

Revista da Universidade Vale do Rio Verde
ISSN: 1517-0276 / EISSN: 2236-5362
v. 17 | n. 1 | Ano 2019

Lauana Aparecida Santos

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em
Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal
de Alfenas - UNIFAL
lauanasantos20@gmail.com

Adriano Macedo de Oliveira

Médico Patologista e Professor da Universidade
José do Rosário Vellano - UNIFENAS
adrianomacedo@unifenas.br

HISTOPLASMOSE PULMONAR: UMA REVISÃO

RESUMO

A histoplasmose pulmonar é uma micose causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, sendo considerada como uma das infecções respiratórias fúngicas mais comum e prevalente em indivíduos imunocomprometidos. Esta infecção fúngica é amplamente distribuída geograficamente. O processo de infecção da histoplasmose ocorre quando os microconídios são inalados chegando aos alvéolos pulmonares e causando a histoplasmose pulmonar. Este artigo tem como objetivo descrever a doença histoplasmose pulmonar, abordando a clínica, epidemiologia, diagnósticos laboratoriais e tratamento. Realizou-se uma busca de artigos científicos em base de dados como PubMed, Scielo, Lilacs e Cochrane. A importância da abordagem deste assunto se deve pelo fato da alta prevalência desta patologia e acometer principalmente indivíduos imunocomprometidos. Concluiu-se que são necessários mais estudos a respeito da histoplasmose pulmonar, destacando a importância de conhecer mais sobre a fisiopatologia da doença e melhores condutas clínicas para o diagnóstico e tratamento, pois, pode-se ser diagnosticada erroneamente com outras patologias que acometem os pulmões.

Palavras-chave: *Histoplasma capsulatum*. Histoplasmose pulmonar. Micoses sistêmicas.

PULMONARY HISTOPLASMOSIS: A REVIEW

ABSTRACT

Pulmonary histoplasmosis is a mycosis caused by the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*, being considered as one of the most common and prevalent fungal respiratory infections in immunocompromised individuals. This fungal infection is widely distributed geographically. The process of histoplasmosis infection occurs when microconidia are inhaled into the pulmonary alveoli and causing pulmonary histoplasmosis. This article aims to describe the pulmonary histoplasmosis disease, addressing clinical, epidemiology, laboratory diagnoses and treatment. A search of scientific articles in databases such as PubMed, Scielo, Lilacs and Cochrane was carried out. The importance of addressing this issue is due to the fact that the prevalence of this condition is high and affects mainly immunocompromised individuals. It was concluded that further studies are needed regarding pulmonary histoplasmosis, highlighting the importance of knowing more about the pathophysiology of the disease and better clinical practices for diagnosis and treatment, since it can be mistakenly diagnosed with other pathologies affecting the lungs.

Keywords: *Histoplasma capsulatum*. Pulmonary histoplasmosis. Systemic mycoses.

1. INTRODUÇÃO

A histoplasmose pulmonar é uma micose causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, sendo considerada como uma das infecções respiratórias fúngicas mais comum no mundo (YANG et al., 2013). Esta doença foi descrita pela primeira vez por Samuel Darling, no Panamá entre 1905 e 1906. Este patologista necropsiou três casos disseminados desta doença, sendo que dois eram provenientes da Ilha de Martinica, onde está micose é reconhecida atualmente como endêmica. A histoplasmose foi descrita como similar à leishmaniose visceral, sendo considerada erroneamente provocada por um protozoário encapsulado (BRADSHER, 1996; ANTINORI, 2014). Posteriormente em 1934, este microrganismo foi identificado como um fungo dimórfico. *Histoplasma capsulatum* que possui a forma micelial (encontrada em solos, seu habitat natural) e leveduriforme (encontrada nos processos infecciosos) (BRADSHER, 1996;). Há duas variantes deste microrganismo que são patogênicas ao ser humano; sendo *H. capsulatum* var. *capsulatum* e *H. capsulatum* var. *duboisii* e uma terceira que é patogênica para equinos sendo a variante *H. capsulatum* var. *farcinosum* (ANTINORI, 2014). *H. capsulatum* tem como seu habitat natural os solos ricos em nitrogênio principalmente aqueles repletos em dejetos de pássaros e morcegos (OIKAWA et al., 2010). O fungo pode ser encontrado em locais como cavernas, árvores de pernoite, ocos de árvores,

