

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
Faculdade de Odontologia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

INCOMUM CASO DE HISTOPLASMOSE EM DORSO DE LÍNGUA

Relatório Final

Apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo, como requisito da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso e para graduação no curso de Odontologia da Universidade de Passo Fundo.

Aluna: Eduarda Mafaciolli Pasqualotto
Orientador: Prof. Dr. João Paulo De Carli
Co-orientadora: Profa. Me. Gisele Rovani

Passo Fundo, Dezembro de 2021

Sumário

1. TÍTULO	3
2. EQUIPE EXECUTORA	3
2.1. Aluna	3
2.2. Orientador	3
2.3. Co-orientadora	3
3. RESUMO	3
4. PROBLEMA DE PESQUISA	4
5. JUSTIFICATIVA	4
6. REVISÃO DE LITERATURA	4
6.1. Inflamação crônica específica (granulomatosa)	4
6.2. Inflamações granulomatosas da cavidade oral	5
6.3. Histoplasmose	6
6.4. Histoplasmose oral	11
7. OBJETIVOS	12
7.1. Objetivos gerais	12
7.2. Objetivos específicos	12
8. RELATO DE CASO	13
9. DISCUSSÃO	17
10. CONCLUSÃO	19
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
12. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO	21
13. ANEXOS	22

RELATÓRIO FINAL

1. TÍTULO

Incomum caso de histoplasmose em dorso de língua.

2. EQUIPE EXECUTORA

2.1. Aluna

Nome: Eduarda Mafaciolli Pasqualotto

Matrícula: 167364

2.2. Orientador

Nome: Prof. Dr. João Paulo De Carli

Matrícula: 6456

2.3. Co-orientadora

Nome: Profa. Me. Gisele Rovani

Matrícula: 3333

3. RESUMO

A histoplasmose é uma doença fúngica causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*. Universal e endêmica na América do Norte, Central e do Sul, a micose é transmitida por via respiratória através da inalação de conídios existentes na poeira das fezes secas de aves ou morcegos. A infecção acontece primariamente nos pulmões, podendo desenvolver lesões bucais secundárias em língua, palato e mucosa jugal, contraídas através do escarro ou por via hematogênica. O objetivo principal deste trabalho foi estudar a histoplasmose em sua integralidade, com ênfase nas lesões bucais secundárias da histoplasmose, a fim de expor ao cirurgião-dentista os melhores métodos de diagnóstico e tratamento desta infecção. Este trabalho relata o caso clínico de uma paciente do sexo feminino, 39 anos de idade, leucoderma, administradora de empresas, portadora de lúpus eritematoso, que procurou atendimento em consultório odontológico com lesão ulcerada extensa em dorso de língua do lado direito e laudo histopatológico prévio de processo inflamatório. Após intensa pesquisa, a paciente foi diagnosticada com histoplasmose disseminada, atingindo fígado, intestino e medula óssea, o que

demandou tratamento hospitalar intensificado pela gravidade da situação. Maior informação e conhecimento sobre histoplasmose entre os profissionais de saúde são necessários para o manejo desses casos, principalmente em áreas endêmicas para *H. capsulatum*.

Palavras-chave: histoplasmose, lesões bucais secundárias, diagnóstico, tratamento.

4. PROBLEMA DE PESQUISA

Relatada em todo mundo, a histoplasmose é uma infecção fúngica, endêmica na América do Norte, Central e do Sul, bem como em partes da Europa e África. O espectro clínico varia de doença assintomática autolimitada a doença disseminada progressiva com risco de vida. Isso pois, se a imunidade celular for defeituosa, o fungo prolifera e se espalha por todo o corpo, causando destruição do tecido e falência de múltiplos órgãos (Knox e Hage, 2010). Sendo assim, esse trabalho busca estudar a histoplasmose em sua integralidade, com ênfase nas lesões bucais secundárias da doença, contribuindo para o melhor manejo desses pacientes ao agregar informação e conhecimento aos profissionais de saúde, uma vez que ela pode ser uma doença fatal se não tratada.

5. JUSTIFICATIVA

A histoplasmose é uma doença fúngica sistêmica que assume várias formas clínicas, entre as quais as lesões orais são raras (Patil et al., 2009). Quando ocorrem, são geralmente uma manifestação da forma disseminada da doença, observadas com mais frequência em indivíduos gravemente imunocomprometidos. Dessa forma, é fundamental que o cirurgião-dentista conheça a histoplasmose nos seus aspectos clínicos e histopatológicos, bem como os métodos disponíveis no seu diagnóstico e as opções de tratamento, para o manejo adequado desses pacientes, minimizando as consequências dessa infecção fatal.

6. REVISÃO DE LITERATURA

6.1. Inflamação crônica específica (granulomatosa)

Segundo Kumar *et al.* (2013), a inflamação é uma resposta protetora que envolve células do hospedeiro, vasos sanguíneos, proteínas e outros mediadores e destinada a eliminar a causa inicial da lesão celular, bem como as células e tecidos

necróticos que resultam da lesão original e iniciar o processo de reparo. As manifestações externas da inflamação, são: calor, rubor, tumor, dor e perda de função.

A inflamação pode ser aguda ou crônica. A inflamação aguda é de início rápido e de curta duração, com duração de poucos minutos a poucos dias, e caracteriza-se pela exsudação de líquido e proteínas plasmáticas, e acúmulo de leucócitos, predominantemente neutrófilos. A inflamação crônica pode ser mais insidiosa, é de duração mais longa (dias a anos) e caracterizada pelo influxo de linfócitos (principalmente linfócitos T) e macrófagos com proliferação vascular associada e fibrose (cicatrização) (Kumar *et al.*, 2013).

A inflamação crônica origina-se nos seguintes contextos: microrganismos que resistem à eliminação, respostas imunes a antígenos próprios ou ambientais e exposição a algumas substâncias tóxicas. A inflamação granulomatosa é um padrão distintivo de inflamação crônica, caracterizada por agregados de macrófagos ativados, com linfócitos esparsos. Efetivamente, a formação de um granuloma “encerra” o agente ofensor e, portanto, é um mecanismo útil de defesa. Entretanto, a formação do granuloma nem sempre leva à eliminação do agente causal, o qual frequentemente é resistente a destruição ou degradação (Kumar *et al.*, 2013).

6.2. Inflamações granulomatosas da cavidade oral

Reações inflamatórias granulomatosas crônicas são incomuns na cavidade oral. Essas lesões têm origem reativa e são caracterizadas por macrófagos que se fundem para formar células gigantes multinucleadas ou se transformar em células epitelióides. Existem múltiplas etiologias para essas inflamações, que incluem reações de corpo estranho a materiais endógenos e exógenos, reações alérgicas, doenças infecciosas (fúngicas ou bacterianas), sarcoidose e doença de Crohn (Faram *et al.*, 2019).

De acordo com Iatta *et al.* (2009), a cavidade oral é um alvo primário para algumas infecções oportunistas que são comuns entre os hospedeiros imunocomprometidos e idosos, com fatores predisponentes comuns. Elas resultam em significativa morbidade incluindo dor e queimação oral, paladar alterado, sensação e deficiência nutricional.

As infecções fúngicas estomatológicas apresentam diferentes etiologias, patogênese e apresentações clínicas. As micoses orais podem causar lesões agudas, crônicas e mucocutâneas, que são causadas principalmente por microrganismos que são

difundidos na natureza, como *Cryptococcus* spp. ou fungos filamentosos como *Aspergillus* spp., zigomicetos, e fungos dimórficos (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*). As bases de emergência desses organismos são multifatoriais, envolvendo a terapia de imunossupressão mais intensa adotada, a sobrevivência prolongada dos pacientes, a pressão seletiva de antibióticos e corticosteroides de amplo espectro ou a grande difusão de causas infecciosas (HIV, acima de tudo). As micoses raras da cavidade oral são classificadas de acordo com suas características clínicas e etiopatogenéticas. Elas podem ter uma localização oral primária ou secundária em formas mais graves, ou elas podem ser disseminadas. Por outro lado, a candidíase é a micose bucal mais comum (Iatta *et al.*, 2009).

As infecções fúngicas humanas causadas por fungos oportunistas geralmente não causam lesões em indivíduos saudáveis, mas sim em pacientes imunocomprometidos de alguma forma. Na região oral e maxilofacial, eles podem ser atribuídos principalmente à candidose oral, bem como a outras infecções fúngicas oportunistas potencialmente fatais, como aspergilose, mucormicose, blastomicose e histoplasmose. Embora sejam consideradas micoses sistêmicas, na área orofacial também podem estar envolvidas com manifestações intraorais. O exame microscópico de culturas de biópsias ou esfregaços é essencial para diagnosticar e diferenciar essas patologias (Manfredi *et al.*, 2019).

Segundo Deepa *et al.* (2014), *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* e fungos dermatófitos podem infectar indivíduos saudáveis e imunologicamente competentes. Por outro lado, espécies oportunistas como *Candida*, *Aspergillus*, *Rhizopus* e *Fusarium* são normalmente avirulentas em pessoas saudáveis, mas podem causar infecções fatais disseminadas em pacientes com imunidade suprimida. O amplo espectro de apresentações clínicas inclui pseudo-membranas, abscessos, úlceras, pústulas e extensa necrose tecidual envolvendo osso.

Apesar disso, vale ressaltar que os seres humanos são expostos a centenas de esporos de fungos diariamente, geralmente não produzindo nenhum efeito prejudicial à saúde. Essa proteção se dá por vários mecanismos de defesa pulmonar que eliminam efetivamente os esporos dos fungos (Deepa *et al.*, 2014).

