



**Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos
Universidade Federal da Bahia
Serviço de Dermatologia**



Trabalho de Conclusão de Curso

**Relato de caso de histoplasmose mucocutânea em
paciente em uso de terapia imunossupressora**

Bárbara Fernandes Dantas Dias

Salvador/BA, 2024



**Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos
Universidade Federal da Bahia
Serviço de Dermatologia**



Trabalho de Conclusão de Curso

Relato de caso de histoplasmose mucocutânea em paciente em uso de terapia imunossupressora

**Bárbara Fernandes Dantas Dias
Professora orientadora: Dra. Ana Lísia C. N. G. da Costa**

Monografia apresentada como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão da Residência Médica em Dermatologia da Universidade Federal da Bahia.

Salvador/BA, 2024

Aos meus pais e ao meu marido, pelo apoio incondicional, paciência e incentivo diários. Aos mestres que foram inspiração. E aos pacientes, pela contribuição e aprendizado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por ter me dado forças para lutar pelos meus sonhos e por ter permitido essa conquista. À minha família, em especial meu marido e meus pais, pelo apoio incondicional, paciência e incentivo diários. Por fim, aos mestres e grandes exemplos que cruzaram meu caminho e que me serviram de inspiração, além de toda a equipe DermaUFBA, por todo o aprendizado, carinho e auxílio nesses três anos.

“Faça com que os sonhos devorem sua vida para que a vida não devore
seus sonhos.”

“Faites que le rêve dévore votre vie afin que la vie ne dévore pas votre
rêve.”

RESUMO

Introdução: A Histoplasmose é uma micose, com principal sítio de acometimento o pulmão. A forma mucocutânea em pacientes soronegativos para vírus da imunodeficiência primária é pouco descrita. **Relato de caso:** Feminino, 43 anos, proveniente da capital, com relato de frequentar zona rural e diagnosticada previamente com lúpus eritematoso sistêmico. Apresentou exulceração oral inicialmente assintomática em palato duro, que evoluiu com dor, infiltração, edema e úlcera labial (Fig.1 e 2). Fez uso prévio de Tocilizumabe e estava em uso contínuo de hidroxicloroquina e prednisona há 1 ano do início do quadro. Atribuiu-se a sintomatologia a atividade lúpica e infecções secundárias, porém mantinha piora mesmo com otimização de tratamento. Biópsia e cultura das lesões evidenciaram *Histoplasma capsulatum* (Fig.4). Introduziu-se Anfotericina B, substituída posteriormente por Itraconazol, com melhora (Fig.3). **Conclusão:** A apresentação cutânea primária é rara e o adequado tratamento muda seu curso, sendo o presente relato de caso relevante.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- **HIV** - Vírus da imunodeficiência humana
- **HCP** - Histoplasnose cutânea primária
- **AP** – Anatomopatológico
- **HE** – Hematoxilina-eosina
- **LES** – Lúpus eritematoso sistêmico
- **PAS** – Ácido Periódico de Schiff

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	9
II. OBJETIVO	10
III. RELATO DE CASO	11
IV. DISCUSSÃO	13
V. CONCLUSÃO	15
VI. CONFLITOS DE INTERESSE	16
VII. REFERÊNCIAS	17
VIII. ANEXO 1 – IMAGENS	18
IX. ANEXO 2 – CERTIFICADO DE EXIBIÇÃO DE PÔSTER EM CONGRESSO	20
X. ANEXO 3 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO TRABALHO À REDE PESQUISA	21

I. INTRODUÇÃO

A histoplasmose é causada pelo fungo dimorfo *Histoplasma capsulatum*.^{1,3,5} É endêmica em regiões de clima temperado e tropical³ e mais comum em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV).¹

A infecção ocorre, principalmente, pela inalação de esporos localizados em locais onde há fezes de morcego ou aves.^{3,5,6} Possui diversas formas de manifestação, desde infecção assintomática até disseminada, sendo usualmente assintomática em imunocompetentes.^{1,3} As manifestações cutâneas são mais comumente descritas em indivíduos imunocomprometidos, sendo definidora de AIDS em indivíduos HIV positivos.¹

Existe amplo espectro de apresentação das lesões, com descrição em literatura desde placas eritematosas, maculopápulas, crostas, lesões verrucosas, pápulas e nódulos descamativos, abscessos, úlceras, erupção acneiforme e variceliformes, até lesões molusco contagioso-like.¹

A manifestação cutânea nas formas não primárias se dá por disseminação hematogênica. Já na histoplasmose cutânea primária (HCP), entidade pouco descrita, a maior parte dos casos estão relacionados com trauma e, portanto, inoculação direta do patógeno.^{3,5}

Devido à falta de especificidade das lesões, o diagnóstico é desafiador.^{1,3,5} A confirmação se dá através do exame anatomopatológico (AP) e da cultura.^{1-3,5} Já o tratamento varia conforme a forma clínica.^{2,3,5}

Relatamos o caso de uma paciente com imunocomprometimento secundário ao uso de corticosteroide, com fraco vínculo epidemiológico, apresentando Histoplasmose mucocutânea primária com lesões exuberantes, abordando a dificuldade em se obter o diagnóstico e a conduta farmacológica.

II. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é relatar caso exuberante de histoplasmoze mucocutânea em uma paciente que utilizava terapia imunossupressora de longa data, ressaltando a importância da avaliação dermatológica para pacientes em terapia imunossupressora.

III. RELATO DE CASO

Feminino, 43 anos, proveniente da capital, com relato de frequentar sítio em zona rural e de diagnóstico prévio de lúpus eritematoso sistêmico (LES) há 11 anos, com relato de artrite, febre e astenia ao diagnóstico. Apresentava ainda placa de alopecia em couro cabeludo.

Cursava há 2 anos e meio com episódios de exulcerações orais, inicialmente assintomáticas. História de uso prévio de Tocilizumabe e vinha em uso contínuo de prednisona em baixa dose, de 5 a 10mg ao dia, há 1 ano do início dos sintomas. Iniciou acompanhamento ambulatorial em serviço de referência após 1 ano e meio do surgimento das lesões, relatando dor local. Não apresentava outras comorbidades e as sorologias para HIV, hepatites B e C e VDRL eram não reagentes. Fez biópsia inicial, que apresentou denso infiltrado inflamatório na derme.

A sintomatologia foi então atribuída a atividade da doença de base e a infecções bacterianas secundárias. Aumentou-se gradualmente a dose do corticoide e foram prescritos múltiplos antimicrobianos no período de 1 ano. Porém, mantinha surgimento de lesões orais, evoluindo com infiltração de todo o palato e da mucosa jugal à esquerda. Associado, apresentava edema e ulceração labial, além de dificuldade na fala e na deglutição, tendo perdido 10kg no último mês. Apesar do relato de frequentar sítio, negava contato com galinheiros, cavernas e atividades que envolvessem solo, além de traumas locais.

Ao exame físico, apresentava fácies cushingoide, edema palpebral bilateral e em lábios, associado a úlceras orais e em lábios, mucosa jugal e palato duro. Negava febre e sintomas respiratórios desde o início do quadro.

Optou-se então por nova biópsia e internamento. O AP evidenciou infiltrado inflamatório mononuclear difuso com presença de micro-organismos intracitoplasmáticos em macrófagos. A pesquisa por fungos pelas colorações Ácido Periódico de Schiff (PAS) e GROCOTT foi positiva para *Histoplasma sp* e a cultura evidenciou *Histoplasma capsulatum*.

Foi, então, prescrita Anfotericina B complexo lipídico, porém paciente apresentou hipocalcemia e pancitopenia, com necessidade de reposições endovenosas e hemotransfusão logo após primeiras doses. Como não possuía

alterações hematológicas prévias, ambas foram atribuídas ao medicamento, tendo sido o mesmo cessado sem necessidade de estudo da medula óssea.

Como já havia apresentado resposta expressiva após doses iniciais, com melhora na deglutição e na articulação de palavras, além de terem sido descartados acometimento pulmonar e sistêmico, foi optado por transicionar tratamento para Itraconazol. Foi realizado 200mg, via oral, de 8 em 8 horas por 3 dias, e, posteriormente, mantido 200mg, via oral, de 12 em 12 horas, introduzido em contexto hospitalar. Vale mencionar que no decorrer do internamento apresentou também quadro extenso de herpes zóster.

Paciente completou ambulatorialmente o tratamento por via oral com Itraconazol durante 4 meses, apresentando regressão completa das lesões, sem recidivas até o momento. Mantém acompanhamento no serviço de Dermatologia.

