

# *Histoplasmose e Rinossinusite: Uma Rara Associação*

## *Histoplasmosis and Rhinosinusitis: A Rare Association*

**Bernardo Cunha Araújo Filho\***, **Victor Eulálio de Sousa Campelo\*\***, **Maura Catafesta Neves\***,  
**Richard Louis Voegels\*\*\***, **Ossamu Butugan \*\*\***

\* Pós-graduando da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia da FMUSP.

\*\* Médico-residente da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia da FMUSP.

\*\*\* Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP.

Trabalho realizado na Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Bernardo Cunha Araújo Filho – Rua Oscar Freire, 1799 Apto: 1101 – Pinheiros – São Paulo / SP – CEP 05409-011 – E-mail: bcaf@terra.com.br

Artigo recebido em em 18 de abril de 2005. Artigo aceito com modificações em 5 de outubro de 2005.

### RESUMO

**Introdução:**

A incidência de rinossinusites em imunodeprimidos é elevada (25-30%) e com freqüência são ocasionadas por germes oportunistas, como os fungos e outros parasitas. O fungo dimórfico, *Histoplasma capsulatum* é raramente encontrado no nariz e em seios paranasais, tanto em imunocompetentes, quanto em imunodeprimidos. Na literatura, constatamos apenas a presença de dois casos relatados em todos os tempos.

**Objetivo:**

Relatar um raro caso de rinossinusite pelo *Histoplasma capsulatum* e discutir aspectos relacionados a patofisiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da histoplasmose.

**Comentários:**

A pesquisa da presença direta do *Histoplasma capsulatum* em culturas e exames histopatológicos confirmam a histoplasmose; a anfotericina B e o itraconazol são as drogas preconizadas para o tratamento da histoplasmose. O otorrinolaringologista deve suspeitar de germes oportunistas na gênese da rinossinusite em indivíduos imunodeprimidos e estar familiarizado com esta entidade, sendo incluída no diagnóstico diferencial das possíveis causas de obstrução nasal.

**Unitermos:**

sinusite fúngica, histoplasmose, seios paranasais.

### SUMMARY

**Introduction:**

Sinusitis is a common disease in immunosuppressed patients and opportunistic agents, like fungi and other parasites, tend to be more frequent in this population. *Histoplasma capsulatum* is rarely found in nose and sinuses in immunocompetent and even in immunosuppressed patients. A literature review revealed only two cases of *Histoplasma capsulatum* sinusitis.

**Objective:**

To present a rare case of *Histoplasma capsulatum* sinusitis and a literature review.

**Comments:**

Cultures and histopathologic stains confirm histoplasmosis. Itraconazole and amphotericin B are the first line drugs. The ENT should suspect of opportunistic agents in immunosuppressed patients with sinusitis.

**Key words:**

fungic rhinosinusitis, histoplasmosis.

## INTRODUÇÃO

As rinossinusites agudas (RS) são freqüentes em crianças e adultos e os principais agentes etiológicos são os *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella catarrhalis* (1). Porém, em pacientes imunossuprimidos, outros microorganismos são também implicados na etiologia das RS (2).

A RS incide em 25% a 30% dos pacientes com AIDS (1). Nestes pacientes podemos encontrar com freqüência, infecções oportunistas por *Pseudomonas aeruginosa*, fungos, vírus, parasitas e até micobactérias. O *Aspergillus* é o principal agente etiológico das RS fúngicas, enquanto o *Histoplasma capsulatum* é raramente encontrado, tanto em imunocompetentes quanto em imunodeprimidos (2). Na literatura, constatamos apenas a presença de dois casos (3).

Neste trabalho relatamos um raro caso de rinossinusite pelo *Histoplasma capsulatum* e discutimos aspectos relacionados a patofisiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da histoplasmose.

