



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

SARAH DOS SANTOS MARTINS

**MANIFESTAÇÃO ORAL DE HISTOPLASMOSE EM PACIENTE HIV-NEGATIVO:
RELATO DE CASO**

CAMPINA GRANDE – PB

2023

SARAH DOS SANTOS MARTINS

**MANIFESTAÇÃO ORAL DE HISTOPLASMOSE EM PACIENTE HIV-NEGATIVO:
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Odontologia pelo Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.

Linha de pesquisa: Diagnóstico oral

Orientador: Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka

CAMPINA GRANDE – PB

2023

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

M386m Martins, Sarah dos Santos.
Manifestação oral de histoplasmose em paciente HIV-negativo [manuscrito] : relato de caso / Sarah dos Santos Martins. - 2023.
31 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2023.

"Orientação : Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka, Departamento de Odontologia - CCBS. "

1. Histoplasmose. 2. Cavidade oral. 3. Patologia bucal. I.

Título

21. ed. CDD 617.63

SARAH DOS SANTOS MARTINS

**MANIFESTAÇÃO ORAL DE HISTOPLASMOSE EM PACIENTE HIV-NEGATIVO:
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Odontologia pelo Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.

Aprovado em: 20/11/2023

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. John Lennon Silva Cunha
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

À Antonia, minha mãe, por todo amor, apoio e compreensão. Ao meu pai, Erivaldo, por
sonhar comigo e vibrar cada conquista, dedico.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me dar forças quando eu já não tinha. Por me dar a graça da vida e me guiar por um caminho reto e com propósito.

À minha mãe, **Antonia**, por todo amor a mim dedicado. Por me apoiar e entender durante esses anos de graduação, me proporcionando condições de realizar meu sonho. Sem ela, eu não estaria onde estou.

Ao meu pai, **Erivaldo**, que sempre falou com orgulho da filha cirurgiã-dentista e me incentivou a dar o meu melhor para ser quem eu quero ser, profissional e pessoalmente.

Às minhas irmãs, **Renally** e **Rayanne**, pelo amor e admiração que me inspiram a ser exemplo, e ao meu sobrinho, **Pietro**, por ser alegria em minha vida.

À minha **família**, primos, tios e avó. Obrigada por vibrarem e torcerem pelo meu sucesso e felicidade. Vocês são meu combustível para seguir em frente.

Aos meus amigos, **Anna Raquel, Antonio, Ana Beatriz, Bianka, Dafny, Helbert, Heloísa, Isla, Kylvia, Letícia, Luíza, Mateus, Nathália e Talytha**, por todos os dias bons e ruins, por estarem ao meu lado me ensinando e errando comigo.

À minha dupla de universidade e de vida, **Gabrielli**, que esteve comigo desde o primeiro dia. Sua presença em minha vida é essencial.

Ao meu orientador, **Cassiano Nonaka**, que foi paciente e bondoso durante esse processo, me ensinou não só sobre pesquisa, mas sobre humanidade. Deixo aqui minha profunda admiração.

Agradeço também aos professores **John Lennon Silva Cunha** e **Manuel Antonio Gordón-Núñez** por terem aceitado o convite para compor a banca examinadora na defesa do meu TCC, bem como por serem inspiração para mim.

Aos docentes, meus colegas de graduação e servidores do **Departamento de Odontologia da UEPB**, bem como do **Laboratório de Histopatologia Oral**, obrigada por me ensinarem tanto e me acolherem durante esse tempo.

Aos **pacientes** que confiaram em mim para realizar seu atendimento, foram essenciais na minha formação e me ensinaram que a Odontologia é muito mais do que eu poderia imaginar. Obrigada pela troca de experiências e ensinamentos.

Ao **Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) da UEPB/CNPq**.

RESUMO

A histoplasmose é uma doença infecciosa, com distribuição mundial, causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*). Lesões orais são incomuns e, na maioria dos casos, ocorrem na forma disseminada da doença, observada em indivíduos idosos, debilitados ou imunossuprimidos. O objetivo deste estudo é relatar um caso de manifestação oral de histoplasmose em paciente imunocompetente, discutindo sua etiopatogênese, características clinicopatológicas, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico. Paciente do sexo masculino, 70 anos de idade, agricultor e tabagista, foi encaminhado para avaliação de lesões ulceradas e dolorosas em cavidade oral. Durante a anamnese, relatou histórico de câncer de orofaringe há 12 anos. O paciente, hipertenso controlado, apresentava boa condição geral de saúde, sem linfadenopatia locorregional. Ao exame físico intraoral, foram observadas lesões ulceradas, com bordas discretamente endurecidas à palpação, localizadas em mucosa labial inferior e comissura labial, do lado esquerdo. Lesões semelhantes foram identificadas em ápice e borda lateral direita de língua. Sob a hipótese diagnóstica de sífilis, foi realizada biópsia incisiva. A análise histopatológica revelou inflamação crônica granulomatosa não caseosa, apresentando macrófagos epitelioides, linfócitos e células gigantes multinucleadas. No interior dos macrófagos e células gigantes multinucleadas, foram identificadas pequenas estruturas ovaladas, compatíveis com leveduras, prontamente visualizadas após coloração com Ácido Periódico de Schiff (PAS). Exames sorológicos revelaram ausência de reação para VDRL e positividade para *H. capsulatum* (banda M detectável e banda H não detectável). Dessa forma, estabeleceu-se o diagnóstico definitivo de histoplasmose. Exames adicionais revelaram negatividade para anticorpos anti-HIV1/2 e ausência de alterações pulmonares. O tratamento consistiu na administração de itraconazol (200mg/dia) por 45 dias. Trinta dias após o início do tratamento, houve remissão completa das lesões. Aos 28 meses de preservação, não foram identificados sinais clínicos de recidiva. Em conclusão, a histoplasmose constitui uma das micoses endêmicas mais comuns em países da América e, ainda assim, é frequentemente subdiagnosticada e negligenciada como prioridade em saúde pública. Manifestações orais primárias dessa doença em pacientes imunocompetentes são incomuns e podem mimetizar outros processos patológicos, incluindo neoplasias malignas. Nesse sentido, o presente caso ressalta a importância de incluir a histoplasmose no diagnóstico diferencial de lesões ulceradas em cavidade oral.