6.3. Histoplasmose

Segundo Neville *et al.* (2016), a histoplasmose, infecção fúngica sistêmica mais comum nos Estados Unidos, é ocasionada pelo organismo *Histoplasma capsulatum*.

Assim como outros fungos patogênicos, *H. capsulatum* é dimórfico, crescendo como uma levedura à temperatura corporal no hospedeiro humano e como um bolor em seu ambiente natural. As áreas úmidas com solo enriquecido por excrementos de pássaros ou morcegos são especialmente adequadas para o crescimento desse microrganismo. Sua preferência de hábitat explica por que a histoplasmose é encontrada endemicamente nos vales férteis dos rios, como a região drenada pelos rios Ohio e Mississippi nos Estados Unidos. As atividades que levam a uma alta exposição ao inóculo incluem agricultura, limpar galinheiros, sótãos e celeiros, cavar cavernas, construção e outras atividades que afetam o solo (Knox e Hage, 2010; Wheat *et al.*, 2016). Os esporos do organismo transportados pelo ar são inalados, passam para as passagens terminais dos pulmões e germinam.

No espaço alveolar, os conídios são reconhecidos e fagocitados por macrófagos residentes. Dentro dos macrófagos, os conídios se convertem em leveduras. Durante as primeiras semanas, as leveduras se multiplicam dentro dos macrófagos alveolares e se espalham por todo o sistema reticuloendotelial. As células dendríticas ingerem e matam as leveduras e são capazes de apresentar antígeno de *Histoplasma* e estimular linfócitos T. Dentro de 2 a 3 semanas, uma potente resposta imune mediada por células T é gerada e é responsável por interromper a disseminação, auxiliando na morte intracelular das leveduras por macrófagos efetores. Essa resposta orquestrada à infecção por *Histoplasma* depende de várias citocinas. Se a imunidade celular for defeituosa, o fungo se prolifera e se espalha por todo o corpo, causando destruição do tecido e falência de múltiplos órgãos, como baço, fígado, gânglios linfáticos e medula óssea, levando à disseminação progressiva que pode ser fatal se não tratada (Knox e Hage, 2010; Scully e Baddley, 2018).

A maioria dos casos de histoplasmose é assintomática ou, se houver sintomas, são tão brandos que o paciente não busca tratamento médico. A expressão da doença depende da quantidade de esporos inalados, do estado imune do hospedeiro e, talvez, da cepa de *H. capsulatum*. A maioria dos indivíduos que se expõem ao microrganismo é relativamente saudável e não inala uma grande quantidade de esporos; portanto, ou não apresentam sintomas ou têm uma doença branda parecida com a gripe, por uma a duas semanas. Os anticorpos contra o organismo normalmente aparecem várias semanas mais tarde. Com esses mecanismos de defesa, o hospedeiro normalmente é capaz de destruir o organismo invasor, embora às vezes os macrófagos simplesmente cerquem e confinem

o fungo. Os microrganismos viáveis podem ser reativados anos mais tarde (Neville *et al.*, 2016).

Apesar de ser bem caracterizada com manifestações conhecidas de doença aguda e crônica, a histoplasmose pode ser de difícil diagnóstico. Tradicionalmente, a classificação clínica da doença inclui as seguintes entidades: histoplasmose pulmonar aguda, histoplasmose pulmonar cavitária crônica, histoplasmose disseminada progressiva e linfadenite mediastinal (Knox e Hage, 2010).

A histoplasmose aguda é uma infecção pulmonar autolimitada que se desenvolve provavelmente em apenas 1% das pessoas expostas a uma baixa quantidade de esporos. Com uma alta concentração de esporos, de 50% a 100% dos indivíduos apresentarão sintomas agudos. Esses sintomas (p.ex., febre, cefaleia, mialgia, tosse improdutiva e anorexia) resultam em um quadro clínico similar ao da influenza. Os pacientes normalmente ficam doentes por duas semanas, embora a calcificação dos linfonodos hilares possa ser detectada anos mais tarde como um achado ocasional nas radiografias torácica (Neville *et al.*, 2016). Indivíduos com histoplasmose pulmonar aguda grave têm maior probabilidade de apresentar sinais de doença disseminada. Os achados compatíveis com a disseminação incluem hepatoesplenomegalia, linfadenopatia extrapulmonar, lesões orais ou cutâneas, massas adrenais ou intestinais (Knox e Hage, 2010).

A histoplasmose crônica também afeta primariamente os pulmões, embora seja muito menos comum que a histoplasmose aguda. A forma crônica em geral afeta os homens mais velhos, enfisematosos e brancos ou os pacientes imunossuprimidos. Clinicamente, ela se assemelha à tuberculose. Os pacientes exibem tosse, perda de peso, febre, dispneia, dor torácica, hemoptise, fraqueza e fadiga. As radiografias do tórax exibem infiltração e cavitação do lobo superior do pulmão (Neville *et al.*, 2016).

A histoplasmose disseminada é ainda menos comum do que os tipos agudo e crônico. Ela ocorre em um entre 2.000 e 5.000 pacientes que apresentam sintomas agudos. Essa condição é caracterizada pela disseminação progressiva da infecção para sítios extrapulmonares. Geralmente ela ocorre em pacientes idosos, debilitados ou imunossuprimidos. Em algumas áreas dos Estados Unidos, 2% a 10% dos pacientes com AIDS desenvolvem histoplasmose disseminada. Os pacientes sob tratamento com um inibidor do fator alfa de necrose tumoral e que vivem em regiões geográficas endêmicas também correm risco de doença disseminada, provavelmente devido à reativação do organismo. Os tecidos que podem ser afetados incluem o baço, adrenais,

fígado, linfonodos, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, rins e mucosa oral (Neville *et al.*, 2016).

Modalidades de diagnóstico comprovadas incluem culturas, manchas de fungos em tecidos ou fluidos corporais e testes para anticorpos e antígenos. A função de cada teste varia de acordo com a extensão e gravidade da infecção, e o estado imunológico do hospedeiro. Os testes sorológicos para anticorpos fornecem a base para o diagnóstico em pacientes com infecções leves. No entanto, os anticorpos levam pelo menos um mês para aparecer após a exposição inicial, reduzindo sua utilidade em pacientes com histoplasmose pulmonar aguda que segue a exposição ao inóculo pesado. Nesses pacientes, o diagnóstico deve ser estabelecido rapidamente por detecção de antígeno ou biópsia. Os testes de anticorpos podem ser falsamente negativos em pacientes com doença disseminada devido à imunossupressão subjacente. Pacientes com doença disseminada geralmente têm uma alta carga fúngica, facilitando o diagnóstico rápido por detecção de antígeno. Pacientes com manifestações mais leves apresentam menor carga fúngica, reduzindo as chances de diagnóstico pela detecção do antígeno; os testes sorológicos são úteis nesses pacientes. Resultados falso-negativos ocorrem com todas as modalidades de teste, portanto, a maior sensibilidade dos resultados surge do uso de uma bateria de testes (Wheat, 2003; Akin *et al.*, 2011).

Os gânglios linfáticos, fígado, medula óssea e lesões da pele ou da membrana mucosa são todos os locais possíveis nos quais a biópsia pode revelar (Linder e Kauffman, 2019). O exame microscópico do tecido exibe um infiltrado difuso de macrófagos ou, na maioria das vezes, acúmulos de macrófagos organizados em granulomas. As células gigantes multinucleadas normalmente são vistas junto com a inflamação granulomatosa. O microrganismo causador é difícil de ser identificado nos cortes de rotina corados com hematoxilina e eosina; no entanto, corantes especiais, como os métodos PAS e metamina de prata de Grocott-Gomori, demonstram imediatamente as leveduras típicas medindo de 1 a 3 μm de *H. capsulatum* (Neville *et al.*, 2016).

A escolha do agente antifúngico depende do estado imunológico do hospedeiro, da gravidade da doença e do perfil de toxicidade. A duração do tratamento varia com o cenário clínico (Knox e Hage, 2010). A histoplasmose aguda, por ser um processo autolimitado, geralmente não justifica um tratamento específico que não seja o cuidado de suporte com agentes analgésicos e antipiréticos. Muitas vezes, a doença não é tratada porque os sintomas são inespecíficos e o diagnóstico não é tão evidente. Os pacientes

com histoplasmose crônica exigem tratamento, apesar de ocorrer cura espontânea na metade dos casos. Nos casos graves de histoplasmose crônica, o tratamento preferido é a administração IV de anfotericina B, que é menos tóxica do que as formulações padrão de anfotericina B deoxicolato. O itraconazol pode ser utilizado nos pacientes não imunossuprimidos, uma vez que promove menos efeitos colaterais e é mais barato; mas essa medicação exige dosagem diária por pelo menos três meses. Embora o fluconazol venha sendo utilizado no tratamento da histoplasmose, esse agente parece ser menos eficaz do que o itraconazol e menos propenso a produzir uma resposta terapêutica desejada. A histoplasmose disseminada ocorre em indivíduos imunossuprimidos, sendo uma condição grave que resulta em morte em 80% a 90% dos pacientes, se não tratada. Uma das preparações lipídicas da anfotericina B é indicada para esses pacientes; depois que a fase potencialmente fatal da doença estiver sob controle, sendo necessária a administração diária de itraconazol por 6 a 18 meses. Apesar do tratamento, porém, observa-se uma taxa de mortalidade de 7% a 23%. O itraconazol isoladamente pode ser utilizado se o paciente não estiver imunocomprometido e apresentar doença relativamente branda a moderada; no entanto, a taxa de resposta é menor do que a dos pacientes que recebem anfotericina B, e a taxa de recidiva pode ser mais alta (Neville *et al.*, 2016). Certas formas crônicas da doença, como mediastinite fibrosante e broncolitíase, não respondem ao tratamento farmacológico (Mocherla e Wheat, 2001).

