



Histoplasmoma craniano extra-axial em paciente imunocomprometido, com acometimento secundário do sistema nervoso central – Relato de caso

Extra-axial cranial histoplasmoma in an immunocompromised patient with secondary involvement of the central nervous system – Case report

Leticia Marques Brandão¹, Thiago Dias Fernandes²

- 1 Médica Residente de Infectologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian Ebserh-UFMS
- 2 Neurologista do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian Ebserh-UFMS

Resumo

Histoplasmose é doença fúngica causada pelo *Histoplasma capsulatum*. Considerada rara e autolimitada em indivíduos imunocompetentes, embora também tenha um caráter endêmico sendo capaz de se manifestar de forma disseminada e grave, quando se trata de pacientes imunocomprometidos. Tem baixa incidência em indivíduos saudáveis associada a baixa intensidade de exposição, causando infecção assintomática ou oligossintomática. O diagnóstico exige alta suspeição clínica, visto que os sintomas se assemelham a diversas infecções oportunistas. Este estudo tem por objetivo relatar caso único de infecção pelo *H. capsulatum* com acometimento craniano extra-axial, em um paciente imunodeprimido atendido no serviço de infectologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HUMAP-UFMS/EBSERH). Manifestação rara como histoplasmoma, associado ao comprometimento ósseo, deve ser incluída no diagnóstico diferencial de lesões cranianas. Não há, até este momento, dados de literatura com quadro clínico semelhante.

Abstract

Histoplasmosis is a fungal disease caused by *Histoplasma capsulatum*. It is considered rare and self-limited in immunocompetent individuals, although it also could be endemic, disseminated and severe, in immunocompromised patients. The incidence is low in healthy individuals associated with low exposure intensity, causing asymptomatic or oligosymptomatic infection. Diagnosis requires high clinical suspicion, as the symptoms resemble many opportunistic infections. This study aims to report a single case of infection by *H. capsulatum* with extra-axial cranial involvement, in an immunocompromised patient treated at the infectious diseases service of the University Hospital Maria Aparecida Pedrossian, Federal University of Mato Grosso do Sul (HUMAP-UFMS/EBSERH). A rare manifestation such as histoplasmoma, associated with bone involvement, should be included in the differential diagnosis of cranial lesions. So far, there is no literature data with a similar clinical case.

<http://www.seer.ufms.br/index.php/pecibes/index>

*Autor correspondente:
Leticia Marques Brandão,
HUMAP-UFMS/EBSERH
E-mail do autor:
let.m.brandao@gmail.com

Palavras-chave: SIDA.
Histoplasmose disseminada.
Histoplasma capsulatum.

Key-words: AIDS.
Histoplasmosis. *Histoplasma capsulatum*.

1. Introdução

Histoplasma capsulatum, fungo dimórfico descrito primeiramente entre 1905 e 1906, por Samuel Darling, possui habitat natural em solos ricos em dejetos de pássaros e morcegos. Seu nome baseou-se na presença de histiócitos em amostras de material biológico comprometido¹.

A infecção é adquirida por inoculação de microconídios (forma micelial) nas vias respiratórias durante atividades laborais ou recreacionais em áreas endêmicas^{1,2}.

Apesar da abrangência mundial, esta micose não faz parte das doenças e agravos de notificação compulsória, por conseguinte não há dados precisos sobre a sua incidência e prevalência no mundo¹⁴.

Foi descrita em mais de sessenta países, apresentando maior prevalência em territórios com clima tropical e temperado⁹.

Os casos da Histoplasmose no Brasil são relatados por pesquisadores desde 1958, e já foram registradas 26 microepidemias em diversas unidades da federação, entre elas: Distrito Federal, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Pará, Amazonas, Rio Grande do Norte, Ceará e Bahia¹⁸. A presença fúngica foi detectada em todas as regiões do Brasil, por meio do teste cutâneo com a histoplasmina, revelando as seguintes prevalências: Sudeste 94,7%, Sul 89%, Centro-Oeste 63,10%, Nordeste 61,50%, e Norte 50,1%¹⁹.

A baixa incidência em indivíduos saudáveis associada a uma baixa intensidade de exposição, causa infecção assintomática ou pouco sintomática, com curso autolimitado, diretamente relacionado a competência imunológica do hospedeiro, virulência da cepa infectante e carga parasitária adquirida⁹. Entretanto, tem elevada mortalidade dentre os casos sintomáticos, principalmente na forma disseminada, cujas taxas variam entre 5 e 15%^{2,3}.