Palavras-chave: Histoplasmose; Cavidade oral; Diagnóstico diferencial; Patologia bucal.

ABSTRACT

Histoplasmosis is a worldwide infectious disease caused by the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*). Oral lesions are uncommon, and in most cases occur in the disseminated form of the disease, which is observed in elderly, debilitated, or immunosuppressed individuals. The aim of this study is to report a case of oral manifestation of histoplasmosis in an immunocompetent patient, discuss its etiopathogenesis, clinicopathologic features, differential diagnosis, treatment and prognosis. A 70-year-old male patient, farmer and smoker, was referred for evaluation of ulcerated and painful lesions in the oral cavity. He reported a history of oropharyngeal cancer 12 years ago. The patient, who had controlled hypertension, was in good general health without locoregional lymphadenopathy. Intraoral physical examination revealed ulcerated lesions with slightly indurated margins on palpation, located in the inferior labial mucosa and labial commissure on the left side. Similar lesions were noted on the apex and right lateral margin of the tongue. An incisional biopsy was performed under the diagnostic hypothesis of syphilis. Histopathologic analysis revealed chronic non-caseous granulomatous inflammation with epithelioid macrophages, lymphocytes, and multinucleated giant cells. Within the macrophages and multinucleated giant cells, small oval structures compatible with yeast were identified and were easily visualized after staining with Schiff's periodic acid (PAS). Serologic tests showed no reaction to VDRL and positivity for *H. capsulatum* (detectable M band and undetectable H band). A definitive diagnosis of histoplasmosis was made. Additional tests showed negativity for anti-HIV1/2 antibodies and absence of pulmonary changes. Treatment consisted of itraconazole (200 mg/day) for 45 days. Thirty days after the start of treatment, there was complete remission of the lesions. After 28 months of maintenance, no clinical signs of recurrence were observed. In conclusion, histoplasmosis is one of the most common endemic mycoses in the Americas, yet it is often underdiagnosed and neglected as a public health priority. Primary oral manifestations of this disease in immunocompetent patients are rare and may mimic other pathologic processes, including malignant neoplasms. In this sense, the present case highlights the importance of including histoplasmosis in the differential diagnosis of ulcerated lesions in the oral cavity.

Keywords: Histoplasmosis; Oral cavity; Differential diagnosis; Oral pathology.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- COVID-19: Do inglês “*coronavirus disease 2019*”, refere-se à doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2.
- HIV: Do inglês “*human immunodeficiency virus*”, traduzido como vírus da imunodeficiência humana.
- IgG: Imunoglobulina G.
- IgM: Imunoglobulina M.
- PAS: Do inglês “*periodic Schiff-acid*”, traduzido como ácido periódico de Schiff.
- TNF- α : Do inglês “*tumor necrosis factor- α* ”, traduzido como fator de necrose tumoral- α .
- VDRL: Do inglês “*venereal disease research laboratory*”, refere-se ao teste não treponêmico para diagnóstico de sífilis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Figura 1 – A) Lesões ulceradas em mucosa labial inferior e comissura labial, do lado esquerdo. B) Lesões de aspecto semelhante em ápice e borda lateral direita de língua.....	14
Figura 2 – A) Numerosos granulomas não caseosos em meio ao tecido conjuntivo fibroso (setas) (HE; 40×). B) Detalhe dos granulomas, circundados por tecido conjuntivo fibroso, em proximidade a feixes musculares estriados (setas) (HE; 100×).....	15
Figura 3 – A) Pequenas estruturas ovaladas (setas) no interior de células gigantes multinucleadas (HE; 400×). B) Destaque para as numerosas leveduras (setas) presentes no citoplasma de células gigantes multinucleadas (PAS; 400×).....	16
Figura 4 – A) Aspecto clínico da mucosa labial após 15 meses de proervação. B) Cicatrização completa e ausência de sinais de recidiva em língua.....	17

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 RELATO DO CASO.....	14
3 DISCUSSÃO.....	19
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
REFERÊNCIAS.....	25
APÊNDICE.....	30

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma doença infecciosa causada, em humanos, por dois fungos dimórficos: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*) e *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (Araúz; Papineni, 2021; Cáceres *et al.*, 2023). O *H. capsulatum* é um saprófito do solo, encontrado em partículas de excrementos de aves e morcegos, que infecta humanos por meio da inalação de esporos aerossolizados (Nacher *et al.*, 2020; Hajra *et al.*, 2022; Harrison; Forouzandeh; Motaparathi, 2023). A histoplasmose possui distribuição mundial, mas se apresenta altamente endêmica em determinadas regiões, com destaque para as Américas (Angsutararux *et al.*, 2020; Tompson *et al.*, 2021). Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença incluem extremos de idade (> 50 anos e < 2 anos), *diabetes mellitus*, histórico de viagens para locais endêmicos (Kumar *et al.*, 2020), tratamento com inibidores do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), transplante de órgão e imunocomprometimento sistêmico (Kumar *et al.*, 2020; Toscanini; Nusbrat; Cuestas, 2021; Harrison; Forouzandeh; Motaparathi, 2023).

A maioria dos casos de histoplasmose são assintomáticos ou apresentam apenas sintomas leves e, dessa forma, os pacientes raramente buscam atendimento médico (Freitas Filho *et al.*, 2019; Staffolani *et al.*, 2020; Araúz; Papineni, 2021). A apresentação clínica da doença depende da quantidade de esporos inalados e do status imune do hospedeiro (Baudha *et al.*, 2018; Araúz; Papineni, 2021; Lopez *et al.*, 2021). Nesse contexto, três formas principais de histoplasmose têm sido descritas: pulmonar, mediastinal e disseminada (Azar *et al.*, 2020; Araúz; Papineni, 2021). Segundo Araúz e Papineni (2021), a forma pulmonar afeta primariamente os pulmões, enquanto a mediastinal tem repercussões em estruturas adjacentes. Por sua vez, a histoplasmose disseminada é usualmente observada em indivíduos idosos, debilitados ou imunocomprometidos, com destaque para aqueles infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Azar *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2023).