Um estudo teve como objetivo analisar a infecção por *Histoplasma capsulatum* em 58 pacientes com resposta imunológica suprimida. As doenças subjacentes mais comuns foram a doença de Hodgkin (29%), leucemia linfocítica crônica (19%) e leucemia linfocítica aguda (17%). 63% dos pacientes haviam recebido drogas citotóxicas e 57% haviam tomado corticosteroides. Infecção amplamente disseminada ocorreu em 88% dos pacientes, com envolvimento predominante de pulmões e órgãos do sistema reticuloendotelial. Infecção pulmonar localizada estava presente nos demais pacientes. O método diagnóstico mais útil foi a biópsia da medula óssea com exame microscópico para a forma de levedura intracelular de *H. capsulatum*. Biópsia de lesões orais, pulmão, fígado e linfonodo também se mostrou útil para o diagnóstico. O crescimento de *H. capsulatum* em cultura era frequentemente muito lento para ser benéfico no diagnóstico de histoplasmose em pacientes enfermos. Os métodos sorológicos foram de pouca ajuda diagnóstica nesta população de pacientes imunossuprimidos. A resposta à terapia com anfotericina B foi excelente (taxa de mortalidade de 6,7%) nos pacientes nos quais o diagnóstico foi estabelecido

precocemente e nos quais um curso completo de terapia antifúngica pode ser administrado. Em contraste, a taxa de mortalidade em pacientes que não receberam terapia antifúngica ou menos de 1 g de anfotericina B foi de 100% (Kauffman *et al.*, 1978).

Um estudo buscou relatar o caso de um paciente que desenvolveu lúpus eritematoso sistêmico (LES) e histoplasmose disseminada, e revisar a literatura sobre infecção por *Histoplasma* em pacientes com LES. A histoplasmose disseminada ocorre raramente em pacientes com LES. O principal fator de risco é o tratamento com corticosteroides em doses de 20 mg/d ou mais. Febre, dispneia, pleurisia e perda de peso são sintomas manifestos típicos. Os tecidos mais comumente envolvidos são pulmão, fígado e medula óssea. No paciente, tanto a exacerbação do LES quanto a histoplasmose disseminada estavam presentes simultaneamente. Diante disso, a infecção oportunista é uma complicação importante do LES e pode ser difícil de diagnosticar. Os sintomas de infecção podem imitar os de uma crise de lúpus ou, inversamente, os sintomas podem ser mascarados pelo uso de corticosteroides. Febre, envolvimento tecidual inexplicável, padrões clínicos atípicos e resposta insatisfatória à terapia imunossupressora devem alertar o médico para buscar agressivamente a avaliação de possível infecção em pacientes com LES (Hansen e St Clair, 1998).

6.4. Histoplasmose oral

A forma clínica mais preocupante da histoplasmose é a crônica generalizada, que apresenta lesões ulceradas na cavidade bucal cerca de 2 anos após sua manifestação pulmonar. Estas podem afetar o periodonto de sustentação, provocando perdas dentárias, sialorreia e halitose. As lesões são, em geral, múltiplas, com distribuição cutaneomucosa e pouco ou moderadamente dolorosas. Podem ter aspecto aftoide, sendo observadas em qualquer localização na mucosa bucal. Lesões não ulceradas incluem placas vegetantes ou até nódulos (Marcucci e Junior, 2020).

O envolvimento mucocutâneo ocorre em 10-20% dos casos de histoplasmose disseminada e é uma pista diagnóstica muito importante. O envolvimento da mucosa oral é raro e pode ocorrer como parte da histoplasmose disseminada ou como doença isolada. Os locais comumente envolvidos são língua, palato duro e mole, mucosa bucal, gengiva e lábios. As lesões orais podem ser papulares, nodulares, ulcerativas, vegetativas, granulomatosas, furunculóides ou semelhantes a placas. Diagnósticos diferenciais da histoplasmose incluem criptococose, blastomicose, peniciliose,

esporotricose, sífilis, paracoccidioidomicose e carcinoma espinocelular (Ferreira e Borges, 2009; Sinha *et al.*, 2013).

Um estudo buscou relatar o caso de uma mulher de 44 anos que foi ao dentista com a queixa principal de uma ferida na boca dolorosa com 2 semanas de duração. O exame clínico revelou uma úlcera de formato irregular na gengiva inserida por vestibular e lingual da mandíbula anterior. As úlceras tinham formato irregular e apresentavam uma superfície branca e bordas elevadas. Um exame completo da cabeça e pescoço resultou na detecção de linfadenopatia bilateral leve do pescoço. O histórico médico da paciente era significativo para lúpus eritematoso sistêmico, para o qual ela estava sob cuidados regulares de seu médico. O diagnóstico diferencial clínico das lesões bucais incluiu doenças infecciosas, lúpus eritematoso, planos de líquen erosivo e carcinoma de células escamosas. Foi realizada biópsia e a avaliação microscópica revelou histoplasmose (Folk e Nelson, 2017).

Outro estudo procurou relatar o caso de uma mulher de 61 anos com história de doença avançada por HIV e hepatite B crônica que apresentava história de úlceras orais dolorosas há 8 semanas. Ela parecia sistematicamente bem, mas o exame revelou várias úlceras bem demarcadas de base limpa na língua e no palato duro. A biópsia de uma das lesões mostrou numerosos histiócitos contendo formas de levedura intracelulares consistentes com *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*. As hemoculturas de fungos posteriormente cultivaram *H. capsulatum var. capsulatum*, confirmando o diagnóstico de histoplasmose disseminada. Ela foi tratada com anfotericina B intravenosa por 2 semanas, seguido por um curso prolongado de itraconazol oral, com o qual suas úlceras desapareceram completamente e não recorreram. Este caso exemplifica como as úlceras orais podem ser uma manifestação de uma doença sistêmica subjacente e demonstra a utilidade da biópsia no estabelecimento de um diagnóstico (Hendren *et al.*, 2017).

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivos gerais

Esse estudo tem como objetivo geral estudar a histoplasmose em sua integralidade, com ênfase nas lesões bucais secundárias da enfermidade, a fim de expor ao cirurgião-dentista os melhores métodos de diagnóstico e tratamento desta doença infecciosa.

7.2. Objetivos específicos

Esse estudo tem por objetivo específico:

1. Avaliar as principais características epidemiológicas da histoplasmose;
2. Relatar os principais aspectos clínicos e histopatológicos das lesões bucais secundárias da histoplasmose, bem como os métodos de avaliação e análise úteis no seu diagnóstico;
3. Elencar as lesões que se enquadram como possíveis diagnósticos diferenciais da histoplasmose;
4. Expor as opções de tratamento para a histoplasmose;
5. Realizar a descrição de um caso clínico de histoplasmose em dorso de língua, tratado em consultório odontológico e analisado no Laboratório de Patologia do Instituto de Ciências Biológicas da UPF.

8. RELATO DE CASO

Previamente ao início do presente trabalho, a paciente do caso clínico em questão assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; anexo nº 1), e o trabalho foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UPF (CEP; parecer nº 4.675.949; anexo nº 2).

Paciente do sexo feminino, 39 anos de idade, leucoderma, administradora de empresas, portadora de lúpus eritematoso, procurou atendimento em consultório odontológico particular com lesão ulcerada extensa em dorso de língua do lado direito e laudo histopatológico prévio de processo inflamatório. A paciente trabalhava como vendedora de máquinas agrícolas, onde saía a campo no estado da Bahia.

Considerando o laudo histopatológico prévio da lesão bucal e o histórico de lúpus eritematoso, o cirurgião-dentista realizou aplicação intralesional de 1mL do corticosteroide Celestone Soluspan[®] (acetato de betametasona), utilizado como anti-inflamatório imunossupressor. Passados 10 dias da aplicação, a lesão apresentou pequena regressão (fig. 1).



Figura 1: A- Aspecto clínico inicial da lesão. B- Aspecto clínico da lesão 10 dias após aplicação de Celestone® Soluspan.

Quinze dias após a aplicação do fármaco, a lesão agravou novamente (fig. 2).



Figura 2: Aspecto clínico da lesão 15 dias após aplicação do corticosteroide, denotando novo agravamento da lesão.

O cirurgião-dentista realizou uma nova biópsia incisional da lesão (fig. 3) e encaminhou para análise histopatológica no Laboratório de Patologia do Instituto de Ciências Biológicas da UPF.



Figura 3: Aspecto clínico da lesão no pós operatório imediato da biópsia incisional.

O laudo histopatológico (anexo nº 3) concluiu que se tratava de uma inflamação crônica específica do tipo lesão granulomatosa (fig. 4), compatível com histoplasmose. O exame revelou a presença de granulomas não-caseosos no interior do tecido conjuntivo, com células gigantes de Langhans e corpo estranho (gigantócitos) contendo múltiplos esporos de fungos em seus citoplasmas. Observou-se intenso infiltrado inflamatório crônico nos granulomas, com predomínio de células epitelióides.