galinheiros, minas, caixas d'água, construções velhas abandonadas, porões e forros de casas. Esta doença está distribuída geograficamente pelas regiões centrais e sul dos Estados Unidos, maior parte da América Latina e também foram relatados casos na Ásia e na África e raramente foi descrita na Europa (OIKAWA et al., 2010; MARTINS et al., 2003). O processo infeccioso ocorre quando o homem inala conídios presentes na natureza. A maioria das infecções é leve ou subclínica e pode ser diagnosticada retrospectivamente por meio da prova cutânea com a histoplasmina, ou pela presença de pequenas lesões calcificadas contendo os fungos nos pulmões e linfonodos mediastinais. A maioria dos conídios inalados chega intactos aos alvéolos pulmonares, estimulando uma resposta inflamatória do hospedeiro, composta de células mononucleares e macrófagos, que são inaptos para destruir este microrganismo (FERREIRA, 2009). Uma vez inalados as partículas fúngicas, a temperatura corporal do hospedeiro favorece que ocorra a germinação do fungo e liberação de suas formas leveduriformes que serão fagocitadas pelos macrófagos alveolares (NOSANCHUK et al., 2012). As leveduras no interior dos macrófagos não são destruídas e assim ocorrendo à proliferação fúngica. Ocorre uma broncopneumonia que envolve os lobos pulmonares secundários. Estes microrganismos por via linfática chegam aos linfonodos regionais, promovendo um novo foco inflamatório. Por fim, pode ocorrer a disseminação deste fungo por via

hematogênica, acometendo o baço e outros órgãos (YANG et al., 2013; NOSANCHUK et al., 2012). A inalação de conídios deste fungo leva ao aparecimento de uma forma pulmonar aguda e grave da histoplasmose, decorridos o período de incubação que pode ocorrer de uma a três semanas. A histoplasmose pulmonar aguda é uma doença auto-limitada que ocorre principalmente em crianças expostas ao microrganismo pela primeira vez. Os sintomas incluem febre, mal-estar, dor de cabeça e fraqueza; desconforto no peito substernal e tosse seca, caracterizando uma pneumonia aguda (KAUFFMAN, 2007). A histoplasmose cavitária crônica é mais frequente em idosos. Observa-se neste processo infeccioso fúngico que a inflamação intersticial forma uma bolha enfisematosa que frequentemente envolve os segmentos apicais e posteriores dos pulmões. Os sintomas desta manifestação clínica são febre baixa vespertina, perda de peso, sudorese noturna, dor torácica e tosse com expectoração hemoptoica (SANTOS, et al., 2009). O objetivo deste estudo foi abordar os aspectos clínicos, epidemiológicos e diagnósticos laboratoriais de indivíduos acometidos pela histoplasmose pulmonar. Para tanto, vale ressaltar as questões que nortearam este estudo: A alta prevalência desta doença faz-se necessário o conhecimento do agente causador desta patologia. O aumento de indivíduos imunocomprometidos e sua relação com infecções provocadas por este fungo. A problemática da rápida progressão da doença e a associação com o diagnóstico preciso e um adequado tratamento. Diante deste contexto este artigo é uma revisão bibliográfica que aborda este tema.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão de literatura científica não sistemática. Foram consultados artigos a partir de uma busca utilizando as plataformas de pesquisa PubMed, Scielo, Lilacs e Cochrane. Os descritores utilizados foram; *Histoplasma capsulatum*, Histoplasmose pulmonar e Micoses sistêmicas, foram encontrados artigos nos idiomas inglês, espanhol e português. Após a busca, foram selecionados os estudos mais relevantes ao tema, totalizando 28 publicações. Os estudos selecionados foram lidos, sendo identificadas informações relacionadas ao aspecto do fungo e suas características, aspectos epidemiológicos da doença, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

3 REVISÃO DE LITERATURA

As micoses sistêmicas endêmicas mais comumente encontradas nas Américas são provocadas pelos fungos dimórficos *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Coccidioides immitis*. *Histoplasma capsulatum* é o agente etiológico da histoplasmose que é uma doença que possui características granulomatosa tendo predileção pelo pulmão e órgãos do sistema imunológico (NOSANCHUK et al., 2012; LOCKHART et al., 2009). *H. capsulatum* apresenta colônias em ágar Sabouraud dextrose na temperatura de 25 a 30 °C de coloração branco a acastanhado (SANTOS et al., 2009). Este fungo possui dois tipos de conídios sendo, os macroconídios ou conídios e os microconídios (RADHAKRISHNAN et al., 2016). Os macroconídios apresentam uma parede celular de

