placa com crosta	4 (16,7%)	2 (16,7%)	6 (16,7%)	1,00
Placa	5 (20,8%)	1 (8,3%)	6 (16,7%)	0,64
Nódulo com crosta	2 (8,3%)	-	2 (5,6%)	0,54
Nódulo	3 (12,5%)	-	3 (8,3%)	0,54
Erosão/Úlcera de pele	8 (33,3%)	3 (25,0%)	11 (30,6%)	0,72
Erosão/Úlcera de mucosa	15 (62,5%)	6 (50,0%)	21 (58,3%)	0,50
Pústula	1 (4,2%)	4 (33,3%)	5 (13,9%)	0,03
Mácula	1 (4,2%)	-	1 (2,8%)	1,00

Tabela 3. Comparação entre diferentes estudos em relação a porcentagem de acometimento dermatológico em pacientes com histoplasmosse e aids.

<i>Estudos</i>	<i>Local</i>	<i>Amostra (n)</i>	<i>Comprometimento dermatológico (%)</i>
Wheat <i>et al.</i> , 2000 ²	Indianapolis, EUA	155	3,2
Hajjeh <i>et al.</i> , 2001 ¹⁶	EUA*	92	4,0
Johnson <i>et al.</i> , 2002 ¹⁷	EUA*	73	7,0
Couppié <i>et al.</i> , 2002 ¹²	Guiana Francesa	69	30,4
Couppié <i>et al.</i> , 2004 ¹⁸	Guiana Francesa	82	13,4
Gutierrez <i>et al.</i> , 2005 ²⁵	Panamá	104	17,3
Negróni <i>et al.</i> , 2004 ²⁶	Argentina, Buenos Aires	21	80,9**
Borges <i>et al.</i> , 1997 ⁹	Brasil, Minas Gerais	18	50,0
Karimi <i>et al.</i> , 2002 ¹¹	Brasil, São Paulo	29	66,0
Severo <i>et al.</i> , 2001 ⁴	Brasil, Rio Grande do Sul	91	47,6**
Unis <i>et al.</i> , 2004 ²¹	Brasil, Rio Grande do Sul	70	44,3

Nota: * Estudos multicêntricos

** Nestes estudos não foram incluídas as manifestações de mucosas



Figura 1. Manifestações dermatológicas de histoplasmose disseminada em pacientes com aids. (A) Pápulas e placas com crostas, disseminadas. (B) Pápulas eritematosas na perna. (C) Erosão de pele na orelha. (D) Pápulas com crostas na face. (E) Placa com crosta na face. (F) Pápulas na face e erosão de mucosa conjuntival. (G) Pápulas e pústulas na face, erupção acneiforme.