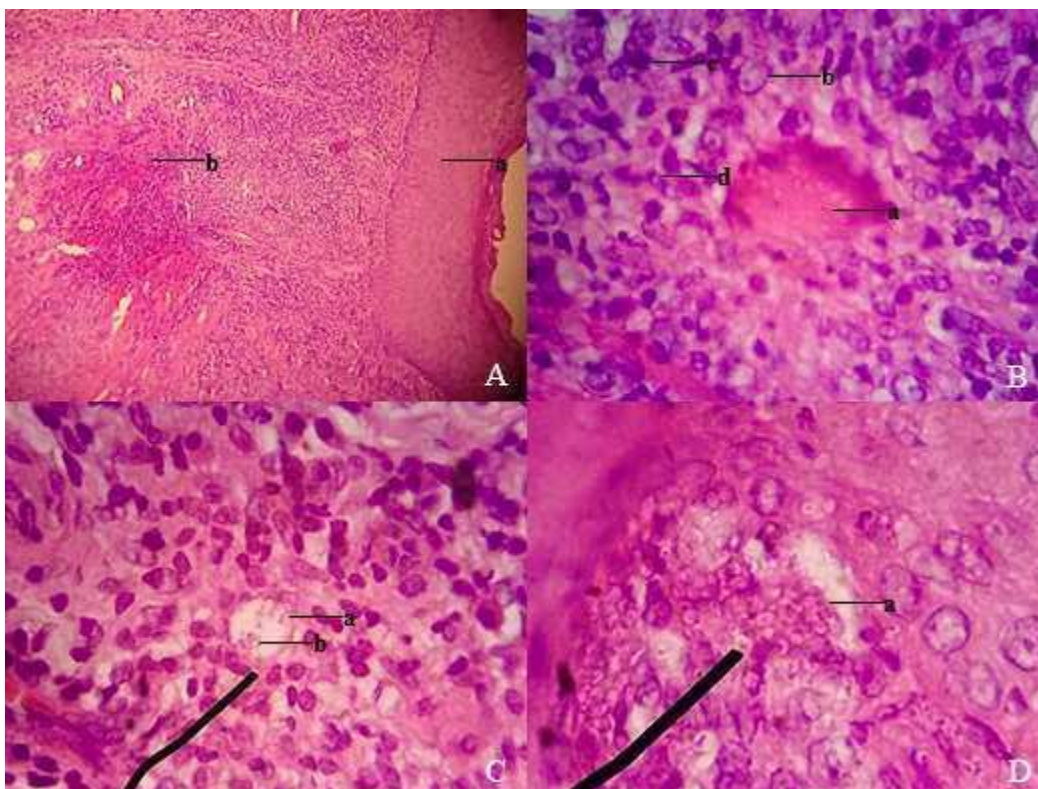


Figura 4: Imagens microscópicas da análise histopatológica. A- Epitélio na superfície (a) e inflamação crônica no colágeno (b; aumento 100x). B- Célula gigante de Langhans (a), indicando lesão fúngica ou bacteriana; macrófagos (b), linfócitos (c) e plasmócitos (d), característicos da inflamação crônica (aumento 400x). C- Macrófago solitário (a); esporos de fungos no citoplasma do macrófago (b; aumento 400x). D- Macrófago com inclusões de esporos de fungos microscópicos (a; imersão).

De posse do laudo, a paciente foi encaminhada a um médico pneumologista para tratamento da enfermidade. O profissional prescreveu cetoconazol via oral, utilizado como antifúngico sistêmico. Porém, a medicação não surtiu efeito significativo na regressão da lesão (fig. 5).



Figura 5: Aspecto clínico da lesão 60 dias após tratamento sistêmico com Cetoconazol.

A paciente demonstrou piora no quadro geral e recorreu ao atendimento hospitalar, onde foi internada e tratada com anfotericina B via intravenosa. A infecção havia atingido o fígado, intestino e medula óssea, podendo levá-la a óbito. Passados 180 dias do tratamento sistêmico com anfotericina B, notou-se regressão total da lesão em língua e melhora das condições orgânicas gerais da paciente (fig. 6).



Figura 6: Aspecto clínico da lesão 180 dias após tratamento sistêmico com anfotericina B.

A paciente continuou o tratamento durante 1 ano com itraconazol via oral, usado como antifúngico.

9. DISCUSSÃO

A histoplasmose, infecção causada pelo *Histoplasma capsulatum*, é a micose endêmica mais comum nos Estados Unidos e em certas áreas do México e da América Central e do Sul. Ela é adquirida por via respiratória através da inalação de conídios existentes no guano de aves ou morcegos. As atividades mais comumente identificadas como fontes de exposição ao *Histoplasma* incluem agricultura, exposição a galinheiros ou cavernas, remodelação ou demolição de edifícios antigos e corte de árvores ou limpeza de arbustos em locais onde os pássaros se empoleiraram (Wheat *et al.*, 2016). A paciente descrita no presente trabalho trabalhava como vendedora de máquinas agrícolas no estado da Bahia/Brasil, onde saía à campo. É provável que ela tenha sido contaminada pelo contato com a poeira das fezes secas de pássaros ou morcegos durante seu trabalho, uma vez que visitava frequentemente localidades interioranas onde as condições para a presença e contaminação pelo *H. capsulatum* podem ser maiores.

A infecção primária por histoplasmose é adquirida por inalação e causa uma resposta inflamatória nos pulmões. A partir daí, ele se dissemina para o sangue e geralmente é controlada pela imunidade mediada por células T. A maioria dos pacientes sem déficits imunológicos são, portanto, assintomáticos. Aqueles com disfunções na imunidade das células T, como pacientes com HIV e aqueles em uso de medicamentos imunossupressores ou com imunodeficiência inata, têm maior probabilidade de desenvolver doença disseminada, podendo afetar outros órgãos, como baço, fígado, gânglios linfáticos e medula óssea (Scully e Baddley, 2018). O envolvimento da mucosa é visto com mais frequência na histoplasmose disseminada do que em outras micoses endêmicas, com exceção da paracoccidiodomicose. Um envolvimento mucocutâneo dos lábios, língua e mucosa oral é comum e sempre deve ser considerado uma manifestação de doença disseminada (Akin *et al.*, 2011). Este caso ilustra a apresentação oral de histoplasmose disseminada em uma paciente imunocomprometida, portadora de lúpus eritematoso. A doença havia atingido fígado, intestino e medula óssea.

Como a imunidade celular pode ser prejudicada no lúpus eritematoso sistêmico, deficiências neste braço do sistema imunológico podem desempenhar um papel importante na predisposição desses pacientes à infecção oportunista. Desde a década de

1950, a infecção tem sido a principal causa de morte no LES, sendo responsável por 21% a 50% de fatalidades. Infecções oportunistas são comuns e em um estudo foram presentes em 53% de 19 pacientes com LES em uso de esteroides em altas doses e drogas citotóxicas durante um período de várias semanas. As principais infecções oportunistas incluem *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides* e *Pneumocystis carinii*. No entanto, a histoplasmose disseminada é menos comumente relatada no LES do que esses outros organismos oportunistas (Hansen e St Clair, 1998). Assim, a paciente do caso descrito é semelhante a outros na literatura, com uso concomitante de medicação imunossupressora e atraso no diagnóstico.

Os métodos laboratoriais disponíveis para diagnosticar histoplasmose incluem biópsia e cultura de tecido, fluidos corporais e secreções e testes para antígenos e anticorpos séricos. As diferentes modalidades diagnósticas são úteis quando se considera a forma clínica da histoplasmose e o estado imunológico do hospedeiro. A investigação da biópsia é indicada principalmente para lesões mucocutâneas (Akin *et al.*, 2011). A paciente do caso em questão possuía lesão ulcerada extensa em dorso de língua do lado direito, por isso optou-se pela biópsia incisional como método diagnóstico. O prognóstico é bom se o diagnóstico for feito precocemente e a infecção não tiver se disseminado (Consultant, 2000).

É importante considerar a existência de numerosas outras patologias que fazem diagnóstico diferencial com a histoplasmose. A forma pulmonar aguda deve ser diferenciada de outras infecções pulmonares atípicas, tais como as pneumonias causadas por *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Legionella*, as pneumonias virais comuns, a síndrome pulmonar por hantavírus (formas graves), entre outras. A histoplasmose pulmonar crônica frequentemente é confundida com a tuberculose pulmonar fibrocavitária e muitas vezes o tratamento com tuberculostáticos é instituído a estes casos de forma empírica; outras micoses, como a paracoccidiodomicose, também devem ser lembradas no diagnóstico diferencial da forma pulmonar crônica. Nos pacientes com AIDS, a histoplasmose disseminada mostra sinais e sintomas comumente vistos em outras doenças que acometem estes indivíduos, tais como tuberculose miliar, leishmaniose visceral, criptococose disseminada, paracoccidiodomicose e linfomas, com extenso envolvimento intra-abdominal. Lesões cutâneo-mucosas podem também trazer à lembrança numerosas condições, infecciosas ou não, que incluem a leishmaniose tegumentar, a esporotricose, a sífilis, a paracoccidiodomicose, a tuberculose e o

carcinoma espinocelular (Ferreira e Borges, 2009). Na paciente do caso em questão, primeiramente, devido ao laudo histopatológico inicial da lesão que a mesma portava, o diagnóstico diferencial da lesão de língua incluiu lesão ulcerada típica do lúpus eritematoso. Posteriormente, após a aplicação do corticoide intralesional e frente à não regressão da lesão, passou-se a considerar no diagnóstico diferencial da lesão o carcinoma espinocelular.

O tratamento é apropriado em pacientes com infecção pulmonar aguda difusa, infecção pulmonar crônica, granuloma mediastinal causando obstrução de estruturas importantes ou infecção disseminada. As opções de terapia incluem anfotericina B ou uma de suas formulações lipídicas, e cetoconazol, itraconazol ou fluconazol. Geralmente, a anfotericina B ou uma das formulações lipídicas é recomendada como tratamento inicial em pacientes com doenças mais extensas, sentidas doentes o suficiente para requerer hospitalização, e itraconazol para aqueles com doença mais branda, ou para completar o tratamento após os pacientes responderem à anfotericina B (Mocherla e Wheat, 2001). Inicialmente, a paciente do caso descrito foi tratada por um médico pneumologista com cetoconazol via oral, pois acreditava-se que a doença era mais leve. Porém, ao demonstrar piora no quadro geral, a paciente foi hospitalizada e tratada com anfotericina B via intravenosa. Após responder à terapia antifúngica intravenosa, ela continuou o tratamento por 1 ano com itraconazol via oral.