espessura de 8 a 15 µm de diâmetro com projeções distintas da superfície. Os microconídios são estruturas minúsculas, lisas e de 2 a 4 µm de diâmetro, sendo a forma infecciosa deste fungo (KAUFFMAN, 2007; DARLING, 1906). A 37 ° C in vitro e nos tecidos dos organismos, este fungo converte para a fase de levedura. Este microrganismo pode ser encontrado dentro de macrófagos. Nos tecidos parece ser rodeado por uma zona clara podendo ser interpretado como uma cápsula levando a uma interpretação errônea como ocorrida por Darling, 1906. Uma relação pode ser definida entre *H. capsulatum* e a presença de aves (AIDÉ, 2009). A alta temperatura corporal dos pássaros não permite que o fungo os hospede. No entanto, o solo rico em fezes destes animais pode permitir o crescimento deste microrganismo (HARIRI, 2015). Já os morcegos, por serem mamíferos, podem hospedar este fungo no trato gastrointestinal, disseminando-os a partir do seu habitat, em cavernas, entre outros. Uma vez, presentes no solo, este fungo persiste indefinidamente. O solo contaminado, as partículas infectantes deste fungo podem ser encontradas na camada mais superficial favorecendo a sua propagação (JONES et al, 2009). Martins e colaboradores (2003), descreve como ocorre as microepidemias e forma de contágio desta doença. Os surtos epidêmicos decorrem da movimentação de agrupamentos humanos em pequenos ambientes com solo rico em fungos, favorecendo a dispersão aérea das suas partículas e a contaminação simultânea dos indivíduos (JONES et al, 2009). Os locais e as circunstâncias que ocasionam essas

microepidemias são bastante variados e incluem cortes de árvores caídas, manipulação de ocós de árvores, visita a grutas, construção de pontes e torres, demolição de casas antigas, limpeza ou terraplanagem em locais de pernoite de pássaros, como parques e sítios, limpeza de galinheiros e asilos abandonados, pintura de pontes metálicas e exploração de túmulos no antigo Egito (JONES et al, 2009; PRATTES et al., 2016). A histoplasmose é uma doença fúngica amplamente distribuída geograficamente (KAUFFMAN, 2007). Nos Estados Unidos é encontrada nas regiões centrais e sul do país, ao longo dos vales dos rios Mississipi e Ohio, cerca de 250.000 pessoas são infectadas anualmente (EGRESSY et al., 2015). Pode ser encontrada também no México, Honduras, Guatemala, Nicarágua, Panamá, em várias ilhas do Caribe (Jamaica, Porto Rico, Martinica e Cuba) e em diversos países sul-americanos, principalmente Venezuela, Colômbia, Peru, Brasil, Argentina e Uruguai. Casos também têm sido descritos na África, onde as duas variedades (*H. capsulatum* e *H. duboisii*) co-existem, e no Sudeste Asiático, em particular na Tailândia, Malásia, Indonésia, Índia e Vietnam. Raramente tem sido diagnosticada na Europa, à exceção da Itália, onde poucos casos foram observados (ANTINORI, 2014; FERREIRA, 2009; KAUFFMAN, 2007; PRATTES et al., 2016). O processo de infecção da histoplasmose ocorre quando os microconídios, dispersos pelo vento, são inalados chegando aos alvéolos pulmonares. A infecção pela pele e trato gastrointestinal é rara (SMITH et al., 2012). No entanto, uma vez inalados as partículas fúngicas, a temperatura corporal favorece que ocorra a

