

HISTOPLASMA CAPSULATUM

José Oscar Schneider Santos *

POSIÇÃO SISTEMÁTICA

Segundo Engler e Gilg, os vege-

tais são classificados em 13 divisões, como segue (segundo Negroni):

- | | |
|------------------------------------|--|
| I* — Schizophyta | |
| II* — Phytosarcodina (Myxomycetes) | |
| III* — Flagellatae | |
| IV* — Dinoflagellatae | |
| V* — Bacillariophytae | |
| VI* — Conjugatae | |
| VII* — Chlorophyceae | |
| VIII* — Charophytae | |
| IX* — Phaephyceae | |
| X* — Rhodophyceae | |
| XI* — Eumycetes | { 1 — Phycomycetes
2 — Ascomycetes
3 — Basidiomycetes
4 — Fungi imperfecti ou Deuteromycetes. |
| XII* — Asiphonogama | |
| XIII* — Siphonogama | |

* Instrutor de Ensino da Cátedra de Microbiologia.

O *H. Capsulatum* está incluído entre os *Fungi imperfecti* (denominação dada por Funckel) ou *Deuteromycetes* (denominação dada por Saccardo).

Os *Fungi imperfecti* apresentam 3 ordens: *Thallosporata*, *Hemispiorata* e *Conidiosporata*. Junto a estas, Vuillemin, (segundo Verna), (13) reúne, sob o nome de «ordens auxiliares», uma série de fungos, entre os quais está o gênero *Histoplasma*, do qual o *H. capsulatum* é a espécie tipo.

HISTÓRICO

O *Histoplasma capsulatum* foi descoberto no Panamá, por Samuel Darling, em 1906, trabalhando no Ancon Hospital, Zona do Canal, ao examinar cortes de fígado, baço e medula óssea de casos de esplenomegalia, quando procurava verificar a possível existência de leishmaniose na região.

Inicialmente o microorganismo foi considerado como protozoário.

F. Mesnil foi o primeiro a chamar a atenção para as afinidades que este parasita apresentava com os cogumelos.

Em 1912, Rocha Lima expressou o ponto de vista de que o microorganismo estivesse intimamente relacionado com o *Critococcus farciminosus*, o agente etiológico da linfagite epizótica, que acomete aos cavalos.

Em 1933, De Monbreun descobriu que o microorganismo podia ser cultivado e que crescia na forma miceliar e de levedura. Pela reprodução da doença em macacos, por

inoculações intravenosas, posteriormente identificou o fungo como o agente causal da histoplasmose.

Durante muitos anos, somente os casos de Darling foram conhecidos.

Passados alguns anos, outros casos foram estudados nos EE. UU., na Argentina por Negroni, no Brasil por Eudoro Villela e Madureira Pará (Minas Gerais), e Floriano de Almeida e Carlos Lacaz (S. Paulo).

O número crescente de casos relatados em anos recentes é, sem dúvida, uma consequência de maior interesse geral pela doença e sugere que ela é mais comum do que se tinha suposto.

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Este microorganismo parece estar distribuído em todo o globo. Assim, têm sido relatados casos nos EEUU, América Central, América do Sul, Europa, Rússia, Java e África.

HABITAT.

De Monbreun (seg. Connant) (3), isolou um fungo, muito semelhante ao encontrado em lesões de uma infecção em cão; 1/5 dos casos descritos de histoplasmose são em crianças de menos de 2 anos; e é possível que cães ou outros animais domésticos possam ser portadores da doença, ou que o microorganismo exista em algum foco dentro ou ao redor da casa, onde cães e crianças podem ser infectados facilmente.

Para outros autores, como Emmons, não há ainda evidência suficiente para incriminar os cães como portadores.

Parece que ambientes úmidos e de baixa temperatura são bons habitats para este microorganismo (Masao Goto, do Instituto Mangui-nhos, nos relatou o caso de infecção em 13 crianças que penetraram em uma caverna nos arredores do Rio de Janeiro, quando de uma excursão).

O *H. capsulatum* foi encontrado em amostras de terra da Virginia (EUA) por Emmons (10) e no solo e água do rio, no Tennessee, por Gordon (seg. Nickerson) (9).

CARACTERES MORFOLÓGICOS E CULTURAIS

O *Histoplasma capsulatum* se apresenta de maneira diversa em lesões e em cultivo.

Em lesões, o fungo aparece como pequenas células ovóides (seg. Zappater (14), raras vezes dá brotos), de 1 a 5 u, dentro de células do sistema retículo-endotelial. O aparecimento do microorganismo, em quantidade, fora das células citadas, denota infecção grave.

O núcleo diminuto não é aparente; de acordo com alguns autores, cada célula do fungo pode ser rodeada por uma cápsula estreita.

Coram-se intensamente pelo método de Gram.

Olympio da Fonseca (4), na sua descrição do *H. capsulatum*, salienta que os elementos esferoidais estão envoltos por uma membrana espessa, hialina e de duplo con-

torno. No interior do parasita se encontra um núcleo ovóide ou esferóide, geralmente excêntrico e uma zona menos cromófila correspondente a um vacúolo.

Em meios de cultivo, o *Histoplasma capsulatum* aparece diferentemente, dependendo do meio usado e da temperatura a que ele tenha estado exposto.

Em caldo glicosado, a 37° C, o crescimento é notado inicialmente por pequenas massas floculentas, dispersas por todo o líquido. Ao exame microscópico se observará a presença de hifas ramificadas, septadas, com nenhum ou poucos esporos.

Em ágar sangue, a 37° C, as colônias aparecerão com aspecto branco opaco, úmidas e espalhadas. Têm um aspecto de levedura e se parecem com as colônias de *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* (seg. Connant) (3) ou com a var. *albus* (seg. Verna) (13). Ao exame microscópico, vêm-se pequenas células ovais de 1 a 5 u, em todo semelhante às encontradas nos tecidos. Junto a estas células, podem-se ver pequenas hifas, fragmentadas, o que talvez seja explicado pelo fato do fungo estar tendendo para a forma miceliana. Entretanto, se forem feitos repiques continuados neste meio, o fungo manterá a forma de levedura.

Em Sabouraud glicosado à temperatura ambiente, as colônias aparecem lentamente, com um aspecto de micélio aéreo, algodinoso, branco, passando, com o tempo, a marrom. Ao microscópio, vê-se que o fungo aparece sob a forma micelia-

na, com hifas ramificadas e septadas. Ao longo das hifas, aparecem pequenos esporos redondos ou piriformes, com 1 a 3 u de diâmetro. Estes esporos têm uma superfície lisa, sendo então indistinguíveis daqueles de *Blastomyces dermatitidis*, agente causal da Blastomicose Norte-Americana, segundo Connant (3). Algumas vezes eles são um pouco maiores e com a superfície enrugada.

Além dos esporos já citados, existem outros elementos que também aparecem quando o *Histoplasma capsulatum* é cultivado à temperatura ambiente em Sabouraud glicosado. Estes elementos de 7,5 a 15 u, com rugosidades na superfície, forma redonda ou periforme, são os **clamidospores**, e sua verificação é suficiente para identificar o fungo e diagnosticar a doença.

Em todos os casos de cultivo de material suspeito de histoplasmose, há necessidade de se manter o cultivo pelo menos um mês, antes de se o julgar negativo.

Caracteres bioquímicos

O *Histoplasma capsulatum* não fermenta os açúcares com produção de ácido ou gás, porém utiliza a glicose, maltose, sacarose, lactose, manose, rafinose, inulina e amido.

Os nitratos são reduzidos a nitritos, não forma indol nem altera o leite simples ou tornassolado e liquefaz lentamente a gelatina. (Smith & Martin) (11).

Resistência.

O *Histoplasma capsulatum* mor-

re em 15 minutos a 55° C e pela ação do formol, a 1 ou 2%, em 24 horas.

Os sais sódicos de sulfatiazol, sulfadiazina e sulfamerazina inibem o crescimento do fungo, em concentração de 100 mg por 100 ml de meio.

A penicilina não tem ação «in vitro» sobre o fungo.

Patogenicidade para animais de laboratório

O *Histoplasma capsulatum* é patogênico para cobaias, ratos, macacos, cães, cavalos, porcos, etc.

Quando injetado intraperitonealmente, o fungo, na sua fase leveduriforme, produz lesões nas vísceras, podendo daí ser recuperado para exame ou cultivo.

O macaco rhesus é muito sensível à inoculação intravenosa de culturas e morre em duas semanas, após ter apresentado uma sintomatologia comparável àquela do homem.

Patogenicidade para o homem

O *H. capsulatum* causa no homem uma doença chamada HISTOPLASMOSE, grave e muitas vezes mortal.

Os primeiros relatos sobre a histoplasmose, feitos por Darling, apresentavam a doença com os seguintes característicos: febre irregular, emagrecimento, anemia, leucopenia, esplenomegalia e cronicidade.

O estudo de casos adicionais demonstrou que vários desses sinto-

mas podem faltar em alguns pacientes, existindo porém outras manifestações, inicialmente não reconhecidas e que aparecem segundo o órgão ou o sistema mais atacado.

A doença apresenta-se como uma infecção não generalizada, envolvendo particularmente as células do sistema retículo-endotelial, com ou sem lesões localizadas. Quando há localização, essa pode ser sob a forma de lesões papulosas ou ulcerativas da pele e membrana mucosa, lesões nas cavidades naso-oral, endocardite.

Segundo Smith & Martin (11), já foi isolado o *H. capsulatum* no sangue das válvulas do coração, na necrópsia de casos de endocardite bacteriana sub-aguda.

A porta de entrada pode ser: pulmões, trato gastro intestinal, abrasão na pele, etc.

A duração da doença varia de poucas semanas a muitos anos. Pode acontecer do doente, após apresentar longa evolução, morrer em poucas semanas, por disseminação do microrganismo. Crianças raramente vivem mais que algumas semanas, após o estabelecimento da doença.

Há uma forma benigna de histoplasmosse, que afeta a milhares de adultos e que pode ser constatada por calcificações pulmonares não tuberculosas, assintomáticas.

Além dos sintomas acima relatados, aparecem distúrbios digestivos, aumento progressivo do fígado e baço, com desenvolvimento de anemia e leucopenia (se a porta de entrada não for o trato intestinal, o fígado e o baço podem não apre-

sentar modificações). Os problemas digestivos mais característicos são náuseas, vômitos e diarreia.

Em adultos, a histoplasmosse provoca uma linfadenopatia extensa, quase sempre generalizada, mas, às vezes, somente dos gânglios cervicais.

Incidência.

A histoplasmosse afeta o homem em qualquer idade; já foram relatados casos em crianças com 3 meses de idade e em adultos de mais de 70 anos.

Connant (3) apresenta o seguinte grupamento, por idade, de 48 casos:

- 4 — com seis meses ou menos
- 4 — entre seis meses e 1 ano
- 5 — entre 1 ano e 10 anos
- 2 — entre 10 anos e 20 anos
- 4 — entre 20 anos e 30 anos
- 5 — entre 30 anos e 40 anos
- 11 — entre 40 anos e 50 anos
- 7 — entre 50 anos e 60 anos
- 6 — entre 60 anos e 70 anos

Desses 48 casos, 35 foram homens e 13 mulheres.

O manual Merck (8) apresenta a proporção de 1:7 entre sexo feminino e masculino em adultos, mas, em crianças até 12 anos, a susceptibilidade é semelhante.

Não há preferência de histoplasmosse por qualquer raça. Brancos, negros, amarelos são atacados. Mesmo índios brasileiros, que nunca tiveram contato com a civilização, apresentam a moléstia (conferência

de Alvimar de Carvalho, no Rio, em 1959).

Não há informes sobre predisposição ocupacional.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico micológico da histoplasmosose depende da observação do fungo em células do sistema retículo-endotelial, ou seu isolamento em meio de cultivo.

O *H. capsulatum* pode estar presente no sangue circulante e ser demonstrado em esfregaços de sangue ou de medula óssea, corados pelos métodos de Giemsa ou Wright. A hemocultura pode ser positiva após 2 a 4 semanas, a 37° C.

Lesões na membrana mucosa da cavidade bucal, quando presentes, são a melhor fonte de material para esfregaços.

Para o cultivo e isolamento do material retirado de lesão, repor-te-se ao que foi apresentado nas características morfológicas e culturais.

Diagnóstico diferencial.

Nos casos clássicos, a doença pode assemelhar-se à leishmaniose.

Quando predomina o engorgitamento dos nódulos linfáticos, pode ser confundida com a doença de Hodgkin ou com linfossarcoma.

Da mesma maneira, calcificações pulmonares podem ser confundidas com tuberculose pulmonar. Neste caso, os sinais de tuberculose estão ausentes e uma reação positiva à histoplasmina nos indica uma forma benigna de histoplasmosose.

Uma úlcera crônica da pele pode dificultar a identificação da doença.

Em todos os casos, o diagnóstico é feito pela demonstração do fungo causador em esfregaços, cultura ou cortes de material de biópsia.

Hipersensibilidade

Pernis, Benson e Holinger conseguiram obter uma reação cutânea retardada, tipo tuberculina, fazendo injeções intracutâneas de um filtrado preparado a partir de culturas em caldo de *H. capsulatum*.

Esta reação, chamada «reação à histoplasmina», se consegue inoculando no doente, ou em cobaia infectada, por injeção intracutânea, 0,1 ml da diluição a 1:1000 do filtrado.

Sua utilidade, segundo Skinner e Emmons (10), como teste de diagnóstico ainda não está totalmente estabelecida; Lewis e Hopper (7) afirmam que o teste da histoplasmina pode ser negativo em pacientes com histoplasmosose ativa. Reações positivas usualmente podem ser encontradas em pacientes com o tipo evolutivo e fatal.

Há relatos de sensibilização cruzada entre blastomicina (usada para a blastomicose norte-americana), e a histoplasmina. Fishman comunicou que 60% de várias centenas de pacientes com coccidioidomicose mostraram uma reação cutânea positiva à histoplasmina.

Existem vários meios de cultivo para o preparo da histoplasmina, citados em Zapater (14) e no Diagnostic Procedures and Reagents (2)

Segundo Frobisher (5), deve ser usado um meio simples, fluido, mas com uma pequena quantidade de ágar (0,175%) ou outro agente qualquer, para produzir uma discreta viscosidade.

Sorologia.

«O teste de fixação do complemento é útil no diagnóstico de histoplasmoses sistêmicas» (Kligman e De Lamater) (6).

Tratamento

Muito pouco se sabe, até o momento, acerca do tratamento da histoplasmoses. Experimentalmente se conseguiu algum sucesso com as sulfanilamidas, mas na Clínica os resultados têm sido, na sua quase totalidade, negativos. Já se tentou, igualmente sem sucesso, o tratamento com iodeto de potássio, compostos de antimônio e radioterapia local. O rádio tem sido utilizado com êxito em algumas lesões pequenas localizadas na boca.

Importância do estudo do *H. capsulatum* em Odontologia

O estudo do *H. capsulatum* é importante em Odontologia, devido à localização bucal de lesões da histoplasmoses.

Dos casos citados na bibliografia por nós compulsada, úlcera é a lesão e pode estar localizada na língua, lábios ou mucosa bucal. As lesões bucais não são dependentes da infecção generalizada, pois elas podem ocorrer sem esta. Burnett) (1).

«Na cavidade bucal, pode haver o envolvimento de alguma ou todas as estruturas. Lesões nodulares ulcerativas ou papilomatosas podem estar presentes na língua, lábios, mucosa bucal ou palato. O processo ulcerativo é doloroso, incurável, tendendo a se estender sobre as bochechas, e pode ser coberto com uma membrana cinza ou rósea, semelhante às aquelas encontradas em outras lesões». (Stones) (12).

«As lesões ulcerativas, na cavidade bucal, podem lembrar aquelas de kala-azar ou *cancrum oris*» (Burnett & Scherp) (1).

Os mesmos autores destacam que a doença é muitas vezes encontrada em conexão com tuberculose, sífilis, neoplasmas, angina de Vincent, tularemia, toxoplasmoses e outras micoses, que podem muitas vezes confundir o diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Burnett, G. W. e Scherp, H. W. — Oral Microbiology and Infectious Diseases-Baltimore-Williams & Wilkins Co.
- 2 — Carlquist, P. R. — Diagnostic procedures and reagents. (Cap. Culture Media) 3th. Ed.-American Public Health.
- 3 — Connant, N. F. — Manual of Clinical Microbiology — Philadelphia — W. B. Saunders Co.
- 4 — Fonseca F., O. — Parasitologia Médica, Tomo I, Rio-Ed. Guanabara.
- 5 — Frobisher, Jr. M. — Fundamentals of Microbiology — Philadelphia — W. B. Saunders Co-5th. Ed.

- 6 — Kligman, A. M. & DeLamater, E. D. — The Immunology of the Human Mycoses — Annual Review of Microbiology — Vol. IV — 1950 — Stranford-Annual Reviews Inc.
- 7 — Lewis, G. M. e Hopper, M. E. — An introduction to Medical Micology - Chicago - The Year Book Publishers Inc.
- 8 — Manual Merk, El — Octava Edicion — New York, N. Y. — U.S.A. — Merk e Co., Inc.
- 9 — Nickerson, W. J. — Medical Micology — Annual Review of Microbiology — Vol. VII 1953.
- 10 — Skyner, C. E., Emmons, C. W. e Tsuchiya, H. M. — Molds, Yeasts and Actinomycets — N. York — John Wiley & Sons, Inc.
- 11 — Smith, D. T. e Martin, D. S. Bacteriologia de Zinsser — Ed. UTEHA — México.
- 12 — Stones, H. H. — Oral and Dental Diseases — Edinburg and London — E. & S. Livingstone.
- 13 — Verna, L. C. e Herrero, F. J. — Micologia — B. Aires — El Ateneo.
- 14 — Zapater, R. C. — El Diagnostico Micologico de Laboratorio — El Ateneo, 1956 — B. Aires.