10. CONCLUSÃO

A histoplasmose é uma doença fúngica complexa que assume várias formas clínicas, o que pode impedir de pronto a obtenção do diagnóstico correto e o manejo adequado, principalmente quando associada a outras enfermidades como o lúpus eritematoso. Os métodos laboratoriais disponíveis para diagnosticar histoplasmose incluem biópsia e cultura de tecido, fluidos corporais e secreções e testes para antígenos e anticorpos séricos. As opções de tratamento envolvem anfotericina B ou uma de suas formulações lipídicas, e cetoconazol, itraconazol ou fluconazol. Maior informação e conhecimento sobre histoplasmose entre os profissionais de saúde são necessários para o manejo desses casos, principalmente em áreas endêmicas para *H. capsulatum*, visto que o diagnóstico certo e o tratamento precoce com antifúngico adequado podem reduzir a morbimortalidade.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDERSON, E. Histoplasmosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 25, n. 1, p. 73-74, 2006.

AKIN, L.; HERFORD, A. S.; CICCÌ, M. Oral Presentation of Disseminated Histoplasmosis: A Case Report and Literature Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 69, n. 2, p. 535-541, 2011.

CONSULTANT. Histoplasmosis. *Gale Academic One File*, v. 40, n. 4, p. 846, 2000.

DEEPA, A.; NAIR, B.; SIVAKUMAR, T.; JOSEPH, A. Uncommon opportunistic fungal infections of oral cavity: a review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, v. 18, n. 2, p. 235-246, 2014.

FARAM, R.; FREEDMAN, P.; REICH, R. 10 year review of chronic granulomatous inflammatory reactions found in the oral cavity: 2007-2016. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 128, n. 1, p. 58-59, 2019.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 42, n. 2, p. 192-198, 2009.

FOLK, G. A.; NELSON, B. L. Oral Histoplasmosis. *Head and Neck Pathology*, v. 11, n. 4, p. 513-516, 2017.

HANSEN, K. E.; ST CLAIR, E. W. Disseminated Histoplasmosis in Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Review of the Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 28, n. 3, p. 193-199, 1998.

HENDREN, N.; YEK, C.; MULL, J.; CUTRELL, J. B. Disseminated histoplasmosis presenting as multiple oral ulcers. *BMJ Case Reports*, v. 2017, n. [sn], p. 1-3, 2017.

IATTA, R.; NAPOLI, C.; BORGHI, E.; MONTAGNA, M. T. Rare mycoses of the oral cavity: a literature epidemiologic. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Oral Endodontology*, v. 108, n. 5, p. 647-655, 2009.

IQBAL, F.; SCHIFTER, M.; COLEMAN, H. G. Oral presentation of histoplasmosis in an immunocompetent patient: a diagnostic challenge. *Australian Dental Journal*, v. 59, n. 3, p. 386-388, 2014.

KAUFFMAN, C.; ISRAEL, K. S.; SMITH, J. W.; WHITE, A. C.; SCHWARZ, J.; BROCKS, G. F. Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *The American journal of medicine*, v. 64, n. 6, p. 69, 1978.

KNOX, K. S.; HAGE, C. A. Histoplasmosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*, v. 7, n. 3, p. 169-172, 2010.

KUMAR, V., ABBAS, A. K., ASTER, J. C. *Robbins Patologia Básica*. 9ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

LINDER, K. A.; KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: Epidemiology, Diagnosis, and Clinical Manifestations. *Current Fungal Infection Reports*, v. 13, n. 3, p. 120-128, 2019.

MANFREDI, M.; POLONELLI, L.; GIOVATI, L.; ALNUAIMI, A.; MCCULLOUGH, M. J. *Contemporary Oral Medicine*. Suíça: Springer, 2019.

MARCUCCI, G.; JUNIOR, O. C. *Fundamentos de Odontologia - Estomatologia*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

MOCHERLA, S.; WHEAT, L. J. Treatment of histoplasmosis. *Seminars in Respiratory Infections*, v. 16, n. 2, p. 141-148, 2001.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; CHI, A. C. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

PATIL, K.; MAHIMA, V. G.; RANI, P. R. M. Oral histoplasmosis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, v. 13, n. 3, p. 157-159, 2009.

SCULLY, M. C.; BADDLEY, J. W. Epidemiology of Histoplasmosis. *Current Fungal Infection Reports*, v. 12, n. [sn], p. 51-58, 2018.

SINHA, S.; SARDANA, K.; GARG, V. K. Disseminated histoplasmosis with initial oral manifestations. *Journal of Dermatological Case Reports*, v. 7, n. 1, p. 25-26, 2013.

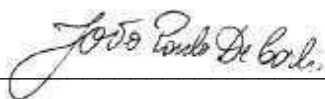
WHEAT, L. J. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends in Microbiology*, v. 11, n. 10, p. 488-494, 2003.

WHEAT, L. J.; AZAR, M. M.; BAHR, N. C.; SPEC, A.; RELICH, R. F.; HAGE, C. Histoplasmosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 30, n. 1, p. 207-227, 2016.

12. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO

Aluna pontual, muito assídua e interessada durante o desenvolvimento do TCC.

NOTA: 9,5.



Prof. Dr. João Paulo De Carli

13. ANEXOS

Anexo nº 1: TCLE.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eu, [REDACTED], portadora do RG [REDACTED], residente e domiciliada no endereço [REDACTED],

autorizo a publicação do trabalho "INCOMUM CASO DE HISTOPLASMOSE EM DORSO DE LÍNGUA", de responsabilidade da pesquisadora Eduarda Mafaciolli Pasqualotto. Tal lesão foi tratada a partir de novembro de 2019, pelo cirurgião-dentista Prof. Dr. João Paulo De Carli. O objetivo deste trabalho é estudar a histoplasmose em sua integralidade, com ênfase nas lesões bucais secundárias da histoplasmose, a fim de expor ao cirurgião-dentista os melhores métodos de diagnóstico e tratamento desta doença infecciosa.

Autorizo, neste ato, a utilização de toda documentação do meu caso clínico (imagens, vídeos, radiografias, tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas, ultrassons, histopatológicos, fotografias, informações clínicas, dentre outros), para fins educativos, de pesquisa, apresentações em aulas, palestras, conferências, cursos, congressos, eventos científicos, publicações em revistas, livros científicos, internet, dentre outros, em caráter definitivo e gratuito.

Estou ciente de que tal publicação não acarretará prejuízo à minha identidade. Em caso de danos recorrentes do relato de caso, será assegurado a mim o direito à assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário.

Passo Fundo, 04 de Setembro de 2020

Assinatura do paciente: [REDACTED]

Eduarda Mafaciolli Pasqualotto

Eduarda Mafaciolli Pasqualotto (pesquisadora)

João Paulo De Carli

Prof. Dr. João Paulo De Carli (orientador)

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incomum caso de histoplasmose em dorso de língua

Pesquisador: João Paulo De Carli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45338021.3.0000.5342

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.675.949

Apresentação do Projeto:

A histoplasmose é uma doença fúngica causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*. A infecção acontece primariamente nos pulmões, podendo desenvolver lesões bucais secundárias em língua, palato e mucosa jugal, contraídas através do escarro ou por via hematogênica.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é relatar um caso clínico de uma paciente do sexo feminino, 39 anos de idade, com histoplasmose em dorso de língua.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores, os riscos deste relato de caso estariam relacionados com a quebra de confidencialidade mediante a divulgação de dados e identificação não autorizada pelo paciente, o qual resultaria em danos psicológicos, morais e/ou materiais ao paciente ou à terceiros. Porém, todos os cuidados serão tomados para que a identidade do paciente não seja revelada e a autorização para uso das imagens será obtida expressamente por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Como benefício o estudo contribuirá para aprimorar o diagnóstico e abordagens terapêuticas de pacientes com esta doença, garantindo uma melhora na qualidade de vida ao paciente e sua família.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um caso clínico de uma paciente do sexo feminino, 39 anos de idade, brasileira.

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo/Reitoria 4 andar
Bairro: São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 4.675.949

portadora de lúpus eritematoso, diagnosticada com histoplasmose em dorso de língua, que foi tratado em consultório odontológico e analisado no Laboratório de Diagnóstico Histopatológico do Instituto de Ciências Biológicas da UPF. Trata-se de um estudo observacional descritivo, realizado em Passo Fundo, Rio Grande do Sul. Foram utilizados dados secundários (exames laboratoriais e exame histopatológico) e registro fotográfico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O relato de caso foi apresentado de maneira completa e adequada. Os compromissos do pesquisador e das instituições estavam presentes. O relato foi considerado claro em seus aspectos científicos e metodológicos.

Recomendações:

Após o término da pesquisa, o CEP UPF solicita: a) A devolução dos resultados do estudo aos sujeitos da pesquisa ou a instituição que forneceu os dados; b) Enviar o relatório final da pesquisa, pela plataforma, utilizando a opção, no final da página "Enviar Notificação"+ relatório final.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, este Comitê, de acordo com as atribuições definidas na Resolução n. 466/12, do Conselho Nacional da Saúde, Ministério da Saúde, Brasil, manifesta-se pela aprovação do relato de caso na forma como foi proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1677824.pdf	18/03/2021 13:20:39		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/03/2021 00:10:15	João Paulo De Carli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	16/03/2021 00:09:41	João Paulo De Carli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	15/03/2021 23:44:10	João Paulo De Carli	Aceito

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo/Reitoria 4 andar
Bairro: São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

Página 02 de 03

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 4.675.949

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:


Não

PASSO FUNDO, 28 de Abril de 2021

Assinado por:
Felipe Cittolin Abal
(Coordenador(a))

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo/Reitoria 4 andar
Bairro: São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

Anexo nº 3: Laudo histopatológico do Laboratório de Patologia do Instituto de Ciências Biológicas da UPF.