IV. DISCUSSÃO

A Histoplasmose incide em todas as regiões do Brasil,³ com positividade de até 90% em algumas áreas. Com o advento do HIV e com o aumento do uso de medicações imunossupressoras, houve elevação no número de diagnósticos.^{2,6}

As suas manifestações são variáveis e dependem de diversos fatores, como sítio de inoculação, virulência, quantidade de esporos e estado imune do hospedeiro^{1,3,5}. Tem como principal sítio de infecção os pulmões, existindo a forma pulmonar aguda, subaguda ou crônica. Existe ainda a forma disseminada, resultado da complicação da infecção pulmonar primária e que é uma forma mais comum em imunossupressos. Nela, são descritas lesões cutâneas em até 11% dos casos, resultando essas lesões da invasão secundária da pele por disseminação hematogênica de macrófagos parasitados.^{3,5}

Já a HCP se trata de uma forma que tem como sítio de acometimento primário a própria pele, o que se correlaciona com implantação direta do agente por quebra da barreira cutânea, muitas vezes relacionado ao trauma.^{3,5} Nessa forma, assim como nas demais, a condição imunológica do paciente é fator importante quanto a manifestação da patologia. O presente estudo apresentou um relato de HCP em uma paciente do sexo feminino, portadora de lúpus, em uso de terapia imunossupressora de longa data. A imunossupressão da paciente do presente caso provavelmente foi fator determinante não apenas para sua ocorrência, mas contribuiu também para sua exuberância. Vale mencionar que uso crônico de corticoides, mesmo em doses abaixo de 1mg/kg/dia, tem efeito heterogêneo entre os indivíduos e, assim como o lúpus, é fator de risco para infecções oportunistas.⁴ A mesma apresentou, ainda, herpes zóster durante o internamento, o que ratifica seu estado imunológico comprometido.

Como as lesões cutâneas da histoplasmose são polimórficas e, dessa forma, inespecíficas, a HCP faz diagnóstico diferencial com diversas outras patologias³ e o seu diagnóstico exige alto grau de suspeição, especialmente em indivíduos imunocomprometidos.¹ O AP tem, então, importante papel no diagnóstico. Da mesma forma, colorações especiais para fungo, como PAS e Grocott, e cultura auxiliam na identificação do agente.^{1,3}

A paciente apresentava lesões ulceradas, o que inclui diversos diagnósticos diferenciais, inclusive sua própria doença de base, o lúpus. A inexistência de lesão específica da HCP associado a sua rara descrição na literatura e ao fraco vínculo epidemiológico no caso em questão tornaram o diagnóstico desafiador. O AP com identificação direta do patógeno foi, portanto, essencial para elucidação.

A HCP possui boa resposta à Anfotericina B e aos triazóis,³ sendo a Anfotericina B usada no tratamento da histoplasmose grave ou disseminada. Já Itraconazol é usado na doença leve ou como uma terapia complementar após resposta inicial a Anfotericina B.^{2,3} Em geral, a forma mucocutânea é adequadamente tratada com Itraconazol. O tempo de tratamento é variável, com remissão normalmente no período entre 3 e 8 semanas.³ No caso da paciente em questão, a mesma apresentou excelente resposta após 5 doses da Anfotericina B e, no primeiro retorno ambulatorial cerca de 1 mês após início do tratamento, já apresentava regressão importante das lesões. Porém, devido à extensão do quadro, foi optado pela manutenção do tratamento até completar 12 semanas.

Devido a rara descrição na literatura de HCP, associado às peculiaridades de fraco vínculo epidemiológico e à exuberância das lesões, o presente relato destaca a importância da inclusão desta suspeita diagnóstica em portadores de lúpus com lesões orais.

V. CONCLUSÃO

A rara descrição na literatura, bem como as várias apresentações clínicas da HCP, fazem com que muitas vezes seu diagnóstico seja retardado, afetando diretamente a qualidade de vida dos pacientes.

Desta forma, HCP deve estar entre os diagnósticos diferenciais de úlceras orais, especialmente em pacientes imunocomprometidos, sendo imperativa a realização de coleta de material com envio para anatomia patológica e cultura.

Por se tratar do especialista em lesões não apenas cutâneas, mas também mucosas, o médico dermatologista será o maestro responsável por formular as hipóteses diagnósticas, bem como realizar a coleta do material a ser analisado e conduzir integralmente o caso.

VI. CONFLITOS DE INTERESSE

A partir da análise realizada, considerando os preceitos médicos disciplinadores, não foi identificada situação de conflito de interesse.