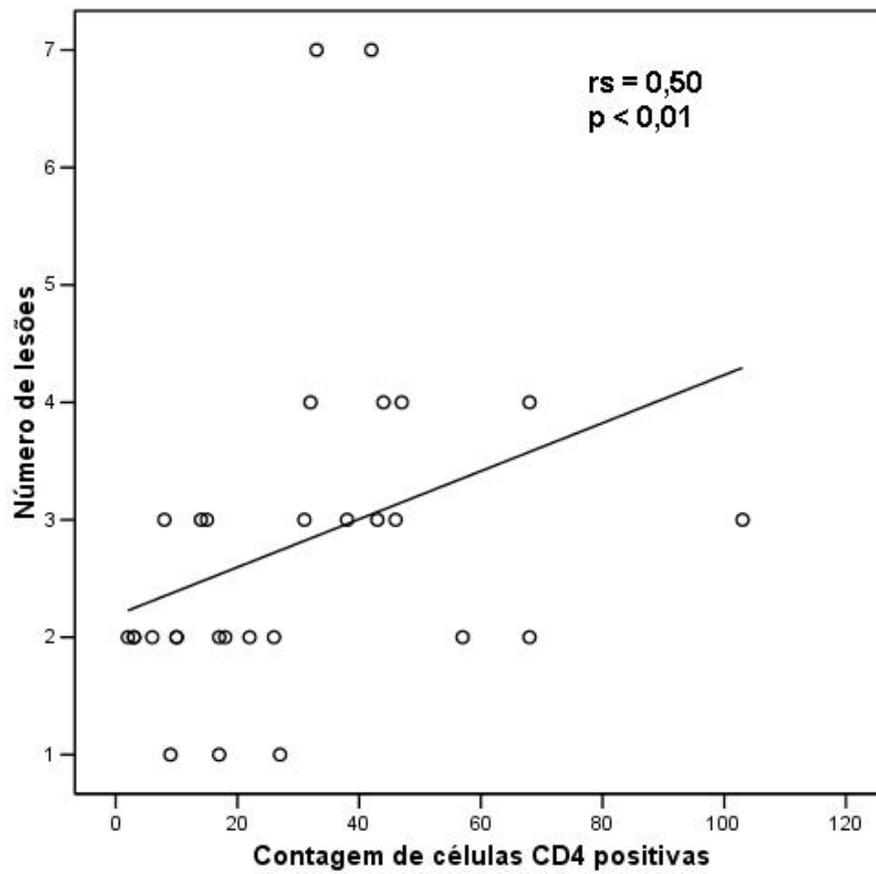


Figura 2. Associação entre contagem de células CD4-positivas e número de diferentes lesões cutâneas por paciente com diagnóstico de histoplasmose cutânea e aids.

Anexo 1

MANIFESTAÇÕES MUCOCUTÂNEAS DE HISTOPLASMOSE NA AIDS: AVALIAÇÃO DE 36 PACIENTES

Formulário para coleta de dados

- Nome do paciente:.....
- Prontuário:•Cor:.....
- Idade:• Sexo:
- Procedência:.....
- Profissão/atividade:.....
- Data do diagnóstico:.....
- Diagnóstico:

Exame anátomo-patológico:.....
.....

..... Material de análise.....

Exame micológico direto: :.....

..... Material de análise.....

Cultura: :.....

..... Material de análise.....

Sorologia:.....

Hemocultura para fungos:

- HIV +: Sim () Não ()
- Outra imunossupressão: Sim () Não ()

Qual a causa da imunossupressão?.....

- CD4:..... Data do exame:.....
- Usa antirretrovirais? Sim () Não ()

- Comprometimento Multissistêmico:

Órgão acometido	SIM	NÃO	Método Diagnóstico
Pulmão			Rx Tórax () LBA ()
Medula Óssea			Biópsia () Aspirado() Citopenia ()
Trato Gastrointestinal			EDA () Sintomas inespecíficos ()
Linfonodos			Adenomegalias() Biópsia() Punção()
Fígado			Hepatomegalia () Exame de Imagem() Exame laboratorial()
Sintomas Gerais			Febre() Emagrecimento()
Outros			

- Descrição da lesão cutânea:.....

.....

- Localização:

.....

- Lesão mucosa? Descrição:.....

.....

- Tratamento instituído:.....

.....

- 1ª Manifestação de AIDS?.....

- Lesões desapareceram com o tratamento?.....

Anexo 2

Termo de Consentimento Informado

Justificativa: Nos dias atuais com o aumento do número de indivíduos imunossuprimidos, seja pelo vírus da Aids, seja após transplante de órgãos ou pelo uso de medicações que causam diminuição da capacidade de defesa do organismo, é cada vez mais comum o diagnóstico de doenças infecciosas como a **Histoplasmose**. Nesta doença, principalmente em países da América do Sul, tem sido muito frequente a identificação de alterações na pele. A identificação destas lesões é importante para um diagnóstico mais precoce e maior sobrevida das pessoas com esta doença.

Os participantes deste estudo serão todos os pacientes com o diagnóstico de Histoplasmose de janeiro de 2004 a março de 2005. Eles realizarão um exame dermatológico e as lesões encontradas serão fotografadas e somente serão utilizadas para fins científicos. Os pacientes participantes não sofrerão nenhum risco adicional ou desconforto.

A assinatura, neste consentimento informado, dará autorização ao pesquisador do estudo para utilizar os dados obtidos quando se fizerem necessários e somente para fins científicos, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando a identidade dos pacientes.

Eu,

assino e identifico este documento, declaro ter recebido explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada. Declaro ser de livre vontade minha participação nesta pesquisa. Autorizo o uso de minhas imagens somente para fins científicos, sempre preservando minha identidade.

.....

Assinatura do Paciente ou do Responsável (se menor de 18 anos)

Dra. Vanessa Santos Cunha (Médica Dermatologista - CRM: 25843)

CPF: 001.573.799-30 RG: 3.088.602 SSP/SC

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua: Ramiro Barcelos, 2350 – Zona 13

Fone para contato: 2101 8571 e 9956 6987

Porto Alegre,de.....de 200.....