 UPF UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO	UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - ICB <i>Campus I - Km171 - BR285, Bairro São José Cep: 99001 - 970</i> <i>Passo Fundo - RS Fone: (0xx)-(54)-3316-8315</i>
FICHA PARA EXAME HISTOPATOLÓGICO	

Nº: 7152

NOME DO PACIENTE: [REDACTED] **DATA:** 28/11/2019
IDADE: 39 anos **SEXO:** (x) F. () M. **PROFISSÃO:** **COR:** leucoderma
ENDEREÇO:
PROFISSIONAL:
LOCAL DA LESÃO: Borda direita lingual.

ASPECTO CLÍNICO: lesão ulcerada, de aproximadamente 3cm de diâmetro, crateriformes.

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL: Paciente portador de Lúpus eritematoso. Úlcera presente há aproximadamente 3 meses.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO PROVÁVEL: Lúpus, Carcinoma epidermóide.

EXAME REALIZADO: (x) Biópsia incisional () Biópsia excisional () Punção

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA: Quatro fragmentos irregulares, de tecido mole, bege, firmes e elásticos, com áreas pardas e cruentas, medindo juntos 9 x 5 x 3mm.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA: Os vários cortes examinados mostraram granulomas não-caseosos no interior do tecido conjuntivo, com células gigantes multinucleadas tipo Langhans e corpo estranho (Gigantócitos) contendo múltiplos e microscópicos grãos de esporos de levedura nos seus citoplasmas. Observou-se ainda endosporos no interior de fagossomas, também intracelulares em macrófagos e disseminados no córion subjacente ao epitélio escamoso da mucosa. Há intenso infiltrado inflamatório crônico nesses granulomas e com predomínio de células epitelióides.

CONCLUSÃO: **Inflamação crônica específica do tipo Lesão granulomatosa compatível com Histoplasmose ou Criptococose.**



Patologista Responsável
Passo Fundo, 3 de dezembro de 2019.

O presente laudo é uma análise interpretativa resultante da correlação de dados clínicos, morfológicos e laboratoriais contidos na amostra enviada. Os diagnósticos podem variar pois são dependentes dessas informações anexadas na requisição do exame, além do emprego da técnica histopatológica e da evolução dos conhecimentos científicos. As conclusões diagnósticas serão emitidas conforme a nomenclatura das entidades patológicas ou na ausência destas, apenas com a descrição microscópica. Qualquer discordância ou dúvida com o resultado, pode ser comunicada ao patologista para esclarecimento ou revisão, antes que seja definida a conduta terapêutica. É de responsabilidade do cirurgião dentista que realizou a biópsia determinar o melhor tratamento.

Incomum caso de histoplasmose em dorso de língua

Uncommon case of back tongue histoplasmosis

Eduarda Mafaciolli Pasqualotto – Acadêmica da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo/RS – UPF.

João Paulo De Carli – Doutor em Odontologia (área de Estomatologia) PUCPR/Curitiba/PR e Professor Adjunto III da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo/RS – UPF.

Gisele Rovani – Mestre em Odontologia UFRGS/Porto Alegre/RS e Professora Adjunta da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo/RS – UPF.

Eduarda Mafaciolli Pasqualotto

Endereço: Avenida Brasil, número 75, apartamento 602, bairro Centro, Passo Fundo/RS, CEP 990100-01.

E-mail: eduarda_mp@hotmail.com

Resumo:

Objetivo: O objetivo principal deste trabalho foi estudar a histoplasmose em sua integralidade, com ênfase nas lesões bucais secundárias da histoplasmose, a fim de expor ao cirurgião-dentista os melhores métodos de diagnóstico e tratamento desta infecção. Relato de caso: Este trabalho relata o caso clínico de uma paciente do sexo feminino, 39 anos de idade, leucoderma, administradora de empresas, portadora de lúpus eritematoso, que procurou atendimento em consultório odontológico com lesão ulcerada extensa em dorso de língua do lado direito e laudo histopatológico prévio de processo inflamatório. Após intensa pesquisa, a paciente foi diagnosticada com

histoplasmose disseminada, atingindo fígado, intestino e medula óssea, o que demandou tratamento hospitalar intensificado pela gravidade da situação. Considerações finais: Maior informação e conhecimento sobre histoplasmose entre os profissionais de saúde são necessários para o manejo desses casos, principalmente em áreas endêmicas para *H. capsulatum*, visto que o diagnóstico correto e o tratamento precoce com antifúngico adequado podem reduzir a morbimortalidade.

Palavras-chave: histoplasmose, lesões bucais secundárias, diagnóstico, tratamento.

1. Introdução

Relatada em todo mundo, a histoplasmose é uma infecção fúngica, endêmica na América do Norte, Central e do Sul, bem como em partes da Europa e África. O espectro clínico varia de doença assintomática autolimitada a doença disseminada progressiva com risco de vida. Isso pois, se a imunidade celular for defeituosa, o fungo prolifera e se espalha por todo o corpo, causando destruição do tecido e falência de múltiplos órgãos¹. A histoplasmose é uma doença que assume várias formas clínicas, entre as quais as lesões orais são raras². Quando ocorrem, são geralmente uma manifestação da forma disseminada da doença, observadas com mais frequência em indivíduos gravemente imunocomprometidos. Dessa forma, é fundamental que o cirurgião-dentista conheça a histoplasmose nos seus aspectos clínicos e histopatológicos, bem como os métodos disponíveis no seu diagnóstico e as opções de tratamento, para o manejo adequado desses pacientes, minimizando as consequências dessa infecção fatal.

Segundo Neville *et al.*³ (2016), a histoplasmose, infecção fúngica sistêmica mais comum nos Estados Unidos, é ocasionada pelo organismo *Histoplasma capsulatum*.

Assim como outros fungos patogênicos, *H. capsulatum* é dimórfico, crescendo como uma levedura à temperatura corporal no hospedeiro humano e como um bolor em seu ambiente natural. As áreas úmidas com solo enriquecido por excrementos de pássaros ou morcegos são especialmente adequadas para o crescimento desse microrganismo. Sua preferência de hábitat explica por que a histoplasmose é encontrada endemicamente nos vales férteis dos rios, como a região drenada pelos rios Ohio e Mississippi nos Estados Unidos. As atividades que levam a uma alta exposição ao inóculo incluem agricultura, limpar galinheiros, sótãos e celeiros, cavar cavernas, construção e outras atividades que afetam o solo^{1, 4}. Os esporos do organismo transportados pelo ar são inalados, passam para as passagens terminais dos pulmões e germinam.

Tradicionalmente, a classificação clínica da doença inclui as seguintes entidades: histoplasmose pulmonar aguda, histoplasmose pulmonar cavitária crônica, histoplasmose disseminada progressiva e linfadenite mediastinal¹. A maioria dos casos de histoplasmose é assintomática ou, se houver sintomas, são tão brandos que o paciente não busca tratamento médico. A expressão da doença depende da quantidade de esporos inalados, do estado imune do hospedeiro e, talvez, da cepa de *H. capsulatum*³.

Modalidades de diagnóstico comprovadas incluem culturas, manchas de fungos em tecidos ou fluidos corporais e testes para anticorpos e antígenos. A função de cada teste varia de acordo com a extensão e gravidade da infecção, e o estado imunológico do hospedeiro. Resultados falso-negativos ocorrem com todas as modalidades de teste, portanto, a maior sensibilidade dos resultados surge do uso de uma bateria de testes^{5, 6}.

Os gânglios linfáticos, fígado, medula óssea e lesões da pele ou da membrana mucosa são todos os locais possíveis nos quais a biópsia pode revelar⁷. O exame microscópico do tecido exhibe um infiltrado difuso de macrófagos ou, na maioria das vezes, acúmulos de macrófagos organizados em granulomas. As células gigantes

multinucleadas normalmente são vistas junto com a inflamação granulomatosa. O microrganismo causador é difícil de ser identificado nos cortes de rotina corados com hematoxilina e eosina; no entanto, corantes especiais, como os métodos PAS e metamina de prata de Grocott-Gomori, demonstram imediatamente as leveduras típicas medindo de 1 a 3 μm de *H. capsulatum*³.

A escolha do agente antifúngico depende do estado imunológico do hospedeiro, da gravidade da doença e do perfil de toxicidade. A duração do tratamento varia com o cenário clínico¹. A histoplasmose aguda, por ser um processo autolimitado, geralmente não justifica um tratamento específico que não seja o cuidado de suporte com agentes analgésicos e antipiréticos. Muitas vezes, a doença não é tratada porque os sintomas são inespecíficos e o diagnóstico não é tão evidente. Os pacientes com histoplasmose crônica exigem tratamento, apesar de ocorrer cura espontânea na metade dos casos. Nos casos graves de histoplasmose crônica, o tratamento preferido é a administração IV de anfotericina B, que é menos tóxica do que as formulações padrão de anfotericina B deoxicolato. O itraconazol pode ser utilizado nos pacientes não imunossuprimidos, uma vez que promove menos efeitos colaterais e é mais barato; mas essa medicação exige dosagem diária por pelo menos três meses. Embora o fluconazol venha sendo utilizado no tratamento da histoplasmose, esse agente parece ser menos eficaz do que o itraconazol e menos propenso a produzir uma resposta terapêutica desejada. A histoplasmose disseminada ocorre em indivíduos imunossuprimidos, sendo uma condição grave que resulta em morte em 80% a 90% dos pacientes, se não tratada. Uma das preparações lipídicas da anfotericina B é indicada para esses pacientes; depois que a fase potencialmente fatal da doença estiver sob controle, sendo necessária a administração diária de itraconazol por 6 a 18 meses. Apesar do tratamento, porém, observa-se uma taxa de mortalidade de 7% a 23%. O itraconazol isoladamente pode ser

utilizado se o paciente não estiver imunocomprometido e apresentar doença relativamente branda a moderada; no entanto, a taxa de resposta é menor do que a dos pacientes que recebem anfotericina B, e a taxa de recidiva pode ser mais alta³. Certas formas crônicas da doença, como mediastinite fibrosante e broncolitíase, não respondem ao tratamento farmacológico⁸.