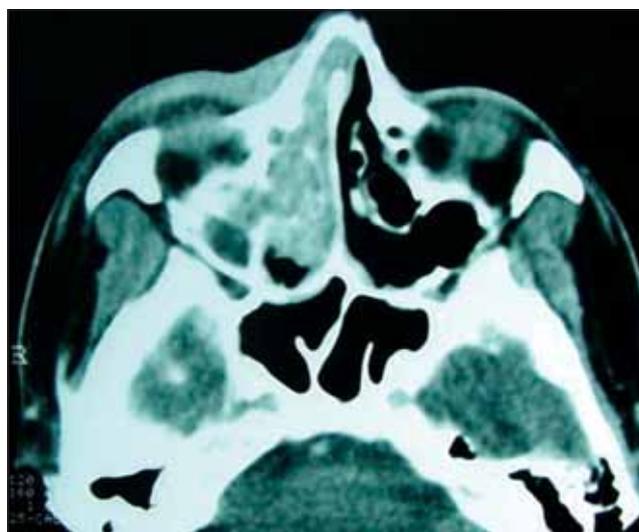
## RELATO DE CASO

Um paciente do sexo masculino, 40 anos, foi atendido no Ambulatório da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em janeiro de 2002 com quadro de obstrução nasal direita, rinorréia amarelada, edema e hiperemia palpebral direita há três meses. Associado ao quadro, apresentava cacosmia, sudorese vespertina, febre ocasional e emagrecimento de 8 kg durante este período. Fez uso de vários antibióticos sem melhora do quadro. Este paciente era ex-tabagista há 3 anos, etilista social e relatava episódio de pneumonia há 6 meses. Negava tosse, dispnéia, alterações cutâneas e odinofagia, entretanto, apresentava artralgias no tornozelo e punho direitos.

Ao exame, foi observada massa com aspecto granulomatoso em meato médio de fossa nasal direita e fistula drenando secreção amarelada em pálpebra inferior direita. Na CT de seios paranasais e tórax observava-se respectivamente, velamento de etmóide, maxilar, FND direitos (Figuras 1 e 2) e infiltrado intersticial difuso. Apresentava HB=12,7 g/L, HT=37,4 cel/mm<sup>3</sup>, plaquetas=157.000 e leucócitos=2600 cel/mm<sup>3</sup>, TGO e TGP respectivamente, 59 e 68 U/L. Após realização de sorologias descobriu-se que o paciente era portador do HIV e dos vírus da hepatite B e C. A contagem de CD4+ foi de 428 cel/uL. O ultra-som de abdome evidenciou hepatoesplenomegalia.



**Figura 1.** Tomografia Computadorizada de seios paranasais, corte coronal, apresentando lesão em meato médio e seio maxilar direitos

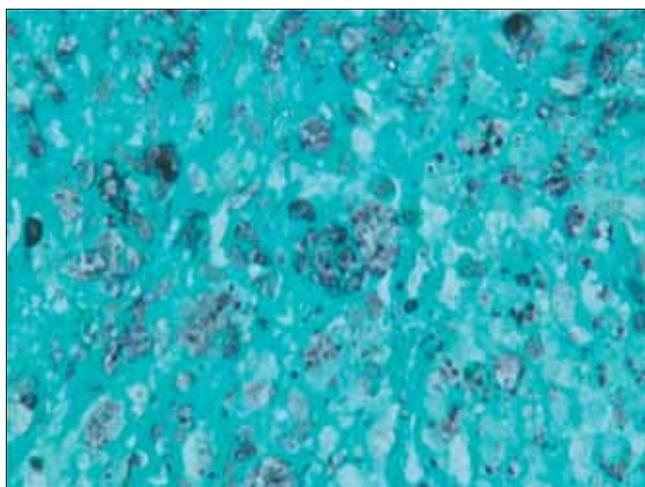


**Figura 2.** Tomografia Computadorizada de seios paranasais, corte axial, apresentando lesão em meato médio e seio maxilar direitos

Foi realizada sinusoscopia de seio maxilar direito com coleta de secreção esbranquiçada e espessa com exame citológico negativo. Resultado parcial da cultura de seio maxilar direito, decorridos 7 dias do procedimento, foi negativo. Hemoculturas, pesquisa de BAAR e testes reumatológicos foram negativos. Diante da necessidade de se firmar um diagnóstico para a massa nasal foi realizada biópsia da lesão, que mostrou tratar-se, no exame

histopatológico, de histoplasmose em seio etmoidal e meato médio direitos (Figura 3). A cultura do material obtido durante a sinusoscopia apresentou crescimento de *Histoplasma capsulatum* 17 dias após sua inoculação no disco de cultura.

