

Histoplasmose Sistêmica

Maria Lucia de Barcellos Pereira¹, Fernão Pongy da Costa Pinto², Lucia Marinho Lutz Neves³

Professor auxiliar
Professor adjunto
Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário
Pedro Ernesto
Trabalho realizado na 2ª Disciplina de Clínica Médica do
Hospital Universitário Pedro Ernesto da U.E.R.J. Universidade
de Estadual do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Av. Ataulfo de Paiva,
1074/603
Drª Maria Lucia de Barcellos Pereira

Pulmão RJ — I; — 140 — 145

Resumo

Os autores relatam um caso de um paciente internado no serviço médico do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro com o diagnóstico de febre de origem obscura. O diagnóstico de tuberculose miliar foi embasado em sinais radiológicos e sintomas. O tratamento específico não obteve sucesso e o paciente apresentou recaída após três meses. Baseado em novos sintomas e resultados laboratoriais foi iniciada terapêutica com anfotericina B com rápida melhora. Chamam atenção para a dificuldade de diagnóstico de histoplasmose naquela forma de apresentação da doença.

Summary

The authors report a case of a patient admitted to medical service of H.U.P.E of U.E.R.J. with a diagnosis of fever of undetermined origin. The presumptive diagnosis of miliary tuberculosis was based on radiologic signs and symptoms. Current therapy was ineffective with relapse after three months on treatment. On the basis of new symptoms and laboratory results, amphotericin B therapy was started with an early improvement. The authors emphasize the difficulty of making a diagnosis in this form of the disease.

Palavras-chave - Histoplasmose, Histoplasmose sistêmica

Key Words - Histoplasmosis, systemic Histoplasmosis.

Introdução

A histoplasmose é doença infecciosa que assume graus variados de gravidade e diversas formas clínicas. O agente etiológico, um fungo dimorfo cresce como "bolor ou mofo" no solo e como levedura no hospedeiro. É essencialmente um oportunista intracelular. Darling em 1906 relatou o primeiro caso no mundo (Panamá) como "Doença de Darling" ou "Histoplasmose". No Brasil em 1939, por ocasião da campanha da febre amarela, E. Vilela e Madureira Pará reconheceram o microorganismo em biópsia de fígado. Naquela época estavam descritos 12 casos no mundo sendo 7 nos E.U.A..

Hoje nos E.U.A. há estimativa de 500.000 casos novos por ano. O *Histoplasma capsulatum*, sobrevive em ambiente úmido. Há relato de sobrevivência de seus esporos por 10 anos, que foram isolados, viáveis, em solo que outrora fora habitado por seus reservatórios que são os morcegos, galináceos e pássaros.

A forma clínica da doença depende tanto do inóculo a que o paciente é exposto, quanto a resistência do hospedeiro. Um inóculo de baixa contagiosidade, com menor número de fungos, determina a forma aguda em 1% das pessoas a ele expostas enquanto que um inóculo pesado é responsável por quadros clínicos variados em 50% das pessoas expostas. A via de contaminação é inalatória.

A primeira exposição ao *H. capsulatum* é responsável por uma alveolite localizada que evolui com adenomegalia satélite, à semelhança do processo patológico da primoinfecção da tuberculose pulmonar. Este processo infeccioso, locali-

zado, sofre necrose de caseificação, evolui para fibrose e/ou calcificação frequentemente sem medicação. A infecção aguda da histoplasmose é na maioria das vezes autolimitada e assintomática. Dos casos sintomáticos 80% desenvolvem manifestações clínicas respiratórias semelhantes ao estado gripal, 10% apresentam manifestações cutâneas do tipo eritema nodoso, eritema multiforme ou macúlo-popular e 10% linfadenomegalias. Os sintomas relacionados com a doença aguda são febre, tosse, hemoptóicos, astenia e adinamia. Na fase aguda já foram relatados casos de insuficiência respiratória por pneumonite intersticial que se deve possivelmente a mecanismos de reação imunológica ao fungo inalado. São também manifestação raras na forma aguda a artrite, pericardite, lesões ósseas líticas indolores e epididimite. Nesta fase da doença o RX de tórax pode ser normal, revelar alargamento hilar, infiltrado intersticial ou pequeno derrame pleural. Após superar o primeiro contato com o agente que pode durar até 2 semanas as pessoas infectadas apresentam recaídas em 20% dos casos ou podem evoluir para a forma crônica pulmonar ou para a forma crônica disseminada.