A forma clínica mais preocupante da histoplasmose é a crônica generalizada, que apresenta lesões ulceradas na cavidade bucal cerca de 2 anos após sua manifestação pulmonar. Estas podem afetar o periodonto de sustentação, provocando perdas dentárias, sialorreia e halitose. As lesões são, em geral, múltiplas, com distribuição cutaneomucosa e pouco ou moderadamente dolorosas. Podem ter aspecto aftoide, sendo observadas em qualquer localização na mucosa bucal. Lesões não ulceradas incluem placas vegetantes ou até nódulos⁹.

O envolvimento mucocutâneo ocorre em 10-20% dos casos de histoplasmose disseminada e é uma pista diagnóstica muito importante. O envolvimento da mucosa oral é raro e pode ocorrer como parte da histoplasmose disseminada ou como doença isolada. Os locais comumente envolvidos são língua, palato duro e mole, mucosa bucal, gengiva e lábios. As lesões orais podem ser papulares, nodulares, ulcerativas, vegetativas, granulomatosas, furunculóides ou semelhantes a placas. Diagnósticos diferenciais da histoplasmose incluem criptococose, blastomicose, peniciliose, esporotricose, sífilis, paracoccidioidomicose e carcinoma espinocelular^{10, 11}.

Sendo assim, esse trabalho busca estudar a histoplasmose em sua integralidade, com ênfase nas lesões bucais secundárias da doença, contribuindo para o melhor manejo desses pacientes ao agregar informação e conhecimento aos profissionais de saúde, uma vez que ela pode ser uma doença fatal se não tratada.

2. Relato de caso

Previamente ao início do presente trabalho, a paciente do caso clínico em questão assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e o trabalho foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UPF (CEP; parecer nº 4.675.949).

Paciente do sexo feminino, 39 anos de idade, leucoderma, administradora de empresas, portadora de lúpus eritematoso, procurou atendimento em consultório odontológico particular com lesão ulcerada extensa em dorso de língua do lado direito e laudo histopatológico prévio de processo inflamatório. A paciente trabalhava como vendedora de máquinas agrícolas, onde saía a campo no estado da Bahia.

Considerando o laudo histopatológico prévio da lesão bucal e o histórico de lúpus eritematoso, o cirurgião-dentista realizou aplicação intralesional de 1mL do corticosteroide Celestone Soluspan® (acetato de betametasona), utilizado como anti-inflamatório imunossupressor. Passados 10 dias da aplicação, a lesão apresentou pequena regressão (fig. 1).



Figura 1: A- Aspecto clínico inicial da lesão. B- Aspecto clínico da lesão 10 dias após aplicação de Celestone® Soluspan.

Quinze dias após a aplicação do fármaco, a lesão agravou novamente (fig. 2).



Figura 2: Aspecto clínico da lesão 15 dias após aplicação do corticosteroide, denotando novo agravamento da lesão.

O cirurgião-dentista realizou uma nova biópsia incisional da lesão (fig. 3) e encaminhou para análise histopatológica no Laboratório de Patologia do Instituto de Ciências Biológicas da UPF.

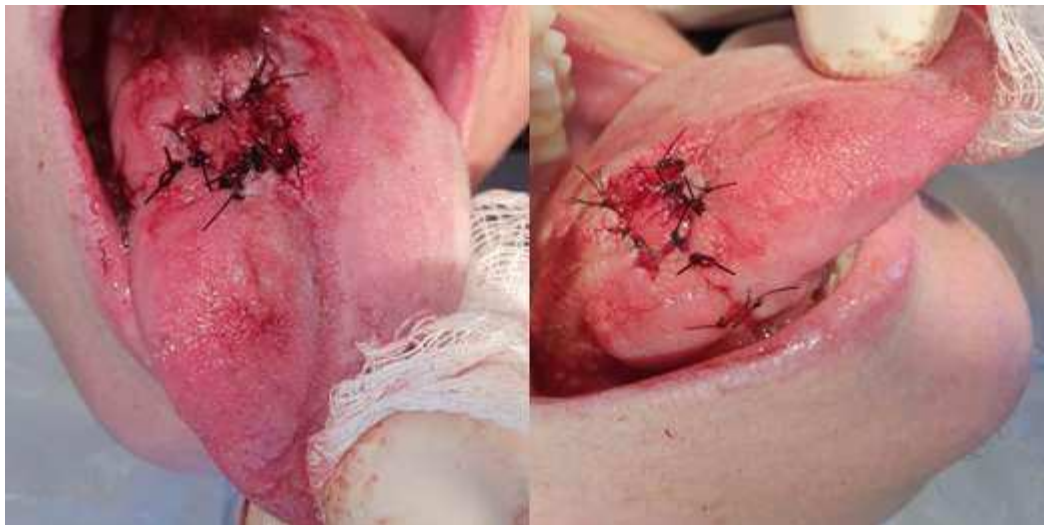


Figura 3: Aspecto clínico da lesão no pós-operatório imediato da biópsia incisional.

O laudo histopatológico (anexo nº 3) concluiu que se tratava de uma inflamação crônica específica do tipo lesão granulomatosa (fig. 4), compatível com histoplasmose. O exame revelou a presença de granulomas não-caseosos no interior do tecido conjuntivo, com células gigantes de Langhans e corpo estranho (gigantócitos) contendo

múltiplos esporos de fungos em seus citoplasmas. Observou-se intenso infiltrado inflamatório crônico nos granulomas, com predomínio de células epitelióides.

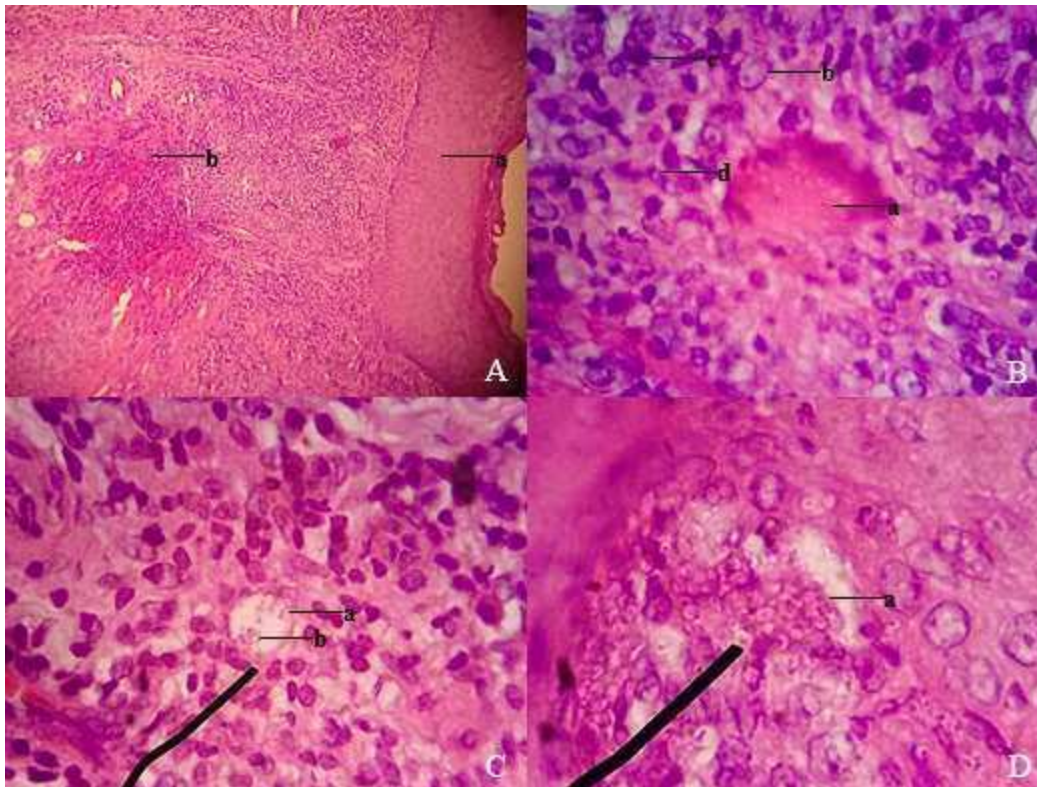


Figura 4: Imagens microscópicas da análise histopatológica. A- Epitélio na superfície (a) e inflamação crônica no colágeno (b; aumento 100x). B- Célula gigante de Langhans (a), indicando lesão fúngica ou bacteriana; macrófagos (b), linfócitos (c) e plasmócitos (d), característicos da inflamação crônica (aumento 400x). C- Macrófago solitário (a); esporos de fungos no citoplasma do macrófago (b; aumento 400x). D- Macrófago com inclusões de esporos de fungos microscópicos (a; imersão).