Estudo pioneiro em Mato Grosso do Sul, realizado em nosso serviço, identificou 30 pacientes com histoplasmose em um período de 8 anos. Os acometidos, predominantemente homens jovens, naturais e procedentes do Estado, tinham Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) como principal doença de base. As manifestações

clínicas mais frequentes foram: febre, emagrecimento, tosse, hepatoesplenomegalia e linfonomegalia. Formas disseminadas predominaram em mais de 96%, com presença na medula óssea em 40% deles. A confirmação laboratorial ocorreu em 29 casos através do isolamento de *H. capsulatum* e a mortalidade atingiu 40%¹⁶.

Em pacientes com SIDA, essa micose pode evoluir como forma disseminada em 95% dos casos, acometendo predominantemente indivíduos com contagem de células CD4 abaixo de 200/mm³ sendo uma infecção oportunista definidora de SIDA entre 22 e 85% dos pacientes^{3,4}.

O diagnóstico exige alta suspeição clínica, visto que os sintomas se assemelham a diversas infecções oportunistas, entre as mais frequentes estão a pneumocistose e tuberculose⁷. Confirmação definitiva da histoplasmose ocorre através das técnicas laboratoriais: micológicas, histopatológicas, moleculares e imunológicas, nem sempre disponíveis nos serviços¹².

Manifestações raras, com acometimento ósseo e do Sistema Nervoso Central (SNC), são pouco descritas em literatura. Seus aspectos anatomopatológicos e radiológicos de comprometimento ósseo foram abordados em único artigo, com lesão lítica¹⁷. Não há dados sobre histoplasmoma com acometimento craniano.

2. Material e Métodos

Relato de caso, descritivo, de um paciente atendido no serviço de infectologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP-UFMS/EBSERH).

A revisão bibliográfica foi realizada buscando-se artigos publicados sobre o tema, nas bases de dados científicos PUBMED, SciELO e BIREME.

Relato de caso baseado em dados secundários, do prontuário do paciente, com foco nas informações clínicas, laboratoriais, exames de imagem. As seguintes variáveis foram coletadas: idade, sexo, histórico médico pregresso, medicações utilizadas, tratamentos alternativos, exames complementares, evolução clínica.

Posteriormente relacionados e discutidos com os aspectos clínicos científicos encontrados em revisão de

literatura.

Considerando os aspectos éticos, o projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UFMS), sob o Parecer de número: 4.902.780, CAAE: 47955721.7.0000.0021 (ANEXO A) e dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3. Relato de caso

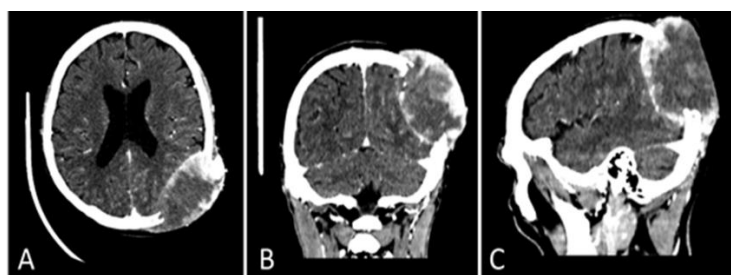
Paciente masculino, 50 anos, antecedentes de SIDA (abertura de caso em 2017 com Herpes Zoster, CD4 100 células/mm³), tabagismo e etilismo, buscou atendimento no Hospital Dia “Esterina Corsini”, com quadro de surgimento de lesão tumoral no lado esquerdo do crânio, com aumento progressivo. Queixava-se de vômitos há três dias, em elevada frequência, astenia, hiporexia e tosse produtiva. Na ocasião, afebril. Estava em uso irregular das medicações contínuas (sulfametoxazol+trimetoprima 400/80mg de 12/12 horas; Azitromicina 500mg 3 vezes na semana, Amitriptilina 25 mg a noite; TARV: Tenofovir+Lamivudina+Dolutegravir). Estava em regular estado geral, desnutrido. Oroscofia apresentando placas esbranquiçadas difusamente em mucosa oral. Tumoração protuberante em região parieto-occipital esquerda, sem flogose, dolorosa à palpação, consistência amolecida, e presença de placas eritemato-descamativas de forma difusa, em região de face, couro cabeludo e tronco. Murmúrio vesicular reduzido em bases. Hepatomegalia a 8 cm do rebordo costal direito, Traube ocupado com baço a 2 cm do rebordo costal esquerdo.