Lesões orais ocorrem, com maior frequência, na forma disseminada da doença (Kamboj *et al.*, 2021; Araúz e Papineni, 2021). Casos aparentemente primários de histoplasmose em cavidade oral, por sua vez, são raros (Kash *et al.*, 2014; Figueira *et al.*, 2017; Kamboj *et al.*, 2022). Pode ser encontrada em diferentes sítios, sendo mais comum na região de língua, gengiva e mucosa jugal (Kumar *et al.*, 2021) e, em alguns trabalhos, o palato foi uma localização recorrente (Freitas Filho *et al.*, 2019; Kamboj *et al.*, 2021). Sua apresentação mais comum é sob a forma de úlceras com bordas firmes, assintomáticas ou dolorosas, presentes por várias semanas, que podem ser acompanhadas de disfagia e dor ao deglutir (Freitas Filho *et al.*, 2019). Com menor frequência, podem ser identificadas placas ou lesões de aspecto verrucoso

(Sigera *et al.*, 2020). Clinicamente, as lesões ulceradas podem ser indistinguíveis das observadas em neoplasias malignas, com destaque para o carcinoma de células escamosas, infecções bacterianas e fúngicas, lesões traumáticas e outras doenças inflamatórias granulomatosas (Mutalik *et al.*, 2020; Sigera *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2023).

Histopatologicamente é possível identificar macrófagos, organizados em granulomas ou dispostos de forma difusa pelo tecido, em associação a células gigantes multinucleadas, linfócitos e plasmócitos (Sigera *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2023). As leveduras de *H. capsulatum*, estruturas ovaladas que medem de 2 a 4µm, podem ser prontamente visualizadas no interior de macrófagos e células gigantes multinucleadas, em amostras teciduais coradas com Ácido Periódico de Schiff (PAS) ou metenamina de prata de Grocott-Gomori (Araúz; Papineni, 2021; Kumar *et al.*, 2023). Outros exames complementares podem auxiliar no diagnóstico de histoplasmose, incluindo: cultura de fungos, pesquisa de antígenos, testes sorológicos (fixação de complemento, imunodifusão e ensaio imunoenzimático) e testes moleculares (Araúz; Papineni, 2021; Kumar *et al.*, 2023).

O tratamento da histoplasmose depende do grau de severidade da doença e da condição médica do paciente (Kumar *et al.*, 2023; Ferster; Jaworek; Hu, 2018). Nos casos mais leves de histoplasmose aguda, o tratamento é sintomático, por meio de antipiréticos e analgésicos. Pacientes imunocompetentes e com doença localizada, incluindo aqueles com manifestação oral primária, devem ser tratados com antifúngicos, com destaque para o itraconazol (Kamboj *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023). Por sua vez, em indivíduos diagnosticados com histoplasmose crônica ou disseminada, o itraconazol e a anfotericina B lipossomal se apresentam como drogas de escolha (Araúz; Papineni, 2021; Kumar *et al.*, 2023).

Embora represente uma das micoses endêmicas mais comuns em países da América, a histoplasmose é frequentemente subdiagnosticada (Khetarpal *et al.*, 2019; Araúz; Papineni, 2021). Manifestações orais primárias dessa doença em indivíduos imunocompetentes são incomuns e podem mimetizar outros processos patológicos (Kamboj *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023). Dessa maneira, este trabalho tem o objetivo de relatar um caso de manifestação oral de histoplasmose em um paciente imunocompetente, discutindo sua etiopatogênese, características clinicopatológicas, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico.

RELATO DO CASO

2 RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 70 anos de idade, melanoderma e agricultor, foi encaminhado para avaliação de lesões ulceradas e dolorosas em cavidade oral. Durante a anamnese, o mesmo relatou tabagismo (mais de 50 anos) e histórico de câncer de orofaringe há 12 anos. O paciente, hipertenso controlado, compareceu ao serviço em boa condição de saúde geral, sem outras comorbidades. Ao exame físico extraoral, não foram identificadas alterações clínicas ou sinais de linfadenopatia locorregional.

Ao exame intraoral, foram constatadas lesões de aspecto ulcerado, recobertas por pseudomembrana e exibindo bordas discretamente endurecidas à palpação, localizadas em mucosa labial inferior e comissura labial, do lado esquerdo (FIGURA 1A). Lesões semelhantes também foram identificadas em ápice e borda lateral direita de língua (FIGURA 1B). Além disso, constatou-se grande número de perdas dentárias e presença de biofilme nos dentes remanescentes, os quais apresentavam recessão gengival acentuada.

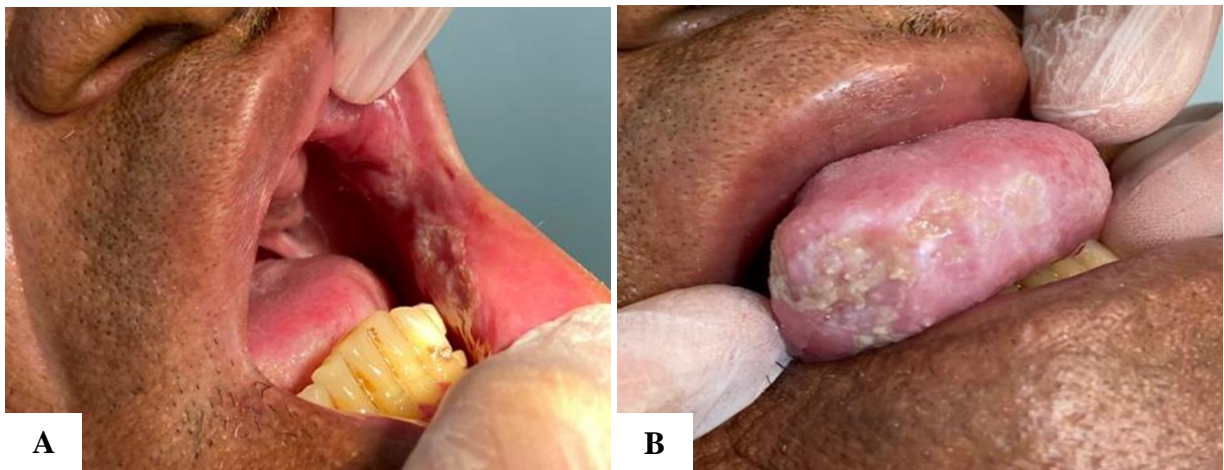


Figura 1 – A) Lesões ulceradas em mucosa labial inferior e comissura labial, do lado esquerdo. B) Lesões de aspecto semelhante em ápice e borda lateral direita de língua.