germinação do fungo e liberando suas formas leveduriformes que serão fagocitadas pelos macrófagos alveolares. As leveduras no interior dos macrófagos não são destruídas e assim, multiplicando-os (SMITH et al., 2012; WHEAT et al., 2004). Ocorre uma broncopneumonia que envolve lobos pulmonares secundários. Estes microrganismos por via linfática chegam aos linfonodos regionais, promovendo um novo foco inflamatório. Por fim, pode ocorrer a disseminação deste fungo por via hematogênica, acometendo o baço. A quantidade de elementos infectantes inalados é fundamental e as características da cepa, devem ser levadas em consideração. A infecção primária ou a reinfeção pode ocorrer sem sintomas. Entretanto, podem ocorrer sintomas mais graves se a inalação de propágulos deste fungo for grande ou o grau de patogenicidade deste microrganismo (NOSANCHUK et al., 2012; SMITH & KAUFFMAN, 2012; DEEPE et al., 2008). Infecções assintomáticas são muito comuns na histoplasmose, podendo ser detectada pelo teste cutâneo pela histoplasmina (FERREIRA et al., 2009). Os indivíduos que são sintomáticos têm uma história de exposição a locais altamente contaminados, como por exemplo, a limpeza de galinheiros. Estes indivíduos desenvolvem a doença pulmonar, com os sintomas de febre, tosse, cefaleia, dor torácica e fadiga (BORGES et al., 1997). A infecção aguda pode levar a outras manifestações, como as formas cavitária crônica e a disseminada. A infecção disseminada é a forma mais grave desta doença. Ocorre em indivíduos que possuem comprometimento da imunidade celular, sendo fatal quando não tratada. A

gravidade pode ser variável e dependem do estado imunológico, idade e os órgãos acometidos (FERREIRA et al., 2009). Pode ser caracterizada por uma doença progressiva com evidências de acometimento extrapulmonar. A histoplasmose pulmonar pode ser caracterizada em aguda, cavitária crônica, mediastinite granulomatosa e fibrose mediastinal. A inalação de conídios do fungo leva ao aparecimento de uma forma pulmonar aguda e grave da histoplasmose, decorridos o período de incubação de uma a três semanas (HARIRI, 2015; EGRESSY et al., 2015). Unis e colaboradores (2005) descreve que, a histoplasmose pulmonar aguda é uma doença auto-limitada que ocorre principalmente em crianças expostas ao organismo pela primeira vez. Os sintomas incluem febre, mal-estar, dor de cabeça e fraqueza; desconforto no peito substernal e tosse seca, caracterizando uma pneumonia aguda, sendo os sinais clínicos apresentados em uma radiografia. A radiografia convencional do tórax revela a presença de infiltrados reticulonodulares acompanhados de linfadenopatia hilar e paratraqueal (FERREIRA et al., 2009). Em raras ocasiões, estes linfonodos acometidos podem atingir grandes tamanhos, coalescerem e comprimirem estruturas intratorácicas tais como traqueia, esôfago, brônquios e grandes vasos (veia cava inferior) (HAGE et al., 2012; HAGE et al., 2010). Pericardite com derrame e efusão pleural ocasionalmente acompanham o quadro da histoplasmose aguda. Em raras ocasiões, a inflamação pericárdica pode ter evolução crônica, semelhante àquela ocasionada pela tuberculose, podendo levar, inclusive, à pericardite constritiva

(HAGE et al., 2010). A doença pode resolver sem tratamento específico na maioria dos casos em cerca de duas a quatro semanas. Quando há uma melhora no quadro clínico, alguns pacientes podem apresentar fadiga. Na histoplasmose pulmonar aguda pode ocorrer manifestações reumatológicas e/ou dermatológicas em 5% dos pacientes (HAGE et al., 2010). A presença de eritema nodoso e eritema multiforme são as manifestações mais comuns na pele. Estes sintomas são mais comuns em mulheres jovens. Nos indivíduos que apresentam linfadenopatia, artralgia e eritema podem ser diagnosticados erroneamente com sarcoidose (HAGE et al., 2012). Após a melhora do quadro clínico podem levar a formação de nódulos cálcicos disseminados nos pulmões. O processo de cicatrização de um infiltrado localizado pode levar a formação de um nódulo residual que aumenta progressivamente, sendo denominada de histoplasmoma. A sua descoberta em radiografia de tórax pode ser confundida com neoplasia pulmonar (FERREIRA et al., 2009; WHEAT et al., 2004). Segundo Santos e colaboradores (2009), a histoplasmose cavitária crônica é mais frequente em idosos. O que explica esta faixa etária ser mais acometida é a presença de enfisema pulmonar estar intimamente relacionada com este grupo. Não é comum indivíduos apresentarem este tipo de histoplasmose sem preexistente de doença pulmonar. Observa-se neste processo infeccioso fúngico que a inflamação intersticial forma uma bolha enfisematosa que frequentemente envolve os segmentos apicais e posteriores dos pulmões (KAUFFMAN, 2007; SANTOS et al., 2009). O aumento das bolhas e