De posse do laudo, a paciente foi encaminhada a um médico pneumologista para tratamento da enfermidade. O profissional prescreveu cetoconazol via oral, utilizado como antifúngico sistêmico. Porém, a medicação não surtiu efeito significativo na regressão da lesão (fig. 5).



Figura 5: Aspecto clínico da lesão 60 dias após tratamento sistêmico com Cetoconazol.

A paciente demonstrou piora no quadro geral e recorreu ao atendimento hospitalar, onde foi internada e tratada com anfotericina B via intravenosa. A infecção havia atingido o fígado, intestino e medula óssea, podendo levá-la a óbito. Passados 180 dias do tratamento sistêmico com anfotericina B, notou-se regressão total da lesão em língua e melhora das condições orgânicas gerais da paciente (fig. 6).



Figura 6: Aspecto clínico da lesão 180 dias após tratamento sistêmico com anfotericina B.

A paciente continuou o tratamento durante 1 ano com itraconazol via oral, usado como antifúngico.

3. Discussão

A histoplasmose, infecção causada pelo *Histoplasma capsulatum*, é a micose endêmica mais comum nos Estados Unidos e em certas áreas do México e da América Central e do Sul. Ela é adquirida por via respiratória através da inalação de conídios existentes no guano de aves ou morcegos. As atividades mais comumente identificadas como fontes de exposição ao *Histoplasma* incluem agricultura, exposição a galinheiros ou cavernas, remodelação ou demolição de edifícios antigos e corte de árvores ou limpeza de arbustos em locais onde os pássaros se empoleiraram⁴. A paciente descrita no presente trabalho trabalhava como vendedora de máquinas agrícolas no estado da

Bahia/Brasil, onde saía à campo. É provável que ela tenha sido contaminada pelo contato com a poeira das fezes secas de pássaros ou morcegos durante seu trabalho, uma vez que visitava frequentemente localidades interioranas onde as condições para a presença e contaminação pelo *H. capsulatum* podem ser maiores.

A infecção primária por histoplasmose é adquirida por inalação e causa uma resposta inflamatória nos pulmões. A partir daí, ele se dissemina para o sangue e geralmente é controlada pela imunidade mediada por células T. A maioria dos pacientes sem déficits imunológicos são, portanto, assintomáticos. Aqueles com disfunções na imunidade das células T, como pacientes com HIV e aqueles em uso de medicamentos imunossupressores ou com imunodeficiência inata, têm maior probabilidade de desenvolver doença disseminada, podendo afetar outros órgãos, como baço, fígado, gânglios linfáticos e medula óssea¹². O envolvimento da mucosa é visto com mais frequência na histoplasmose disseminada do que em outras micoses endêmicas, com exceção da paracoccidioidomicose. Um envolvimento mucocutâneo dos lábios, língua e mucosa oral é comum e sempre deve ser considerado uma manifestação de doença disseminada⁶. Este caso ilustra a apresentação oral de histoplasmose disseminada em uma paciente imunocomprometida, portadora de lúpus eritematoso. A doença havia atingido fígado, intestino e medula óssea.

Como a imunidade celular pode ser prejudicada no lúpus eritematoso sistêmico, deficiências neste braço do sistema imunológico podem desempenhar um papel importante na predisposição desses pacientes à infecção oportunista. Desde a década de 1950, a infecção tem sido a principal causa de morte no LES, sendo responsável por 21% a 50% de fatalidades. Infecções oportunistas são comuns e em um estudo foram presentes em 53% de 19 pacientes com LES em uso de esteroides em altas doses e drogas citotóxicas durante um período de várias semanas. As principais infecções

oportunistas incluem *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides* e *Pneumocystis carinii*. No entanto, a histoplasmose disseminada é menos comumente relatada no LES do que esses outros organismos oportunistas¹³. Assim, a paciente do caso descrito é semelhante a outros na literatura, com uso concomitante de medicação imunossupressora e atraso no diagnóstico.

Os métodos laboratoriais disponíveis para diagnosticar histoplasmose incluem biópsia e cultura de tecido, fluidos corporais e secreções e testes para antígenos e anticorpos séricos. As diferentes modalidades diagnósticas são úteis quando se considera a forma clínica da histoplasmose e o estado imunológico do hospedeiro. A investigação da biópsia é indicada principalmente para lesões mucocutâneas⁶. A paciente do caso em questão possuía lesão ulcerada extensa em dorso de língua do lado direito, por isso optou-se pela biópsia incisional como método diagnóstico. O prognóstico é bom se o diagnóstico for feito precocemente e a infecção não tiver se disseminado¹⁴.

É importante considerar a existência de numerosas outras patologias que fazem diagnóstico diferencial com a histoplasmose. A forma pulmonar aguda deve ser diferenciada de outras infecções pulmonares atípicas, tais como as pneumonias causadas por *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Legionella*, as pneumonias virais comuns, a síndrome pulmonar por hantavírus (formas graves), entre outras. A histoplasmose pulmonar crônica frequentemente é confundida com a tuberculose pulmonar fibrocavitária e muitas vezes o tratamento com tuberculostáticos é instituído a estes casos de forma empírica; outras micoses, como a paracoccidiodomicose, também devem ser lembradas no diagnóstico diferencial da forma pulmonar crônica. Nos pacientes com AIDS, a histoplasmose disseminada mostra sinais e sintomas comumente vistos em outras doenças que acometem estes indivíduos, tais como tuberculose miliar, leishmaniose

visceral, criptococose disseminada, paracoccidiodomicose e linfomas, com extenso envolvimento intra-abdominal. Lesões cutâneo-mucosas podem também trazer à lembrança numerosas condições, infecciosas ou não, que incluem a leishmaniose tegumentar, a esporotricose, a sífilis, a paracoccidiodomicose, a tuberculose e o carcinoma espinocelular¹⁰. Na paciente do caso em questão, primeiramente, devido ao laudo histopatológico inicial da lesão que a mesma portava, o diagnóstico diferencial da lesão de língua incluiu lesão ulcerada típica do lúpus eritematoso. Posteriormente, após a aplicação do corticoide intralesional e frente à não regressão da lesão, passou-se a considerar no diagnóstico diferencial da lesão o carcinoma espinocelular.

O tratamento é apropriado em pacientes com infecção pulmonar aguda difusa, infecção pulmonar crônica, granuloma mediastinal causando obstrução de estruturas importantes ou infecção disseminada. As opções de terapia incluem anfotericina B ou uma de suas formulações lipídicas, e cetoconazol, itraconazol ou fluconazol. Geralmente, a anfotericina B ou uma das formulações lipídicas é recomendada como tratamento inicial em pacientes com doenças mais extensas, sentidas doentes o suficiente para requerer hospitalização, e itraconazol para aqueles com doença mais branda, ou para completar o tratamento após os pacientes responderem à anfotericina B⁸. Inicialmente, a paciente do caso descrito foi tratada por um médico pneumologista com cetoconazol via oral, pois acreditava-se que a doença era mais leve. Porém, ao demonstrar piora no quadro geral, a paciente foi hospitalizada e tratada com anfotericina B via intravenosa. Após responder à terapia antifúngica intravenosa, ela continuou o tratamento por 1 ano com itraconazol via oral.

4. Conclusão

A histoplasmose é uma doença fúngica complexa que assume várias formas clínicas, o que pode impedir de pronto a obtenção do diagnóstico correto e o manejo adequado, principalmente quando associada a outras enfermidades como o lúpus eritematoso. Os métodos laboratoriais disponíveis para diagnosticar histoplasmose incluem biópsia e cultura de tecido, fluidos corporais e secreções e testes para antígenos e anticorpos séricos. As opções de tratamento envolvem anfotericina B ou uma de suas formulações lipídicas, e cetoconazol, itraconazol ou fluconazol. Maior informação e conhecimento sobre histoplasmose entre os profissionais de saúde são necessários para o manejo desses casos, principalmente em áreas endêmicas para *H. capsulatum*, visto que o diagnóstico certo e o tratamento precoce com antifúngico adequado podem reduzir a morbimortalidade.

5. Referências bibliográficas

1. Knox KS, Hage CA. Histoplasmosis. Proceedings of the American Thoracic Society 2010; 7(3):169-72.
2. Patil K, Mahima VG, Rani PRM. Oral histoplasmosis. Journal of Indian Society of Periodontology 2009; 13(3):157-59.
3. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Patologia Oral e Maxilofacial. 4ª ed. Rio de Janeiro:Elsevier; 2016.
4. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. Infectious Disease Clinics of North America 2016; 30(1):207-27.
5. Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. Trends in Microbiology 2003; 11(10):488-94.

6. Akin L, Herford AS, CICCÌÙ M. Oral Presentation of Disseminated Histoplasmosis: A Case Report and Literature Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011; 69(2):535-41.
7. Linder KA, Kauffman CA. Histoplasmosis: Epidemiology, Diagnosis, and Clinical Manifestations. *Current Fungal Infection Reports* 2019; 13(3):120-28.
8. Mocherla S, Wheat LJ. Treatment of histoplasmosis. *Seminars in Respiratory Infections* 2001; 16(2):141-48.
9. Marcucci G, Junior OC. *Fundamentos de Odontologia - Estomatologia*. 3^a ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 2020.
10. Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2009; 42(2):192-98.
11. Sinha S, Sardana K, Garg VK. Disseminated histoplasmosis with initial oral manifestations. *Journal of Dermatological Case Reports* 2013; 7(1):25-6.
12. Scully MC, Baddley JW. Epidemiology of Histoplasmosis. *Current Fungal Infection Reports* 2018; 12([sn]):51-8.
13. Hansen KE, St Clair EW. Disseminated Histoplasmosis in Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Review of the Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1998; 28(3):193-99.
14. Consultant. Histoplasmosis. *Gale Academic One File* 2000; 40(4):846.