Diante dos achados clínicos, estabeleceu-se a hipótese diagnóstica de sífilis. Dessa forma, realizou-se uma biópsia incisional da lesão localizada em mucosa labial inferior e o material biológico obtido foi encaminhado para análise histopatológica. O exame microscópico revelou inflamação crônica granulomatosa não caseosa, composta por macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas e linfócitos. Os elementos celulares anteriormente descritos se organizavam em focos de tamanhos variados, circundados por tecido conjuntivo fibroso, os quais se estendiam à submucosa. Alguns dos granulomas anteriormente descritos se

apresentavam em meio a feixes musculares estriados e glândulas salivares mucosas (FIGURAS 2A e 2B; FIGURA 3A).

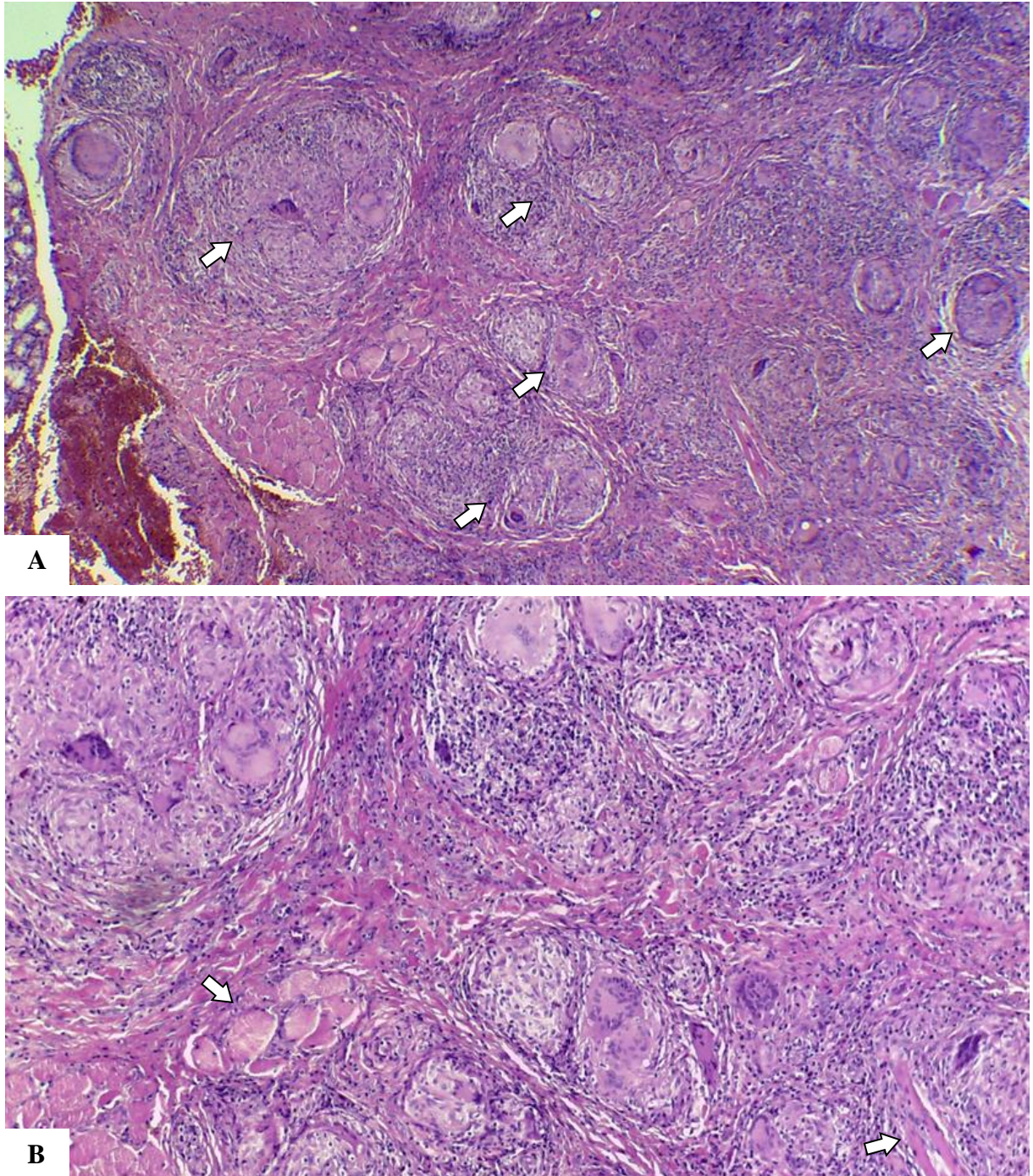


Figura 2 – A) Numerosos granulomas não caseosos em meio ao tecido conjuntivo fibroso (setas) (HE; 40×). B) Detalhe dos granulomas, circundados por tecido conjuntivo fibroso, em proximidade a feixes musculares estriados (setas) (HE; 100×).

Em regiões do espécime enviado para análise histopatológica, foram identificadas pequenas estruturas ovaladas no interior de macrófagos e células gigantes multinucleadas (FIGURA 3A). Essas estruturas, compatíveis com leveduras, foram prontamente visualizadas após coloração com PAS (FIGURA 3B).

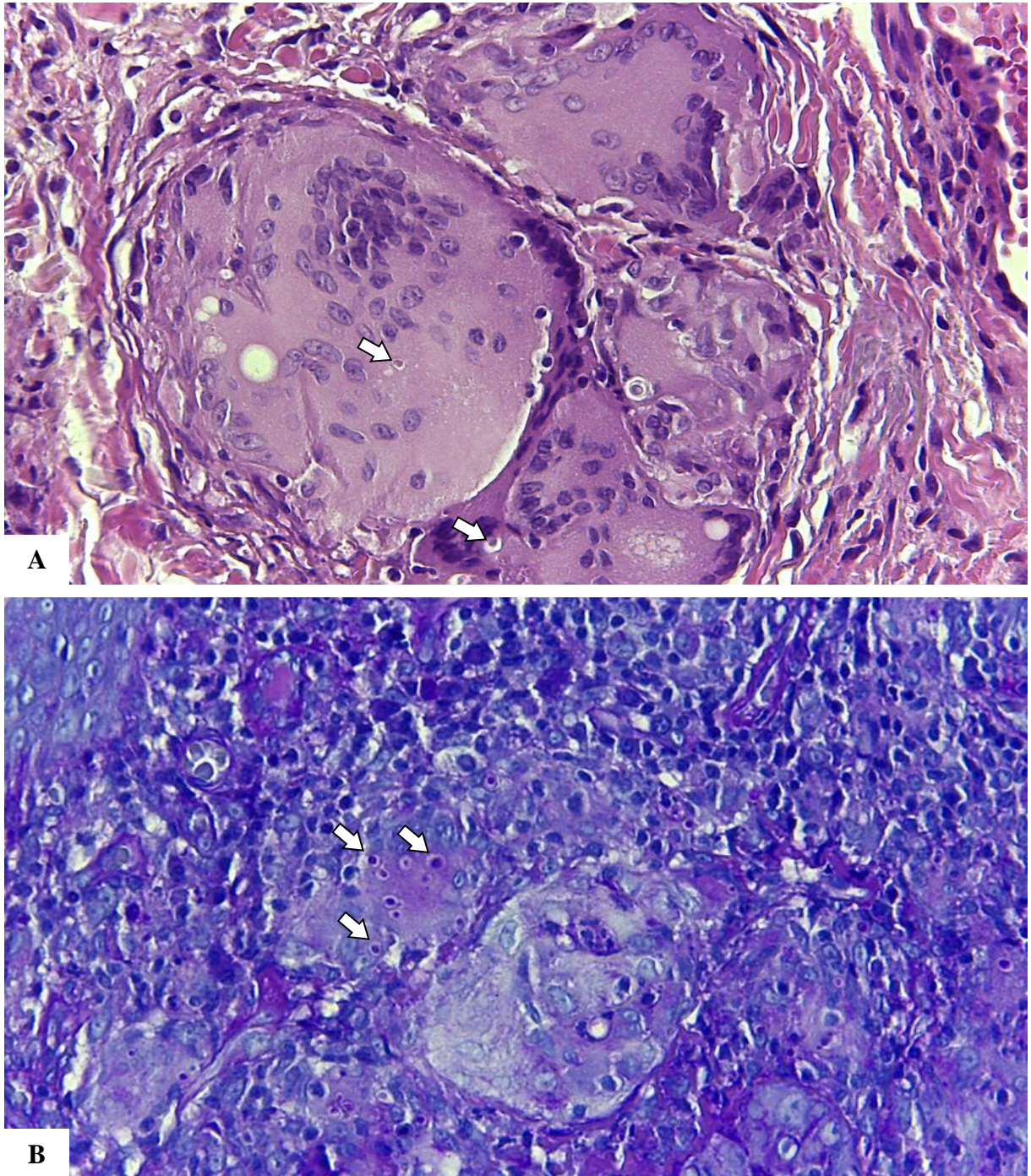


Figura 3 – A) Pequenas estruturas ovaladas (setas) no interior de células gigantes multinucleadas (HE; 400×). B) Destaque para as numerosas leveduras (setas) presentes no citoplasma de células gigantes multinucleadas (PAS; 400×).

Sob a suspeita de infecção bacteriana ou fúngica, foram solicitados exames sorológicos para sífilis e histoplasmose. Os resultados revelaram ausência de reação para VDRL e positividade para *H. capsulatum* (banda M detectável e banda H não detectável). Dessa forma, com base nos achados microscópicos e sorológicos, estabeleceu-se o diagnóstico definitivo de histoplasmose. Exames adicionais demonstraram negatividade para anticorpos anti-HIV1/2, bem como, ausência de alterações pulmonares em radiografias de tórax (PA e perfil).

O tratamento foi realizado com itraconazol (200mg/dia) por 45 dias. Trinta dias após o início do tratamento, constatou-se remissão completa das lesões. Aos 28 meses de proervação, não foram identificados sinais clínicos de recidiva (FIGURAS 4A e 4B).

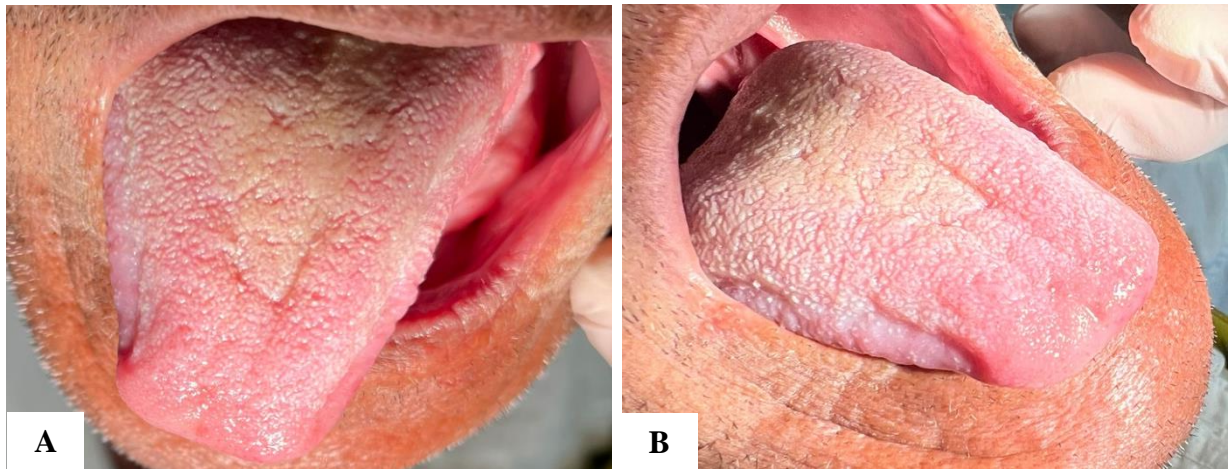


Figura 4 – A) Aspecto clínico da mucosa labial após 28 meses de proervação. B) Cicatrização completa e ausência de sinais de recidiva em língua.

DISCUSSÃO

3 DISCUSSÃO

O fungo *H. capsulatum* é encontrado em regiões quentes e com alta taxa de umidade, onde os esporos permanecem no solo contaminado com excrementos de aves e morcegos (Singh *et al.*, 2019; Woods; White; Koutlas, 2023). É comum em países do continente americano, mas sua distribuição mundial tem aumentado, fato que vem sendo atribuído às mudanças climáticas que favorecem a sua proliferação (Antiori *et al.*, 2021; Dogenski *et al.*, 2022). Indivíduos expostos a esses microrganismos inalam os esporos e desenvolvem a doença de maneira distinta (Lopez *et al.*, 2021; Araúz; Papineni, 2021). A histoplasmose disseminada, usualmente observada em pessoas idosas, debilitadas ou imunocomprometidas, é a que mais apresenta repercussões na cavidade oral (Khetarpal *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2019).

Por outro lado, casos aparentemente primários de histoplasmose oral em pacientes imunocompetentes, como o ora relatado, são incomuns (Kumar *et al.*, 2019; Kamboj *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023). Em uma revisão de 41 casos de histoplasmose oral primária em indivíduos imunocompetentes, Kumar *et al.* (2023) e Kamboj *et al.* (2022) constataram uma idade média dos pacientes ao diagnóstico de 49,65 anos e 46,81 anos, respectivamente, com predomínio do sexo masculino (2,8:1 e 7:1). Língua (n = 17; 40,47%) e gengiva (n = 12; 28,57%) foram as localizações mais frequentes. Por sua vez, poucos casos demonstraram envolvimento de lábios (n = 2; 4,76%) e comissura labial (n = 2; 4,76%). O tempo de duração das lesões variou de duas semanas a quatro anos, com média de 5,65 meses (Kumar *et al.*, 2023).

Clinicamente, as lesões orais primárias de histoplasmose em pacientes sem imunocomprometimento se apresentam como úlceras, de bordas elevadas (Kumar *et al.*, 2019; Kamboj *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023), por vezes associadas à reabsorção do tecido ósseo subjacente (Figueira *et al.*, 2017). Menos frequentemente, podem ser identificadas placas brancas, nódulos ou lesões de aspecto verrucoso (Sigera *et al.*, 2020; Kamboj *et al.*, 2022).

Por compartilharem características semelhantes, a histoplasmose pode fazer diagnóstico diferencial com carcinoma de células escamosas (Singh *et al.*, 2021; Yvamoto *et al.*, 2023). Mutalik *et al.* (2020) também relataram caso com lesões ulceradas dolorosas com bordas endurecidas em comissura labial bilateralmente, no qual o diagnóstico clínico foi de queilite angular.

Em concordância a isso, por se tratarem de lesões com sintomatologia dolorosa, geralmente os pacientes acometidos apresentam dificuldade de deglutir e consequente perda de peso (Ferster; Jaworek; Hu, 2018; Mutalik *et al.*, 2020). Além disso, pode ser acompanhado de

otalgia bilateral, aumento na produção de saliva mucosa e rouquidão (Ferster; Jaworek; Hu, 2018). Seu desenvolvimento não está associado a hábitos deletérios, entretanto, foram encontrados casos com pacientes com histórico de tabagismo (Kamboj *et al.*, 2022) e alcoolismo crônico (Freitas Filho *et al.*, 2019). Não foram encontradas evidências de linfadenopatia cervical.

Estudos mostraram que a infecção por *H. capsulatum*, nos casos disseminados, pode aparecer combinada com outras condições autoimunes como doença de Crohn, (Miller; Saeed; Collins, 2022) e lúpus eritematoso sistêmico (Peinado-Acevedo; Varela; Hidrón, 2021). Também foram encontrados casos de coinfeção de histoplasmose com leishmaniose (Calfurnão *et al.*, 2019; Raffaele *et al.*, 2023), criptococose (Asif; Brennett; Pauly, 2019) e COVID-19 (Maldonado *et al.*, 2022). Além disso, pacientes com aparecimento de hepatite granulomatosa colestática em associação à doença (Park *et al.*, 2020) e até de infecção secundária após cirurgia (Meiyappan *et al.*, 2019). Amnuuay *et al.* (2021) relataram um caso raro de endocardite causada por *H. capsulatum* em paciente imunocompetente. Entretanto, nos casos de histoplasmose oral primária, não há sinais ou sintomas sistêmicos (Kumar *et al.*, 2019; Kamboj *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023).

Histopatologicamente é possível identificar, dentro do citoplasma, corpos de inclusão com halo periférico contendo grânulos intracelulares com o fungo *H. capsulatum*, circundados por um halo esbranquiçado, macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas e linfócitos (Gómez-Santana *et al.*, 2018; Nakamura *et al.*, 2019), assim como no presente caso. Alguns relatos descrevem a possibilidade de áreas de necrose caseosa e presença de granulomas em meio ao tecido muscular e nervoso, o que difere do presente caso e caracterizam achados isolados (Kamboj *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023). O tecido conjuntivo apresenta infiltração moderada de linfócitos, histiócitos, plasmócitos (Khullar *et al.*, 2018).

Nakamura *et al.* (2019) e Mutalik *et al.* (2020) relataram casos de histoplasmose nos quais o método de prata metenamina de Grocott Gomori foi suficiente para estabelecer um diagnóstico correto. Em alguns casos, após a coloração feita com hematoxilina e eosina, o PAS foi associado ao Grocott Gomori (Ferster; Jaworek; Hu, 2018; Sigerá *et al.*, 2019; Kamboj *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023). Ademais, apenas um caso foi encontrado na literatura utilizando a coloração de Giemsa para detecção de leveduras de *H. capsulatum* (Gómez-Santana *et al.*, 2018). Freitas Filho *et al.* (2019) também utilizaram anticorpo policlonal para avaliar a reatividade imunoistoquímica ao fungo. Testes com antígeno sérico e medições de IgM e IgG também podem ser usados, entretanto não apresentam resultados efetivos (Ferster; Jaworek; Hu, 2018).

O tratamento de escolha é o uso de antifúngicos. Destes, o itraconazol foi o mais utilizado nos casos de histoplasmose oral (Kamboj *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023) com posologia a depender da história médica e da condição sistêmica do paciente (Ferster; Jaworek; Hu, 2018; Nakamura *et al.*, 2019; Mutalik *et al.*, 2020). Entretanto, no estudo de Kumar *et al.* (2023), o paciente recebeu comprimido de 200mg duas vezes ao dia, durante 12 semanas. Além disso, alternativas ao itraconazol foram prescritas, para os casos de histoplasmose disseminada, como o fluconazol (Freitas Filho *et al.*, 2019) cetoconazol oral (Ferster; Jaworek; Hu, 2018) e anfotericina lipossomal (Gómez-Santana *et al.*, 2018; Kamboj *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A histoplasmose oral primária é incomum em pacientes imunocompetentes, representando um desafio diagnóstico para o cirurgião-dentista. Clinicamente, sua forma pode mimetizar neoplasias malignas, incluindo o carcinoma de células escamosas, e outras lesões de aspecto ulcerado. Assim, apesar da ausência de sinais e sintomas sistêmicos, deve-se realizar minuciosa investigação clínica e testes sorológicos para verificação da presença do *H. capsulatum*. Além disso, o exame histopatológico pode ser utilizado no processo, auxiliando no estabelecimento do diagnóstico final e correto plano de tratamento.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AMNUAY, K. *et al.* Native valve infective endocarditis caused by *Histoplasma capsulatum* in an immunocompetent host: the first case in Asia and literature review in Asia and Australia. **Case Report Infectology Disease**, v. 2021, p. 9981286, 2021.
- ANGSUTARARUX, T. *et al.* Disseminated histoplasmosis in a kidney transplant patient. **Transplat Infectious Disease**, v. 23, n. 1, p. e13405, 2021.
- ANTINORI, S. *et al.* Histoplasmosis diagnosed in Europe and Israel: a case report and systematic review of the literature from 2005 to 2020. **Journal Fungi**, v. 7, n. 6, p. 481, 2021.
- ARAÚJO, M. R. B.; SANTOS, L. S.; SANT'ANNA, L. O. Oral presentation of histoplasmosis in non-HIV immunocompromised patient after cardiac transplant: First Brazilian case report. **Brazilian Journal of the Tropical Medicine Society**, v. 23, n. 56, p. e0499-2022, 2023.
- ARAÚZ, A. B.; PAPINENI, P. Histoplasmosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 471-491, 2021.
- ASIF, S.; BENNET, J.; PAULY, R. R. A unique case of cryptococcus and histoplasmosis Co-infection in an HIV-negative male on chronic steroid therapy. **Cureus**, v. 11, n. 5, p. e4654, 2019.
- AZAR, M. M. *et al.* Current concepts in the epidemiology, diagnosis, and management of histoplasmosis syndromes. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 41, n. 1, p. 13-30, 2020.
- BAKER, J. *et al.* Pulmonary histoplasmosis – a scoping literature review. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 5, p. ofaa119, 2020.
- BAUDDHA, N. K. *et al.* Progressive disseminated histoplasmosis in na immunocompetent adult: a case report. **Intractable and Rare Diseases Research**, v. 7, n. 2, p. 126-129, 2018.
- CÁCERES, D. H. *et al.* Tackling histoplasmosis infection on people living with HIV from Latin America: from diagnostic strategy to public health solitions. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 5, p. 558, 2023.
- CAFUNAO, D. E. *et al.* Neurohistoplasmosis and cutaneous leishmaniasis in an immunocompetent patient. **Medicina**, v. 79, n. 4, p. 287-290, 2019.
- CHROBOCZEK, T. *et al.* Histoplasmosis: an oral malignancy-like clinical picture. **Medical Micology Case Reports**, v. 17, n. 19, p. 45-48, 2018.
- DOGENSKI, L. C. *et al.* Uncommon case of histoplasmosis with oral manifestation: A case report of diagnosis in a South American patient. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 93, n. 93, p. 10692, 2022.
- FERSTER, A. P. O. *et al.* Histoplasmosis of the head and neck on the immunocompetent patient: report of 2 cases. **Ear, Nose and Throat Journal**, v. 97, n. 9, p. 28-31, 2018.

FIGUEIRA, J. A. *et al.* Oral ulcers associated with bone destruction as the primary manifestation of histoplasmosis in an immunocompetent patient. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 10, p. e429-e430, 2017.

FREITAS FILHO, S. A. *et al.* A case of histoplasmosis concomitant with pulmonary tuberculosis. **Case Reports in Dentistry**, v. 2019, p. 6895481, 2019.

GÓMEZ-SANTANA, L. V. *et al.* Manifestaciones mucocutáneas de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes inmunosuprimidos. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 109, n. 4, p.e27-e32, 2018.

HAJRA, K. *et al.* Oral histoplasmosis presenting as a solitary ulcer on tongue in an immunocompetent adult. **The American Journal of Medicine**, v. 135, n. 7, p. e212-213, 2022.

HARRISON, I.; FOROUZANDEH, M.; MOTAPARTHI, K. Chronic ulcer on the tongue as a manifestation of histoplasmosis during anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitor therapy for psoriasis. **Cureus**, v. 15, n. 9, p. 445217, 2023.

KAMBOJ, M. *et al.* Primary oral histoplasmosis in immunocompetent host: case series with review of literature. **Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, v. 74, n. 3, p. 5639-5644, 2022.

KHETARPAL, S. *et al.* Oral histoplasmosis masquerading as acute necrotizing ulcerative gingivitis: A rare case report. **International Journal of Health Sciences**, v. 13, n. 5, p. 37-40, 2019.

KHULLAR, G. *et al.* Asymptomatic indurated plaque on the tongue in an immunocompetent man. **International Journal of Dermatology**, v. 58, n. 4, p. 423-424, 2019.

KLUMPP, L. *et al.* Reactivation of histoplasmosis disseminated into the central nervous system presenting as a stroke. **Cureus**, v. 31, n. 11, p. e6525, 2019.

KUMAR, A. *et al.* Localized oral histoplasmosis in an immunocompetent patient: a rare occurrence with review of the literature. **Journal of Maxillofacial Oral Surgery**, v. 19, n. 3, p. 355-358, 2020.

KUMAR, P. *et al.* Oral localized lesion on the tongue in an immunocompetent individual: a case report of a rare case with a comprehensive review of the literature. **Cureus**, v. 15, n. 1, p. e33469, 2023.

LOPES, A. *et al.* Successful use of multidisciplinary palliative care in the outpatient treatment of disseminated histoplasmosis in an HIV positive child. **Children**, v. 8, n. 4, p. 273, 2021.

MALDONADO, I. *et al.* COVID-19 associated with disseminated histoplasmosis in a kidney transplant patient. **Argentine Journal of Microbiology**, v. 54, n. 3, p. 209-214, 2022.

- MEIYAPPAN, A. *et al.* *Histoplasma capsulatum* periprosthetic knee infection complicated by autoimmune-mediated systemic inflammatory response syndrome. **Arthroplasty Today**, v. 5, n. 2, p. 135-138, 2019.
- MILLER, C. Q.; SAEED, O. A. M.; COLLINS, K. Gastrointestinal histoplasmosis complicating pediatric Crohn disease: A case report and review of literature. **World Journal of Gastrointestinal Endoscopy**, v. 14, n. 10, p. 648-656, 2022.
- MUTALIK, V. S. *et al.* Unique oral presentations of deep fungal infections: a report of four cases. **Head and Neck Pathology**, v. 15, n. 2, p. 682-690, 2021.
- NACHER, M. *et al.* Disseminated histoplasmosis: Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. **PloS Pathogens**, v. 16, n. 5, p. e1008449, 2020.
- NAKAMURA, A. *et al.* Achievement of long-term remission of disseminated histoplasmosis in an AIDS patient. **Medical Mycology Case Reports**, v. 27, p. 25-28, 2019.
- PARK, S. *et al.* Cholestasis and disseminated histoplasmosis in a psoriatic patient on infliximab: case report and review of literature. **BMC Gastroenterology**, v. 10, n. 1, p. 141, 2020.
- PASQUALOTTO, A. C. *et al.* Single high dose of liposomal amphotericin B in human immunodeficiency virus/AIDS-related disseminated histoplasmosis: A randomized trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 77, n. 8, p. 1126-1132, 2023.
- PEINADO-ACEVEDO, J.; VARELA, D. C.; HIDRÓN, A. Concomitant onset of systemic lupus erythematosus and disseminated histoplasmosis: a case-based review. **Rheumatology International**, v. 41, n. 3, p. 1673-1680, 2021.
- RAFFAELE, R. M. *et al.* Adjunctive phototherapies for oral manifestation of HIV-related histoplasmosis and leishmaniasis: An unusual case report. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 25, n. 44, p. 103768, 2023.
- SIGERA, L. S. M. *et al.* *Histoplasma capsulatum* caused a localized tongue ulcer in a non-HIV patient – a case from non endemic country. **Ear, Nose, & Throat Journal**, v. 99, n. 6, p. 379-381, 2020.
- SINGH, A. *et al.* Head and neck involvement with histoplasmosis; the great masquerader. **American Journal of Otolaryngology**, v. 40, n. 5, p. 678-683, 2019.
- STAFFOLANI, S. *et al.* Acute histoplasmosis in travelers: a retrospective study in an Italian referral center for tropical diseases. **Pathogens and Global Health**, v. 114, n. 1, p. 40-45, 2020.
- TOBÓN, A. M.; GÓMEZ, B. L. Pulmonary histoplasmosis. **Mycopathologia**, v. 186, n. 5, p. 697-705, 2021.
- TOMPSON, G. R. *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: and initiative of the European Confederation of Medical Mycology on cooperation

with the International Society for Human and Animal Mycology. **The Lancet Infection Diseases**, v. 21, n. 12, p. e364-e374, 2021.

TOSCANINI, M. A.; NUSBLAT, A. D.; CUESTAS, M. L. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 5, p. 1837-1859, 2021.

WOODS, T. R.; WHITE, J.; KOUTLAS, I. Fungal lesions of the oral mucosa diagnosis and management. **Oral Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 271-281, 2023.

YVAMOTO, E. Y. *et al.* A case of esophageal histoplasmosis mimicking carcinoma on endoscopy. **Spanish Journal of Digestive Diseases**, 2023. No prelo.

APÊNDICE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a consentir a divulgação do seu caso clínico. Este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visa assegurar seus direitos e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e pela participante. Uma via deste TCLE deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de prejuízo ou penalização na forma como é atendida se você não autorizar a publicação do seu caso. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento da realização do trabalho ora proposto.

Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de histoplasrose e discutir seus aspectos clinicopatológicos, diagnóstico diferencial e tratamento.

Procedimentos

Com este documento queremos pedir-lhe seu consentimento para a utilização de seus dados clínicos, laboratoriais e de imagens contidas no seu prontuário odontológico e o seu consentimento para divulgação do seu caso clínico em reunião científica, bem como publicações em revista científica, visando ampliar o conhecimento na área. Dados que o identifiquem não serão divulgados e você não será submetido a procedimentos que possam resultar em desconforto.

Riscos, Proteção de dados e Confidencialidade

Os riscos potenciais implicados no relato de caso são mínimos. Nesse contexto, deve-se considerar a possibilidade de quebra de confidencialidade dos dados. Esse risco, no entanto, será minimizado pelo uso de codificações que garantirão a anonimização e confidencialidade dos dados, assegurando que não sejam utilizadas quaisquer indicações que possam identificá-lo.

Benefícios

Não haverá benefícios diretos a você. Ao permitir que o seu caso clínico seja divulgado, você contribuirá para uma melhor compreensão das manifestações orais de uma doença endêmica com distribuição global, ampliando o conhecimento na área.

Ressarcimento, Indenização e Acompanhamento e Assistência

O relato de caso não trará qualquer despesa ou ônus financeiro para você. Você não será submetido a procedimentos que possam incorrer em danos físicos ou financeiros. A

assinatura do TCLE será coletada durante a rotina de consulta odontológica. Caso você tenha gastos para consentir este relato fora da sua rotina, você será ressarcido integralmente de suas despesas. Você terá a garantia ao direito à indenização e à assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, devido a danos ocasionados pelo relato de caso.

Contato

Em caso de dúvidas sobre o relato de caso, você poderá entrar em contato com o pesquisador Cassiano Francisco Weege Nonaka no Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, situado na Rua Baraúnas, 351 – Bairro Universitário – Campina Grande – PB; CEP 58429-500; telefone (83) 3315-3471; e-mail: cfwnonaka@gmail.com.

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza do relato de caso, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que este possa acarretar, aceito participar:

Nome da participante: [REDACTED]

Data: 07 / 11 / 2023

(Assinatura da participante)



Responsabilidade do Pesquisador

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do relato de caso e na obtenção deste TCLE. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento à participante. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos neste relato de caso exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pela participante.

Cassiano Francisco Weege Nonaka

Data: 07 / 11 / 2023

(Assinatura do pesquisador)