A forma crônica pulmonar é caracterizada por sintomas crônicos respiratórios e lesões pulmonares que frequentemente se restringem a um lobo, geralmente superior que evolui com inflamação, necrose de caseificação, fibrose e cavitação. Quando há reinfecção, esta se dá ou por reexposição ou por reativação endógena em situação de imunodepressão. Infecções repetidas e crônicas lesam o pulmão ocasionando alterações morfológicas definitivas e doença pulmonar obstrutiva crônica. Os sinais clínicos são febre, sudorese, tosse crônica, fadiga e

hemoptise. Os exames laboratoriais revelam alterações comuns das doenças crônicas: anemia, linfopenia, leucocitose e fosfatase alcalina aumentada. O RX de tórax revela sinais de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, adenopatia hilar, espessamento pleural, retração hilar, infiltrado do lobo superior e/ou inferior, nível hidroáereo e cavitação. Na forma crônica disseminada, o fungo atinge vários sítios da economia, via hematogênica e linfática. O quadro clínico de hepatoesplenomegalia e febre de origem obscura é muito frequente e de difícil diagnóstico, entretanto as lesões orais de língua, palato, gengiva e faringe que apresentam-se como ulcerações e nodulações granulomatosas, quando presentes auxiliam o diagnóstico. A biópsia destas lesões frequentemente revelam a presença de fungos intracelulares ao exame histológico. Nesta forma da doença, todos os órgãos podem ser acometidos assim como as serosas. Pulmões, intestino, supras renais, meninges, fígado e endocárdio são com frequência acometidos. A lesão das supra-renais é frequentemente silenciosa. Doença de Addison já foi encontrada em até 15% dos 54 casos de crônicos estudados. A tomografia computadorizada abdominal pode revelar supra renal aumentada de volume. Manifestações clínicas têm sido descritas, como início súbito e quadro semelhante a sepsis por gram negativo e o relato de um paciente portador de Doença de Hodgkin em quimioterapia que desenvolveu peritonite por histoplasmose. Complicações são os processos obstrutivos de veia cava superior, obstrução traqueobronqueal, obstrução de artéria pulmonar que evolui para cor pulmonale, obstrução de veia pulmonar cujos sintomas se assemelham aos de estenose mitral, obstrução de esôfago e de ducto torácico. Embora a fibrose de mediastino seja uma complicação rara de histoplasmose, ao rever casos de fibrose do mediastino, a causa mais frequente foi histoplasmose e que em 36 a 50% dos casos cursa sem sintomas. Recentes estudos têm demonstrado que a histoplasmose disseminada é

mais grave nos pacientes portadores de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, anti H.I.V. positivos, do que nos pacientes portadores de outras supressões imunológicas.

O diagnóstico definitivo é feito por isolamento através de culturas em meio específico (Sabouraud) de material suspeitos de contaminação: escarro, secreção brônquica (quando há doença cavitária no pulmão), líquido, sangue, tecidos obtidos por biópsia de: medula óssea, fígado, pulmões, osso, supra renal e mucosa. O exame direto destes materiais também pode permitir a visualização do fungo intracelular.

Os testes sorológicos visam a detectar o aparecimento na circulação sanguínea de anticorpos específicos. São realizados imunodifusão radial em gel agar, hemaglutinação e anticorpos fluorescentes. A sorologia pareada com aumento do nível sérico de anticorpos 4 vezes, o título inicial sugere o diagnóstico de micose. São positivos em 90% dos casos, 30 dias após a 1ª exposição e negativos em 2 a 5 anos. Resultados falso positivos se dão por reação cruzada com outros fungos. O teste cutâneo revela a resposta imunológica celular tardia à histoplasmina. É excelente indicador de endemicidade de infecção em determinadas regiões. São positivos em 80% dos casos, negativos 10 anos após exposição. Devido as características oportunística deste fungo a princípio devemos observar a evolução clínica de cada paciente e avaliar o grau de defesa de cada indivíduo. Quem devemos tratar?

Sempre devem ser tratados os casos de:

- 1) Histoplasmose disseminada;
- 2) Histoplasmose Crônica;
- 3) Histoplasmose aguda com insuficiência respiratória;
- 4) Histoplasmose com granuloma de mediastino com ou sem sintomas obstrutivos.