O paciente foi encaminhado ao Serviço de Moléstias Infeciosas do Hospital das Clínicas onde foi introduzida a terapia antiretroviral e Bactrin. A histoplasmose foi tratada com itraconazol por seis meses em seu domicílio. Ao final do tratamento não se observaram mais lesões em seios paranasais. O paciente evolui há 3 anos livre de sinais e sintomas nasossinusais.



**Figura 3.** Lâmina com aumento de 1000x apresentando histiócitos com numerosas estruturas arredondadas no citoplasma, identificadas na impregnação pela prata (Gomori), compatíveis com histoplasmose.

## DISCUSSÃO

O *Histoplasma capsulatum* foi descrito pela primeira vez por SAMUEL TAYLOR DARLING durante sua visita ao Panamá em 1904 (2). Trata-se de um fungo dimórfico, encontrado principalmente nos vales dos rios Mississipi e Ohio, nos Estados Unidos e também na América do Sul. Este fungo apresenta a forma de micélio na natureza, sendo encontrado em fezes de pássaros e morcegos no solo, principalmente em cavernas e galinheiros (2,4).

Os esporos do micélio são carregados pelo vento e quando inalados pelo homem, provocam sua contaminação, não havendo a possibilidade de transmissão entre indivíduos (5). Na temperatura corporal, a forma micélio se transforma na forma de levedura, sendo assim, fagocitados pelos macrófagos nos alvéolos pulmonares. Os macrófagos, quando conseguem destruir as células fúngicas através de suas enzimas, repelem a infecção e o paciente apresenta uma forma assintomática ou oligossintomática da histoplasmose (6) (Tabela 1). Entretanto, quando a defesa celular não elimina os fungos, estes se multiplicam dentro dos macrófagos, agora histiócitos, e são lançados no sistema retículo endotelial e na corrente sanguínea, ocasionando a disseminação da infecção pelo organismo em todos os órgãos, principalmente, fígado, baço, medula óssea e glândulas adrenais (6).

Como observado em outros relatos (1,7), nosso paciente também é HIV positivo, não havendo relatos de casos de sinusite pelo histoplasma em pacientes com sistema imunológico normal. Os pacientes com HIV apresentam uma deficiência da imunidade celular e por isso, as sinusites são mais intensas, envolvem mais seios e são menos responsivas ao tratamento clínico (1). A queda de

**Tabela 1.** Apresentações Clínicas da Histoplasmose

TIPOS	SINTOMATOLOGIA
ASSINTOMÁTICO	Sem sintomas
HISTOPLASMOSE PULMONAR AGUDA	Quadro respiratório inespecífico (tosse, febre, mialgias, fraqueza, calafrios, falta de ar e etc..)
HISTOPLASMOSE PULMONAR CRÔNICA	Comum em indivíduos com alterações estruturais no pulmão (enfisema). Apresenta cavitações pulmonares, tosse produtiva e etc..
HISTOPLASMOSE DISSEMINADA AGUDA	Comum em pacientes imunodeprimidos. Envolvimento de medula óssea (pancitopenia), hepatoesplenomegalia, febre. Rapidamente progressiva e letal.
SUBAGUDA CRÔNICA	Lesões destrutivas: perfuração intestinal, meningites, etc.
OUTRAS APRESENTAÇÕES	Lesões em sistema aerodigestivo superior, curso indolente com formação de granulomas Fibrose mediastinal, broncolitase