necrose pulmonar resulta na formação de cavidades persistentes. Desse modo, ocorre uma perda de volume da parte superior dos lobos pulmonares (KAUFFMAN, 2007; DEEPE et al., 2008). Os sintomas desta manifestação clínica são febre baixa vespertina, perda de peso, sudorese noturna, dor torácica e tosse com expectoração hemoptóica. O exame radiográfico e tomográfico computadorizado revelam infiltrados intersticiais nos ápices pulmonares, com cavidades de paredes espessas e derrame pleural raramente é observado. Esta manifestação clínica cursa para insuficiência respiratória ou caquexia, sendo fatal em 80% dos casos e se mostrando pouca tendência para evoluir fora dos pulmões (KAUFFMAN, 2007; SMITH & KAUFFMAN, 2012; BORGES et al., 2007). Santos e colaboradores (2009), comenta que, a mediastinite granulomatosa é uma complicação da histoplasmose que envolve os linfonodos do mediastino. Esta complicação caracteriza-se pela presença de necrose caseosa. Formas leveduriformes do fungo podem ser vistas em material obtido por punção de agulha fina ou biópsia de tecido. Muitos indivíduos são assintomáticos e somente identificados quando se realizam uma radiografia de tórax (EGRESSY et al., 2015; UNIS et al., 2005). A fibrose do mediastino é uma complicação da histoplasmose pulmonar fatal. Caracteriza-se pela presença de fibrose excessiva e progressiva no mediastino que surge, após a infecção dos ganglios linfáticos do mediastino. A patogênese desta complicação envolve uma resposta fibrótica não controlada para os nódulos caseosos (SANTOS et al., 2009; EGRESSY et al., 2015; RIHANA et al., 2014).

Na literatura descreve que não há relação dos indivíduos com mediastinite granulomatosa desenvolverem fibrose mediastinal. Segundo Santos e colaboradores, (2009) a fibrose mediastinal pode ocorrer em um grupo de pessoas, por razões desconhecidas, nos quais há uma produção excessiva de tecido fibroso (Hage et al., 2012). A doença progride lentamente ao longo dos anos, os sintomas incluem dispnéia crescente, tosse, hemoptise e dor torácica. Os exames radiográficos revelam mediastino subcarinal e superiores ampliados. A tomografia computadorizada revela a invasão das estruturas do mediastino. A angiografia ajuda a definir o grau de compressão dos vasos pulmonares. A histoplasmose primária independente da sintomatologia pode evoluir para infecção sistêmica. O fungo pode se disseminar principalmente para os órgãos que são ricos em macrófagos (SANTOS et al., 2009; RIHANA et al., 2014). A sintomatologia pulmonar na histoplasmose disseminada não é frequente, mas casos mais graves podem ser observadas alterações em radiografias de tórax. Kauffman (2007) relata que, a doença pode ter uma fase aguda, potencialmente fatal em poucas semanas quando não tratada, ou uma fase subaguda. Os pacientes com AIDS demonstram uma progressão mais rápida da doença. Alterações laboratoriais podem ser observadas destacando; pancitopenia periférica quando há comprometimento da medula óssea, elevação das enzimas hepáticas, elevação da desidrogenase láctica, ferritina sérica, além de hipoalbuminemia, são comumente observadas nesses pacientes. A presença de lesões cutâneas é frequente nos casos de histoplasmose

disseminada. Os indivíduos grupos de risco são os imunossuprimidos, nos quais compreendem HIV positivos, transplantados e pacientes em tratamento de quimioterapia para o câncer. Nos últimos anos ocorreu a incidência desta doença nestes grupos de pessoas. A ocorrência desta doença é devido ao aumento da expectativa de vida para os HIV positivos, aumento do número de transplantes e também do número de casos de câncer no mundo (RIHANA et al., 2014; DEEP, 2010). O diagnóstico da histoplasmose se dá pelo isolamento do fungo de secreções e/ou tecidos e cultivo do mesmo, sendo um método padrão ouro. Podem-se realizar exames sorológicos pelo método de ELISA, imunodifusão e fixação do complemento (SMITH; KAUFFMAN, 2012).¹⁸ Exames de imagem também auxiliam no diagnóstico, como raio x, tomografia e ressonância magnética. O uso de ferramentas de biologia molecular pode ser possível, no entanto, é um método caro, e ainda se torna indisponível para uso rotineiro nos laboratórios (HAGE et al., 2012). Na histoplasmose disseminada é possível a visualização do fungo em esfregaços de medula óssea, sangue periférico, exsudato de lesões e liquor. A histopatologia também pode ser utilizada como ferramenta para o diagnóstico da doença (HAGE et al., 2012; BABADY et al., 2011). Os fragmentos de pele ou mucosas, pulmão, medula óssea, fígado, linfonodos e intestino, podem apresentar granulomas epitelióides, no qual, o fungo pode ser visualizado no interior de células fagocitárias.¹⁸ Colorações especiais auxiliam na visualização do fungo no tecido, destacando; Gomori-Grocott, PAS e coloração pela prata (FALCI et al., 2017). O