Na ocasião, foi encaminhado para internação hospitalar no HUMAP-UFMS/EBSERH.

Realizou tomografia de crânio evidenciando imagens osteolíticas acometendo a calota craniana, na região parietal esquerda, apresentando densidade de partes moles, expansiva-insuflativa, mantendo interface de contato com a meninge parietal adjacente e com efeito de massa sobre o parênquima encefálico (Figura 1).

Figura 1 - Tomografia de Crânio contrastada apresentando lesão osteolítica acometendo a calota craniana, com efeito de massa sobre o parênquima encefálico adjacente, na região parietal esquerda, respectivamente em cortes axial (A), coronal (B) e sagital (C). Há realce periférico heterogêneo da lesão. Referência neurológica de imagem com

esquerda à direita.



Tomografia de tórax evidenciou lesão osteolítica com rotura da cortical na margem medial da clavícula direita, junto da articulação esterno-clavicular (Figura 2). Lesões semelhantes foram observadas nos corpos vertebrais de T1 e L5.

Derrame pleural bilateral, notadamente à direita e consolidações basais bilaterais com broncogramas aéreos de permeio. Enfisema centrolobular e paraseptal bilateral notadamente em lobos superiores. Tomografia de abdômen e pelve evidenciando hepatoesplenomegalia. Adrenal direita com dimensões aumentadas e perda da morfologia habitual, linfonodomegalia nas regiões retroperitoneal e inguinal.

A tumoração parietal esquerda foi submetida a biópsia com agulha, sendo observados na citologia, células inflamatórias e histiócitos xantomatosos.

Enquanto realizava exames complementares, foi tratado com Fluconazol intravenoso por 14 dias devido à candidíase oral, observando-se importante redução do volume da tumoração craniana.

Devido à concomitante pancitopenia, foi submetido à aspirado de medula óssea, resultando em cultura de material aspirado positiva para *Histoplasma capsulatum*.

Figura 2 – Tomografia de tórax corte coronal, janela óssea, mostrando lesão lítica óssea em porção ínfero-medial da clavícula direita (seta vermelha).



Punção lombar evidenciou celularidade normal, glicorraquia normal e discreta hiperproteinorraquia, com VDRL e teste rápido molecular para tuberculose, negativos.

Nova biópsia da tumoração foi realizada, demonstrando processo inflamatório em atividade com necrose liquefativa e foco abscessivo.

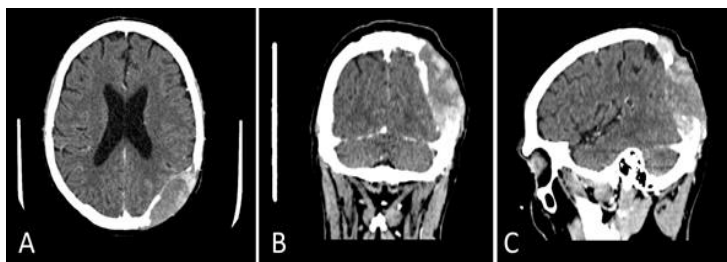
Exames de rastreio para mieloma múltiplo foram normais.

Frente ao quadro de satisfatória resposta clínica e redução da tumoração ao uso de droga antifúngica (fluconazol), a hipótese de histoplasmose disseminada associada a histoplasmoma extra-axial foi levantada, associada ao resultado de aspirado de medula óssea.

Foi administrada combinação de antifúngicos com anfotericina B complexo lipídico e itraconazol na fase de manutenção, por período prolongado, estando de acordo com o preconizado na literatura^{3,13}.

Após 50 dias de tratamento foi observada importante redução da tumoração, documentada através de imagem (Figura 3).

Figura 3 - Tomografia de Crânio evidenciando mesma lesão da Figura 1, após 50 dias de tratamento, com importante redução de volume, respectivamente em cortes axial (A), coronal (B) e sagital (C).



4. Discussão

Histoplasmose é doença de difícil diagnóstico devido à elevada inespecificidade dos sintomas e baixa acurácia dos testes existentes². As localizações osteoarticulares das infecções por *Histoplasma capsulatum* representam entre 3 a 5% das apresentações clínicas¹⁵. O acometimento de SNC ocorre entre 5 e 10% dos casos, porém apenas 25% apresentam sintomas neurológicos, representando mais uma barreira para o diagnóstico¹⁴. Em pacientes com SIDA, devido às múltiplas possibilidades

infeciosas quanto neoplásicas causadas pela imunossupressão torna-se desafiador elucidar o caso. Nosso território, considerado área endêmica, a suspeita diagnóstica de histoplasmose não pode ser refutada, lançando mão dos meios diagnósticos disponíveis ou prova terapêutica^{2,9}.