CD4+ está intimamente relacionada à frequência e a gravidade da infecção (4). Germes atípicos (*Staphylococcus*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Criptococcus*, Mycobactérias e citomegalovirus), responsáveis pela infecção dos seios paranasais, são os principais organismos encontrados nestes pacientes (3). Aproximadamente 80% das sinusites fúngicas em pacientes soropositivos são causadas pelo *Aspergillus* (2). STAMMBERGER et al (8) em estudo de 48 casos de RS fúngica observaram a presença de *Aspergillus* em 39 pacientes. Entretanto, o *Histoplasma capsulatum* foi o responsável pelas alterações nos seios paranasais e na fossa nasal de nosso paciente, fato raro, já que apenas 02 casos são descritos na literatura (1,3). No primeiro, a infecção dos seios paranasais foi ocasionada pela extensão de um processo envolvendo o palato duro (7) e no segundo caso, a contaminação dos seios pelo *Histoplasma capsulatum* se deu por via hematogênica (1), como ocorreu em nosso paciente.

A histoplasmose pode se apresentar de diversas formas clínicas (Tabela 1). A sintomatologia depende do estado imunológico e da carga fúngica inalada pela pessoa. As pessoas com imunidade normal, em sua grande maioria desenvolvem as formas de histoplasmose clinicamente insignificante ou são completamente assintomáticos (5). Sintomas respiratórios inespecíficos são encontrados na forma pulmonar aguda (4) e os imunodeprimidos (em uso de corticoterapia, neoplasias linfoproliferativas, AIDS) estão mais sujeitos a desenvolver a forma disseminada, que se não tratada adequadamente pode rapidamente progredir e ser fatal. A forma disseminada pode ser aguda, subaguda ou crônica (5). Em nosso paciente a forma disseminada crônica se destaca entre as demais. As lesões no sistema aerodigestivo superior são marcantes neste tipo de apresentação (8,9), onde as lesões da laringe e da cavidade oral são freqüentes, ao contrário dos seios paranasais, onde se localizava a lesão em nosso estudo. A língua é o sítio mais acometido, seguido da cavidade oral e laringe (10). GOODWIN et al (6) encontraram 66% dos pacientes de sua série com a forma disseminada crônica com lesões orais e 24% com lesões laríngeas.

A lesão em seios paranasais é extremamente rara e tem provável origem na disseminação hematogênica do *Histoplasma capsulatum*. Acreditamos que as alterações constitucionais e a queda de leucócitos, incomum nas formas crônicas, observado em nosso caso são causadas mais pela infecção pelo HIV do que pelo *Histoplasma*. O granuloma, com necrose central, o que de fato foi encontrado em nosso paciente, ocorre mais na forma crônica disseminada, marcada por lesões geralmente indolores, devendo ser diferenciadas de carcinoma e tuberculose (10). A diferenciação do quadro pulmonar no exame de imagem do tórax entre pneumocistose e histoplasmose pulmonar é extremamente difícil (5), entretanto, possível-

mente trata-se do primeiro, pela ausência de massas em mediastino e da raridade de quadro pulmonar difuso na forma disseminada crônica.

A colonização não ocorre como na *Candida* ou *Aspergillus*; a identificação do *Histoplasma capsulatum* garante o diagnóstico correto e a cultura é o exame *gold standard* para a confirmação da histoplasmose, porém é limitada pelo período de incubação de 2 a 4 semanas, fato que ocasionou a necessidade de coleta de tecido para estudo histológico em nosso paciente. A cultura não é muito utilizada nos casos severos, onde a intervenção deve ser rápida, além disso, cultura em Sabouraud tem sucesso apenas de 25 a 40% (2). A cultura é sensível em formas agudas disseminadas, mas pouco sensível nas formas crônicas, contudo, as biópsias das lesões aerodigestivas, se fixadas em Gomori são diagnósticas.

O exame histopatológico do material biópsiado e corado em Gomori, meio apropriado para a observação do *Histoplasma*, foi utilizado pelo patologista, após sugerirmos um possível processo fúngico (Figura 3). Este exame é menos sensível que a cultura e a detecção de antígenos em sangue e urina, podendo alcançar até 75% de sensibilidade (5). Usualmente há poucos organismos nas lesões granulomatosas e nestes casos, o uso do corante de Gomori é muito importante, assim como foi o processo invasivo realizado para conseguir material para estudo (biópsia).

O teste cutâneo com histoplasmina não foi realizado, já que seu valor é apenas epidemiológico e o número de falso-negativos em casos disseminados é muito elevado. O teste da histoplasmina é negativo em 50 a 70% dos casos com a forma disseminada (4). A detecção do antígeno pelos testes sorológicos (fixação de complemento e aglutinação em látex) não foi realizada em nosso caso, porém, é um método rápido e bastante sensível (90% na urina), sendo excelente para avaliar a queda dos títulos do *Histoplasma capsulatum*, monitorando a terapia antifúngica (5). A fixação de complemento tem sido positiva em 2/3 dos casos na forma disseminada, sendo o melhor exame diagnóstico indireto. Em casos disseminados agudos, onde a evolução do quadro é rapidamente progressiva e letal, este teste é bastante útil.

Não há necessidade de tratamento para os casos leves. Suporte ventilatório e sintomáticos são mais importantes nesta fase. A anfotericina B é o tratamento de escolha para os casos disseminados, principalmente naqueles com AIDS, entretanto, sua nefrotoxicidade e necessidade de internação limitaram bastante seu uso (11). Na última década o uso do itraconazol modificou o panorama no tratamento da histoplasmose e com seus poucos efeitos colaterais, uso oral e eficiência antifúngica, ganhou destaque no tratamento de casos disseminados leves e moderados e nas formas pulmo-

nares agudas e crônicas. Nos casos disseminados em pacientes soropositivos, rapidamente progressivos, o uso da anfotericina B por duas semanas, seguidas por um período longo de itraconazol tem sido satisfatório (4). Seu uso em casos disseminados crônicos de pacientes com AIDS é muito eficaz, o que foi comprovado por nós.

---

### COMENTÁRIOS FINAIS

---

A apresentação da rinossinusite foi o que motivou a investigação diagnóstica e levou ao achado da histoplasmose nos seios paranasais e da infecção pelo HIV. Desta forma, o otorrinolaringologista deve estar atento para o diagnóstico de agentes incomuns na etiologia das rinossinusites em indivíduos imunodeprimidos. Ainda deve estar familiarizado com esta entidade, sendo incluída no diagnóstico diferencial das possíveis causas de obstrução nasal.

O histoplasmose requer alto grau de suspeição, direcionando os métodos em busca de uma infecção fúngica, podendo lançar mão até de métodos invasivos, como biópsias endonasais, para que o tratamento correto seja realizado. Desta forma, o patologista deve ser alertado com relação à natureza fúngica da infecção, orientando-o no exame histopatológico.

---

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Butt AA, Carreon J. Histoplasma capsulatum Sinusites. *J Clin Microbiol*, 35 (10): 2649-50, 1997.
2. Blitzer A, Lawson W. Fungal Infections of the Nose and Paranasal Sinuses. *Otolaryngol Clin North Am*, 26 (6): 1007-1013, 1993.
3. Schell WA. Histopathology of Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*, 33 (2): 251-276, 2000.
4. Bradsher RW. Histoplasmosis and Blastomycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 22 (Suppl 2): S102-11, 1996.
5. Kurowski R, Ostapchuk M. Overview of Histoplasmosis. *Am Fam Physician*, 66 (12): 2247-2252, 2002.
6. Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH. Disseminated Histoplasmosis: Clinical and Pathological Correlations. *Medicine*, 59: 1-33, 1980.
7. Lucatorto F, Eversole R. Deep mycoses and Palatal Perforation with Granulomatous Pansinusitis in Acquired Immunodeficiency Syndrome: Case Reports. *Quintessence Int*, 24: 743-48, 1993.
8. Stammberger H. Endoscopic surgery for mycotic and chronic recurring sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 119 (Suppl): S1-S11, 1993.
9. Sataloff RT, Wilborn A, Prestipino A, Hawkshaw M, Cohn J. Histoplasmosis of the Larynx. *Am J Otolaryngol*, 14 (3): 199-205, 1993.
10. Hiltbrand JB, Mcguirt WF. Oropharyngeal Histoplasmosis. *Southern Med J*, 83 (2): 227-31, 1990.
11. Kauffman C. Fungal Infections in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 33 (15): 550-55, 2001.