tratamento da histoplasmose varia de acordo, com o quadro clínico do indivíduo e o estado imunológico. O fungo é susceptível aos antifúngicos disponíveis no arsenal terapêutico sendo; anfotericina B, cetoconazol, itraconazol e fluconazol. A anfotericina B tem sido a droga mais efetiva para o tratamento desta doença, principalmente nos casos disseminados. Os estudos demonstram que os fármacos derivados dos tiázolicos têm sido eficazes para os casos disseminados. O voriconazol também pode ser utilizado, mas o alto custo ainda é inviável para sua utilização no tratamento (FALCI et al., 2017). O diagnóstico preciso da histoplasmose pulmonar e suas complicações é um fator crucial no sucesso do tratamento. A compreensão da fisiopatologia da doença e os aspectos biológicos do fungo favorece a busca por novas alternativas de tratamento. Alternativas de prevenção podem ser criadas e implantadas, a fim de diminuir os casos desta doença. A alta prevalência ocasiona preocupações, visto que, indivíduos imunossuprimidos é um grupo de risco. Desse modo, fazem-se necessários estudos para descoberta de novas alternativas de diagnóstico, tratamento específico e também medidas de prevenção da doença.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desta revisão, conclui-se que são necessários mais estudos a respeito da histoplasmose pulmonar. Conhecer a fisiopatologia da doença e biologia do fungo auxilia em um melhor delineamento do tratamento. A distribuição mundial de casos desta complicação clínica da histoplasmose ainda é

incompleta. A melhora no acesso a testes de diagnóstico específicos aumenta a consistência desta doença fora das áreas que são endêmicas. Desse modo, possibilita o conhecimento da distribuição epidemiológica desta doença. Faz-se necessário também levar em consideração o aumento da perspectiva de vida dos indivíduos imunossuprimidos e sua relação com infecções provocadas pelo *H. capsulatum*. Constatou-se a dificuldade de diagnóstico da histoplasmose, visto que, pode ser confundida erroneamente com diversas patologias que acometem os pulmões. Para tanto, a associação dos aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais é fundamental para a conclusão do diagnóstico final e um sucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS

- AIDÉ, M.A. Histoplasmose. **J Bras Pneumol.** 35(11):1145-51, 2009.
- ANTINORI, S. *Histoplasma capsulatum*: More Widespread than Previously Thought. **Am J Trop Med Hyg.** 90(6):982– 3, 2014.
- BABADY, N.E; BUCKWALTER, S.P.; HALL, L.; LE, F.K.M.; BINNICKER, M.J.; WENGENACK, N.L. Detection of Blastomyces dermatitidis and Histoplasma capsulatum from culture isolates and clinical specimens by use of real-time PCR. **J Clin Microbiol.** 49:3204-8.2011.
- BRADSHER, R.W. Histoplasmosis and Blastomycosis. **Clin Infect Dis.** 22(8):8102-11, 1996.
- BORGES, A.S.; FERREIRA, M.S.; SILVESTRE, M.T.A.; NISHIOKA, A.S.; ROCHA, A. Histoplasmose em pacientes imunocomprometidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. **Rev. Soc Bras Med Trop.** 30:119-24, 1997.
- DARLING, S.T. A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen, and lymph nodes. *Jama* (Ed Port.). 46:1283–5, 1906.