As apresentações neurológicas variam de meningite crônica, que evolui com hidrocefalia, até formação de lesões expansivas encefálicas e/ou medulares^{6,11}.

A descrição clínica, o diagnóstico e o progresso do tratamento da histoplasmose óssea são mal documentados. Seus aspectos anatomopatológicos e radiológicos foram descritos em único estudo¹⁷.

Não há revisão abrangente da literatura contemporânea que analisa a distribuição, manifestações clínicas, diagnóstico e resultado de tratamento de micoses osteoarticulares causadas por fungos dimórficos.

Essa doença, quando acomete SNC, cursa predominantemente com quadro neurológico grave, independentemente de se desenvolver de forma isolada no SNC de um imunocompetente ou não^{2,4}.

A prevalência aumenta em casos de imunossupressão, principalmente celular, podendo ser confundida nos métodos de diagnóstico por imagem e por sorologia, com lesões oportunistas de diferentes etiologias ou mesmo neoplásicas^{3,5,7}.

O acometimento da histoplasmose em SNC sob forma tumoral é rara e está, na maioria das vezes, relacionada como manifestação de uma forma da doença disseminada¹¹. Os achados em exames de imagem são inespecíficos, podendo apresentar histoplasmomas em tomografia computadorizada com lesões expansivas hipodensas associadas à captação anelar pelo contraste^{7,10}. Em outros casos ocorre meningite, com impregnação meníngea intensa após injeção endovenosa de contraste, sem predileção por topografia específica⁵.

O diagnóstico de certeza da neuro-histoplasmose é difícil, devido à baixa sensibilidade e especificidade das reações imunológicas no líquido cefalorraquidiano (LCR). Isto se deve: (a) às características imunopatogênicas da doença, com baixa produção de anticorpos específicos (a

reação inflamatória é predominantemente de tipo celular); (b) à dificuldade técnica de padronizar reações de ELISA ou de hemaglutinação do LCR^{3,7,12}.

O teste mais utilizado é a reação de fixação de complemento para histoplasmose no sangue^{3,5}. A biópsia com retirada de tecido para análise anatomopatológica é o padrão ouro no diagnóstico, sendo possível realização de diagnóstico através de cultura^{4,6,8}.

Um estudo incluindo 222 infecções ósseas e articulares com fungos dimórficos entre 1970 e 2012, encontrou 7,7% de prevalência de *H. capsulatum* incluindo 12 casos (70,6%) que necessitaram de abordagem cirúrgica em face do fracasso de um tratamento antifúngico isolado. Portanto, é provável que os antifúngicos não penetrem em abscessos frios e necrose¹⁵.

Em relação a terapêutica, a anfotericina B é a droga de escolha mesmo com sua baixa penetração no SNC, corroborando para alta mortalidade e recidivas após tratamento^{2,7,8}. Os azólicos (itraconazol e fluconazol) também possuem baixa eficácia, apresentando recrudescência e dificuldade na obtenção da cura total e definitiva, representando menos de 50% dos casos^{18,19}.

Neste estudo, o paciente obteve inicialmente resposta ao fluconazol, prescrito devido candidíase oral, sugerindo que a lesão craniana era de origem fúngica, procedendo diagnóstico da histoplasmose disseminada após realização de aspirado medular. Tais evidências foram corroboradas pela presença de histiócitos na avaliação citológica do material da lesão biopsiada. A continuidade da melhora clínica e radiológica da lesão após tratamento com anfotericina B complexo lipídico e itraconazol, fortaleceu a hipótese aventada, como prova terapêutica.

Embora o tratamento clínico seja bem estabelecido, não há consenso sobre possibilidade de manejo cirúrgico, incluindo ressecção com margem ampla de lesões em tecido ósseo diretamente acometido, notadamente osso craniano, passível de futura reposição com cranioplastia^{15,17,20}.

Apesar de manifestação rara da histoplasmose, os histoplasmomas devem ser incluídos no diagnóstico diferencial de lesões cranianas e cerebrais expansivas, com

captação anelar de contraste, bem como de lesões ósseas líticas, principalmente em pacientes imunocomprometidos, devido à alta mortalidade dessas formas e possibilidade de cura com adequado manejo clínico e eventualmente cirúrgico^{15,17}.