VII. REFERÊNCIAS

1. Ahuja A, Bhardwaj M, Agarwal P. Cutaneous Histoplasmosis in HIV Seronegative Patients: A Clinicopathological Analysis. *Dermatology* 2021 Feb; 237(6):934–939.
2. Azar, MM, Loyd, JL, Relich, RF, Wheat, LJ, Hage, CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*; 2020 Feb; 41(1):13-30.
3. Batista, JM, Martins, MA, Bertollo, CM. Histoplasmose cutânea primária de difícil tratamento em paciente imunocompetente: relato de caso e revisão da literatura. *Einstein (São Paulo)*. 2021;19:1-4.
4. Freitas T, Souza D. Corticoides Sistêmicos na Prática Dermatológica. Parte I- Principais efeitos adversos. *An Bras Dermatol*. 2007;82(1):63-70
5. Saheki, MN, Schubach, AO, Salgueiro, MM, Conceição-Silva, F, Wanke, B, Lazera, M. Histoplasmose cutânea primária: relato de caso em paciente imunocompetente e revisão de literatura. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Nov./Dez. 2008; 41(6):680-682.
6. Wheat, LJ, Azar, MM, Bahr, NC, Spec, A, Relich RF, Hage, C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am*; 2016 Mar; 30(1):207–227

VIII. ANEXO 1 – IMAGENS

Figura 1 – Fig.1 - Edema e lesões ulceradas em lábios à direita



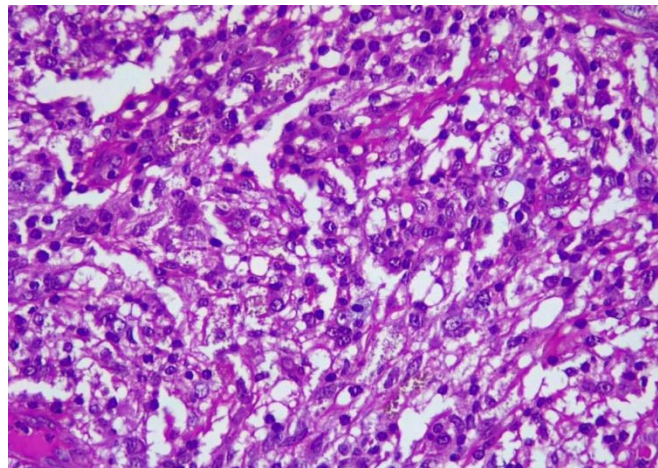
Figura 2 – Fig.2 - Lesões ulceradas de aspecto infiltrativo em palato duro



Figura 3 – Fig.3 - Lesões em cicatrização após início do tratamento



Figura 4 – Anatomopatológico (HE) *Histoplasma capsulatum* no citoplasma de macrófagos



IX. ANEXO 2 – CERTIFICADO DE EXIBIÇÃO DE PÔSTER EM CONGRESSO



X. ANEXO 3 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO TRABALHO À REDE PESQUISA



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Rua Doutor Augusto Viana, s/nº - Bairro Canela
Salvador-BA, CEP 40110-060
- <http://hupes.ebserh.gov.br>

Carta - SEI nº 22/2024/SGPITS/GEP/HUPES-UFBA-EBSERH

Salvador, data da assinatura eletrônica.

CARTA DE ANUÊNCIA

Informo para os devidos fins e efeitos legais, objetivando atender as exigências para a obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, e como representante legal da Instituição, estar ciente do projeto de pesquisa: "RELATO DE CASO DE HISTOPLASMOSE MUCOCUTÂNEA EM PACIENTE EM USO DE TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA", sob a responsabilidade do Pesquisador Principal ANA LÍSIA CUNHA NASCIMENTO GIUDICE DA COSTA.

Declaro ainda conhecer e cumprir as orientações e determinações fixadas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde e demais legislações complementares.

No caso do não cumprimento, por parte do pesquisador, das determinações éticas e legais, a Gerência de Ensino e Pesquisa tem a liberdade de retirar a anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

O projeto está exequível. Todos os documentos referentes ao projeto devem ser incluídos na Plataforma Brasil (cadastrar para o Hospital Universitário Professor Edgard Santos - HUPES - CNPJ 15.180.714/0002-87), incluindo esta carta de anuência. Após a inclusão na Plataforma Brasil, a folha de rosto será gerada, assinada pelo pesquisador responsável e devolvida escaneada, por e-mail, ao SGPIT/GEPE/HUPES (sgpits.hupes-ufba@ebserh.gov.br). Quando obtivermos a assinatura do superintendente, a folha de rosto será reenviada ao pesquisador para finalização da submissão à Plataforma Brasil.

O presente projeto teve exequibilidade aprovada constando as anuências dos seguintes Setores/Unidades:

***Unidade de Clínica Médica**

O SGPIT não avalia o conteúdo do TCLE/Assentimento/Dispensa, o que será feito pelo CEP.

Dra. Cristina Vitor

Enfermeira - Setor de Gestão de Pesquisa e Inovação Tecnológica em Saúde
Gerência de Ensino, Pesquisa e Extensão
Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares