

## **Histoplasmose disseminada e Sarcoma de Kaposi como manifestações iniciais da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: um estudo de caso**

### **Disseminated histoplasmosis and Kaposi's Sarcoma as initial manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome: a case study**

DOI:10.34119/bjhrv7n1-021

Recebimento dos originais: 01/12/2023

Aceitação para publicação: 02/01/2024

**Carlos Gabriel de Souza Soares**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

Endereço: Avenida Carvalho Leal, 1777, Cachoeirinha, Manaus - AM, CEP: 69065-001

E-mail: cssoaresg@gmail.com

**Thiago Brito de Castro**

Residência Médica em Infectologia

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)

Endereço: Avenida Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus - AM, CEP: 69040-000

E-mail: thiagobritomd@gmail.com

#### **RESUMO**

No contexto da imunossupressão severa a a histoplasmose e o sarcoma de Kaposi devem ser considerados como possíveis diagnósticos. Além do quadro de histoplasmose disseminada, o paciente havia sinais histopatológicos de sarcoma de Kaposi concomitante a infecção pelo HIV com carga viral alta e grave comprometimento imunitário. Evoluiu de quadro inicial, atualmente em tratamento com alta hospitalar em pouco tempo de internação. Esta associação clínica de diagnósticos que individualmente já representam seus desafios quanto ao seu reconhecimento, diagnóstico, manejo associado a altas possibilidade de recidivas, apresenta muitas nuances que precisam ser relatadas frente a quadro pouco relatado na literatura na última década.

**Palavras-chave:** histoplasmose, Sarcoma de Kaposi, HIV.

#### **ABSTRACT**

In the context of severe immunosuppression, histoplasmosis and Kaposi's sarcoma should be considered as possible diagnoses. In addition to disseminated histoplasmosis, the patient had histopathological signs of Kaposi's sarcoma concomitant with HIV infection with a high viral load and severe immune impairment. He evolved from his initial condition and is currently being treated and discharged from hospital in a short period of time. This clinical combination of diagnoses, which individually pose challenges in terms of recognition, diagnosis, and management, together with the high possibility of recurrences, presents many nuances that need to be reported in the face of a condition that has been little reported in the literature over the last decade.

**Keywords:** histoplasmosis, Kaposi's sarcoma, HIV.

## 1 INTRODUÇÃO

Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> são as células responsáveis por ordenar a defesa imunológica do corpo contra patógenos, de modo que um indivíduo se torna suscetível a infecções oportunistas quando a contagem das células T CD4<sup>+</sup> é inferior a 250 cells/microL. Nesse contexto, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o principal mecanismo associado a linfocitopenia de células T CD4<sup>+</sup>.<sup>1,2</sup>

O *Histoplasma capsulatum* é um agente importante no contexto de pacientes infectados pelo vírus do HIV com imunossupressão expressiva como consequência da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). No entanto, a associação de sua forma disseminada com a presença de sarcoma de Kaposi ainda é pouco descrita. O sarcoma de Kaposi consiste em uma neoplasia angioproliferativa multifocal, etiologicamente relacionada à infecção pelo herpesvírus humano do tipo 8 (HHV-8). É a neoplasia mais prevalente em pessoas vivendo com HIV, considerado uma doença definidora de SIDA pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).<sup>3,4</sup>

Este relato apresenta o episódio de um paciente com histoplasmose disseminada simultaneamente a um quadro de sarcoma de Kaposi, com evolução surpreendentemente favorável frente a gravidade do caso. Biópsias e culturas isolaram o *histoplasma capsulatum* em diferentes amostras coletadas e biópsia gástrica e esofágica sugeriram presença do sarcoma de Kaposi, confirmado pela clínica do paciente. Desse modo, o relato apresenta um caso pouco descrito sobre o acometimento concomitante atípico de duas condições graves, isto é, histoplasmose disseminada e sarcoma de Kaposi, com desfecho positivo em paciente com imunossupressão grave.

## 2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 33 anos, natural e procedente de município no interior do Amazonas, transferido de hospital municipal, evoluindo há três meses com lesões pustulosas, crostosas e violáceas em região de face e couro cabeludo, tórax, abdome, progredindo para dorso, regiões palmar e plantar, bem como regiões inguinal e genital, associado a síndrome consumptiva, desconforto respiratório e tosse seca. Ao exame físico de admissão paciente se apresentava em regular estado geral, dispneico (23 irpm), taquicárdico (133 bpm), icterício (++/4+), acianótico, normocorado, normotenso, desidratado (+++/4+), e afebril. Expansibilidade torácica preservada, murmúrio vesicular rude em bases pulmonares. Ritmo cardíaco regular em dois tempos com bulhas normofonéticas sem presença de sopros à ausculta cardíaca. Abdome plano e flácido, indolor à palpação superficial e profunda, com ruídos

hidroaéreos presentes. Com edema em membros inferiores até altura de maléolo, pele recoberta por placas de superfície verrucosa em face com pápulas e placas disseminadas pelo corpo, algumas com descamação central. Glasgow 15 (Figura 1).

Figura 1: Paciente com lesões disseminadas pelo corpo, com presença de muitas placas.



Fonte: imagem de elaboração própria dos autores.

Paciente com sorologia reagente para infecção por HIV com diagnóstico recente, aos exames laboratoriais de admissão apresentou uma pancitopenia com Hb de 5 g/dL, Hct 18 g/dL, leucócitos: 3850/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 29.290/mm<sup>3</sup>. Além disso DHL de 2383 U/L, TAP de 17.1 seg, INR de 1.46, bilirrubina total de 6,22 mg/dL principalmente às custas de bilirrubina direta 4,46 mg/dL, albumina de 1,4 g/dL, fosfatase alcalina de 2154 IU/L, gama GT de 351 IU/L, AST de 533 IU/L e ALT de 144 IU/L. Paciente necessitou de transfusão com concentrado de hemácias e plaquetas.

No segundo dia de internação foram solicitados biópsia de pele e parecer da dermatologia, TRM-TB, TC de tórax, CV e CD4, EDA com biópsia gástrica, colonoscopia, mielograma, antígeno urinário e creme leucocitário. No terceiro dia de internação paciente foi avaliado pela dermatologia e realizada biópsia de pele. É iniciado tratamento empírico com Anfotericina B lipídica e hidrocortisona como terapêutica baseado na suspeita diagnóstica mais provável, isto é, histoplasmose. Paciente apresentava contagem de linfócitos T CD4: 4

células/ $\mu\text{l}$  - (2.28%) e de CD8: 75 células/ $\mu\text{l}$  - (41.28%). No quarto dia de internação apresentou cultura de urina e creme leucocitário positivos para *Histoplasma capsulatum*, confirmando diagnóstico. Nos dias seguintes cursou com múltiplos episódios de febre e hipotensão, e no décimo dia de internação, apresentou dificuldade respiratória por progressão de lesões cutâneas em mucosa nasal, edema em membros inferiores evoluindo com piora à esquerda, edema em membros superiores (+++/4+) associado a edema de bolsa escrotal e astenia. No oitavo dia de anfotericina foi introduzida a Terapia Antiretroviral (TARV) com Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir. Paciente evoluiu com melhora do quadro de edema em membros, residual apenas em bolsa escrotal. Os resultados da mielocultura e biópsia de pele demonstraram presença de *Histoplasma capsulatum*, configurando quadro de histoplasmose disseminada. No décimo quarto dia de internação o resultado de biópsia gástrica concluiu presença de lesões sugestivas de sarcoma de Kaposi, o que explica o extenso quadro de retenção líquida causando edema em membros e principalmente em bolsa escrotal, típico dessa patologia, que se manteve até redução de carga viral e aumento do número de células T CD4+ após início de TARV. Com seguimento de tratamento, paciente apresentou melhora progressiva de quadro clínico, com remissão de grande parte das lesões, recebendo alta hospitalar por melhora clínica após trinta e três dias de internação. Um ano após quadro clínico descrito paciente segue sem apresentar recidivas fazendo acompanhamento ambulatorial na Fundação de Medicina Tropical (Figura 2)

Figura 2: Paciente sem lesões ou recidivas, um ano após quadro clínico descrito.



Fonte: imagem de elaboração própria dos autores.

### 3 DISCUSSÃO

A histoplasmose é a micose endêmica mais comum em pacientes com SIDA. Apesar do risco da doença ter diminuído após a instituição da TARV, em áreas endêmicas principalmente com recursos reduzidos, a histoplasmose é causadora de substancial morbidade e mortalidade na população vivendo com HIV.<sup>5</sup> Os linfócitos T CD4+ desempenham um importante papel no controle da infecção primária, logo, quando a imunidade dessas células está prejudicada, não há ativação dos macrófagos para fagocitose dos organismos, resultando em uma infecção disseminada e comprometimentos clínicos mais severos.<sup>6</sup>

Além das manifestações pulmonares, a infecção pelo *Histoplasma capsulatum* pode cursar com envolvimento hepático, esplênico, nas glândulas adrenais, pele, sistema nervoso central, medula óssea e trato gastrointestinal. Entre os sintomas comuns descritos na literatura, muito dos quais relatados no presente caso, estão a síndrome consumptiva, febre, sudorese noturna, fadiga, emese, tosse, dispneia, cefaleia e diarreia.<sup>5,7</sup> Ao exame físico pode haver presença de hepatoesplenomegalia bem como sinais de linfadenopatia. A presença de lesões em pele e mucosas, presentes no caso apresentado, são sinais sugestivos da forma disseminada da doença, podendo se apresentar como pápulas, placas, nódulos, úlceras, vesículas, petéquias, púrpuras e dermatite generalizada.<sup>8,9</sup> Os exames laboratoriais podem indicar a presença de pancitopenia secundária ao envolvimento da medula óssea, como ocorreu no caso relatado confirmado por meio de mielocultura, requerendo a realização de múltiplas transfusões sanguíneas. Podem ocorrer elevação das enzimas hepáticas, transaminases e canaliculares, bem como elevação do nível sérico de bilirrubina às custas de bilirrubina direta, indicando acometimento hepático como no presente caso. Os marcadores inespecíficos de inflamação estão comumente elevados, como a proteína C-reativa e lactato desidrogenase.<sup>10</sup>

No caso relatado, somado ao quadro de histoplasmose disseminada, foi identificado a presença de sinais clínicos e histopatológicos de sarcoma de Kaposi. Esta condição pode cursar clinicamente com lesões cutâneas em face, mucosas oral e nasal bem como em extremidades inferiores, podem ser confundidos com hematomas ou púrpuras, de caráter papuloso ou em forma de placas, apresentando coloração rosa ou roxa associada a vascularização das lesões. Pode haver sinais de linfedema em extremidades inferiores, genitália, ambos presentes no paciente do caso relatado, que podem estar diretamente relacionados às citocinas implicados na patogenia do sarcoma de Kaposi, bem como a obstrução vascular secundária a linfadenopatia. Pode ocorrer o envolvimento do trato gastrointestinal, com lesões assintomáticas ou relacionadas a quadros álgicos em região abdominal, náuseas, vômitos, sangramentos, quadros diarreicos e má absorção. Essas lesões podem ser reconhecidas endoscopicamente, facilitando

o diagnóstico que sempre que possível deve ser confirmado por meio de biópsia, como ocorreu no presente caso.<sup>12,13,14</sup>