5. Agradecimentos

Agradeço toda a equipe do HUMAP-UFMS/EBSERH.

6. Declaração

A experiência aqui relatada não recebeu patrocínios sendo planejada e executada no âmbito de um hospital universitário público da rede Ebserh, não havendo qualquer conflito de interesse.

7. Referências

1. Darling, ST T. *A protozoön general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen and lymphnodes.* (1906). Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.1906.62510440037003>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
2. Negroni R. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. *Rev Iberoamer Micol.* 2000;17:159-67. Disponível em: <http://www.dermatophytes.reviberoammicol.com/p159167.pdf>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
3. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(6):844-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/427880>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
4. Bianchi, M. H. Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica em la Histoplasmosis asociada al Sida. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2004; 21: 75-78. Disponível em: <http://www.reviberoammicol.com/2004-21/075078.pdf>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
5. Nasser JA, Confort CI, Ferraz A, Esperança JC, Duarte F. Biópsia cerebral estereotáxica em pacientes com AIDS com sintomas neurológicos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 56(2), 212-217. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1998000200008>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
6. Veeravagu A, Ludwig C, Camara-Quintana JQ, Jiang B, Lad N, Shuer L. Fungal Infection of a Ventriculoperitoneal Shunt: Histoplasmosis Diagnosis and Treatment. *World Neurosurg.* 2013;80(1-2):222.e5-13. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.12.016>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
7. Hariri OR, Minasian T, Quadri SA, Dyrgerova A, Farr S, Miulli DE, et al. Histoplasmosis with Deep CNS Involvement:

- Case Presentation with Discussion and and Literature Review. *J Neurol Surg Rep.* 2015 Jul;76(1):e167-72. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554932>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
8. Andrade AI, Donato M, Previgliano C, Hardjasudarma M. Histoplasmosis brain abscesses in an immunocompetent adult. A case report and literature review. *Neuroradiol J.* 2014;27(3):334-8. Disponível em: <https://doi.org/10.15274/NRJ-2014-10038>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 9. Colombo, AL. et al. *Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America.* Medical Mycology, n. November, p. 1–14, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/13693786.2011.577821>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 10. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. Histoplasma capsulatum infections of the central nervous system: a clinical review. *Medicine* 1990;69:244-260. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00005792-199007000-00006>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 11. Shapiro JL, LUX JJ, Sproffkin BE. *Histoplasmosis of the central nervous system.* Am. J. Path., 1955, 31:319-335. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1942517/>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 12. Guimarães AJ, Nosanchuk JD, Zancopé-Oliveira RM. .Diagnosis of histoplasmosis. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 37, n. 1, p. 1–13, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822006000100001>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 13. L. J.Wheat, A. G. Freifeld, M. B. Kleiman et al., Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, vol. 45, no. 7, pp. 807–825, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/521259>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 14. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(8):1199-202. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/428842>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 15. Rammaert B, Gamaletsou MN, Zeller, V. et al. Dimorphic fungal osteoarticular infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33, 2131–2140 (2014). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2149-0>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 16. Chang, MR et al. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in the Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* [online]. 2007, v. 49, n. 1, pp. 37-39. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652007000100007>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 17. M. Gaume, L. Marie-Hardy, F. Larousserie, M. Lavielle, C. Roux, P. Leclerc, A. Paugam, D. Archambeau, L. Eyrolle, R. Gauzit, O. Lortholary, P. Anract, L. Epelboin, D. Salmon, Histoplasmosse ostéo-articulaire à *Histoplasma capsulatum*, *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 47, Issue 8, 2017, Pages 554-557, ISSN 0399-077X. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.05.009>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 18. Aidé, M. A. Histoplasmosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 35, n. 11, p. 1145-1151, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001100013>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 19. Ferreira, B. D. S. *Histoplasmosse disseminada em pacientes com AIDS: Características clínico-epidemiológicas e análise espacial em hospital de referência de uma metrópole do centro-oeste brasileiro.* 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública) Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/7701>. Acesso em: 29 de nov. de 2021
 20. Maricevich, Pablo et al. *Cranioplastias: estratégias cirúrgicas de reconstrução.* Rev. bras. cir. plást, v. 31, n. 1, p. 32-42, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2177-1235.2016RBCP0006>. Acesso em: 29 de nov. de 2021