- DEEPE, G.J. *Histoplasma capsulatum* in Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia. 3305–13, 2010.
- DEEPE, G.S.J.R.; GIBBONS, R.S.; SMULIAN, A.G. Histoplasma capsulatum manifests preferential invasion of phagocytic subpopulations in murine lungs. **J Leukoc Biol.** 84:669–78, 2008.
- EGRESSY, K.L.; MOHAMMED, M.; FERGUSON, J.S. The Use of Endobronchial Ultrasound in the Diagnosis of Subacute Pulmonary Histoplasmosis. **Diagn Therap Endosc.** 6, 2015.
- FALCI, D.R.; HOFFMANN, E.R.; PASKULIN, D.D.; PASQUALOTTO, A.C. Progressive disseminated histoplasmosis: a systematic review on the performance of non-culture-based diagnostic tests. **Braz J Infect Dis.** 21(1):7–11, 2017.
- FERREIRA, M.S.; BORGES, A.S. Histoplasmosose. **Rev Soc Bras Med Trop.** 42(2):192-8, 2009.
- HAGE, C.A.; KNOX, K.S.; WHEAT, L.J. Endemic mycoses: Overlooked causes of community acquired pneumonia. **Respir Med.** 106:769-76, 2012.
- HAGE, C.A.; WHEAT, L.J. Diagnosis of pulmonary histoplasmosis using antigen detection in the bronchoalveolar lavage. **Expert Rev Respir Med.** 4:427-9, 2010.
- HARIRI, O.R. Histoplasmosis with Deep CNS Involvement: Case Presentation with Discussion and Literature Review. **J Neurol Surg Rep.** 76:167–75, 2015.
- KAUFFMAN, C.A. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. **Clin Microbiol Rev.** 2007; 115–32.
- JONES, T.F.; SWINGER, G.L.; CRAIG, A.S.; MCNEIL, M.M.; KAUFMAN, L.; SCHAFFNER, W. Acute pulmonary histoplasmosis in bridge workers: a persistent problem. **Am J Med.** 106:480–2, 1999.
- LOCKHART, S.R.; DIEKEMA, D.J.; PFALLER, M.A. The epidemiology of fungal infections. *Clin Mycol.* 2009.
- MARTINS, E.M.L.; MARCHIORI, E.; DAMATO, S.D.; POZES, A.S.; SILVA, A.C.G.; DALSTON, M. Histoplasmosose pulmonar aguda: relato de uma microepidemia. **Radiol Bras.** 36(3):147-51, 2003.
- NOSANCHUK, J.D.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M.; HAMILTON, A.J.; GUIMARÃES, A. J. Antibody therapy for histoplasmosis. **Front Microbiol.** 3:21, 2012.
- OIKAWA, F.; CARVALHO, I.D.; MATSUDAI, N.M.; YAMADA, A.T. Histoplasmosis in the nasal septum without pulmonar involvement in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: case report and literature review. **São Paulo Med J.** 128 (4):236-8, 2010.
- PRATTES, J.; HELDT, S.; EIGL, S.; HOENIGL, M. Point of Care Testing for the Diagnosis of Fungal Infections: Are We There Yet? **Curr Fungal Infect Rep.** 10: 43–50, 2016.
- RADHAKRISHNAN, S.; ADULKAR, N.G.; KIM, U. Primary cutaneous histoplasmosis mimicking basal cell carcinoma of the eyelid: A case report and review of literature. **Indian J Pathol Microbiol.** 59(2):227-8, 2016.
- RIHANA, N.A.; KANDULA, M.; VELEZ, A.; DAHAL, K.; O'NEILL, E.B. Histoplasmosis Presenting as Granulomatous Hepatitis: Case Report and Review of the Literature. **Case Report Med.** 4, 2014.
- SANTOS, J.W.A.; MICHEL, G.T.; LAZZAROTTO, M.; FIGARO, J.K.; SPILMANN, D.; HOMRICHET, G.K. Histoplasmosose pulmonar cavitária crônica. **J Bras Pneumol.** 35(11):1161-4, 2009.
- SMITH, J.A.; KAUFFMAN, C.A. Pulmonary fungal infections. *Respirol. (Carlton South).* 17:913-26, 2012.
- UNIS, G.; ROESCH, E.W.; SEVERO, L.C. Histoplasmosose pulmonar aguda no Rio Grande do Sul. **J Bras Pneumol.** 31 (1):52-9, 2005.
- WHEAT, L.J.; CONCES, D.; ALLEN, S.D. et al. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. **Sem Respir Crit Care Med.** 25:129–44, 2004.
- YANG, B.; LU, L.; LI, D.; LIU, L.; HUANG, L.; CHEN, L. et al. Colonic involvement in disseminated histoplasmosis of an immunocompetent adult: case report and literature review. **BMC Infect. Dis.** 13:143, 2013.

Lauana Aparecida Santos

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas - UNIFAL

Adriano Macedo de Oliveira

Professor e Médico Patologista do Hospital Universitário Alzira Velano - UNIFENAS