A abordagem sistêmica com uso da TARV, realizada neste caso, está recomendada para basicamente todos os pacientes com sarcoma de Kaposi associada a SIDA.<sup>15</sup> Muitos estudos relatam a correlação entre a diminuição da incidência do sarcoma de Kaposi com a introdução da TARV, comprovando os benefícios do tratamento com antirretrovirais e o reestabelecimento da população de linfócitos T CD4+ na remissão da doença.<sup>16,17</sup>

No caso relatado apesar da gravidade do acometimento clínico e da dificuldade de manejo do paciente com importante comprometimento imunitário com presença de duas patologias oportunistas, o desfecho foi favorável, sendo concluído ambos os diagnósticos, tratamento e alta hospitalar em pouco tempo de internação, com posterior acompanhamento ambulatorial de paciente ainda sem recidivas.

#### 4 CONCLUSÃO

A histoplasmose bem como o sarcoma de Kaposi devem ser considerados como possíveis diagnósticos em pacientes imunossuprimidos infectados pelo HIV, principalmente frente a diagnósticos recentes, com baixa contagem de linfócitos T CD4.

Além do quadro de histoplasmose disseminada, o paciente do caso relatado apresentou sinais clínicos e histopatológicos da presença de sarcoma de Kaposi concomitante a infecção pelo HIV com carga viral alta e grave comprometimento imunitário, quadro pouco relatado na literatura na última década o que reforça a importância do presente relato no que se refere a apresentação clínica desta associação de diagnósticos que individualmente já representam seus desafios quanto ao seu reconhecimento, diagnóstico, manejo associado a altas possibilidade de recidivas.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Paul E Sax, MD. Overview of prevention of opportunistic infections in patients with HIV. In Martin S Hirsch, MD (Ed.), UpToDate.
- 2 - Fackler OT, Alcover A, Schwartz O. Modulation of the immunological synapse: a key to HIV-1 pathogenesis? *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2020 Sep 21]; 7(4):310-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2041>
- 3- Kawashima A, Uemura H, Oka S. Skin Lesions of Disseminated Histoplasmosis Resembling Kaposi's Sarcoma. *Am J Trop Med Hyg.* 2023 Jan 23;108(3):459-460. doi: 10.4269/ajtmh.22-0459. PMID: 36689941; PMCID: PMC9978543.
- 4- Lebbe C, Garbe C, Stratigos A.J., Harwood C., Peris K, Del Marmol V, *et al.* Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer.*, 114 (2019), pp. 117-127. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.036>
- 5- Putot A, Perrin S, Jolivet A, Vantilcke V. HIV-associated disseminated histoplasmosis in western French Guiana, 2002-2012. *Mycoses* 2015; 58:160.
- 6- Myint T, Leedy N, Villacorta Cari E, Wheat LJ. HIV-Associated Histoplasmosis: Current Perspectives. *HIV AIDS (Auckl)* 2020; 12:113.
- 7- Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, *et al.* Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:361.
- 8- Cunha VS, Zampese MS, Aquino VR, *et al.* Mucocutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: particular aspects in a Latin-American population. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:250.
- 9- Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, *et al.* Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis* 2002; 186:1655.
- 10 - Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, *et al.* Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62:151.
- 11- Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses* 2008; 51:136.
- 12- Ioachim HL, Adsay V, Giancotti FR, *et al.* Kaposi's sarcoma of internal organs. A multiparameter study of 86 cases. *Cancer* 1995; 75:1376.
- 13- Danzig JB, Brandt LJ, Reinus JF, Klein RS. Gastrointestinal malignancy in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:715.
- 14- Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Endoscopic and autopsy findings. *Gastroenterology* 1985; 89:102.

15- Dezube BJ, Pantanowitz L, Aboulafia DM. Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: advances in target discovery and treatment. *AIDS Read* 2004; 14:236.

16- Grabar S, Abraham B, Mahamat A, et al. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol* 2006; 24:3408.

17- Gill J, Bourboulia D, Wilkinson J, et al. Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma--associated herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:384.