A mortalidade de histoplasmose pulmonar disseminada sem tratamento chega a 93% e com tratamento é de 7 a 23%. Pacientes tratados tem recaída em 5 a 23% dos casos. O tratamento com antifúngico em dose inadequada, a presença de endocar-

dite, infecções intravasculares, meningite ou imunossupressão são fatores que predispoem a recidivas da doença.

O tratamento de escolha para histoplasmose é anfotericina B. Antimicrobiano fungicida, atua desintegrando a membrana celular dos microorganismos sensíveis causando sua morte. As doses terapêuticas são alcançadas quando o nível sérico atinge a concentração de 0,5 a 3,5 mg/ml. Tem ampla penetração nos fluidos orgânicos, inclusive sistema nervoso central. A sua vida média no plasma é de 24 horas.

Anfotericina B é uma droga muito tóxica para o organismo, sendo de maior gravidade a nefrotoxicidade. São frequentes náuseas, vômitos, calafrios, sudorese e caquexias. A via de administração é venosa, precipita quando diluída em soluções ácidas ou eletrolíticas. Deve ser administrada, diluída em solução de glicose a 5 % num período de 2 a 6 horas. Reações anafiláticas têm sido descritas mesmo com a dose teste. As reações locais são raras quando é administrada em veia calibrosa. Modo de administração: dose teste — 1 mg de anfotericina B diluída em 250 ml de solução glicosada a 5 %, endovenosa, infundida em 2 a 3 horas. Após o teste, administrar 5 mg de anfotericina B em 500 ml de solução glicosada a 5 %. Acrescer 5 mg ao dia até a dose máxima diária, que não deve ser maior que 50 mg, administrada em 2 a 6 horas. A dose total recomendada para o tratamento de histoplasmose é 1,5 a 2 g. Algumas medidas terapêuticas são tomadas com a intenção de aliviar os efeitos colaterais. O uso concomitante de corticosteroides na solução venosa, o aumento do tempo de administração, o uso prévio de antitérmicos e antieméticos, a administração da droga em dias alternados têm obtido bons resultados. Durante o tratamento com anfotericina B recomenda-se a dosagem diária de creatinina e potássio séricos. A detecção precoce de retenção nitrogenada assegura a reversão da lesão real com a suspensão da droga. Deve ser realizada semanalmente dosagem de hemoglobina, conta-

gem de leucócitos e plaquetas e dosagem de transaminases e fosfatase alcalina. A maioria dos pacientes desenvolvem maior tolerância a droga após as primeiras semanas de tratamento.

Relato do caso

1ª Internação — W.A., masculino, 44 anos, pardo, casado, economista, natural do Rio de Janeiro, foi internado na Enfermaria 11 da 2ª Disciplina de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto, com queixa principal de febre. Informou que sua doença iniciou há 6 meses, com dois episódios de febre não aferidos, de início súbito e com duração média de 2 dias. Procurou assistência médica que considerou o quadro como "decorrente de processo gripal". Nos 3 meses que antecederam a internação, a febre passou a manifestar-se diariamente, oscilando entre 37.3°C e 39.5°C, sem horário preferencial de acometimento, acompanhada de emagrecimento (cerca de 10 Kg em 1 mês), embora não houvesse alterações do apetite ou hábitos alimentares.

Na internação trazia: hemograma, V.H.S. e contagem de plaquetas e reticulócitos normais. Elementos anormais e sedimentos urinários sem alterações; urinocultura negativa; PPD-2U — não reator; reação de Widal; sorologia para listeria; Brucela; Toxoplasmose; anti-HIV e Hemoculturas negativos; T3-86 ng/dl; T4-7, 5 mcg/dl; TSH-1, 1 mc VI/ml; Ultrassonografia abdominal: fígado apresentando aumento discreto do lobo esquerdo e o restante do exame normal, RX de tórax: imagem nodular, com características de processo residual em lobo superior direito. Tomografia simples de pulmão mostrou nódulos de aspecto residual, esparsos nos pulmões. Urografia excretora — normal; ecocardiograma, revelou prolapso da valvula mitral, folheto posterior e função ventricular normal. Tomografia computadorizada do abdome mostrou hepatomegalia por provável degeneração gordurosa, sem presença de adenomegalias. C3 137mg/dl; C4 33,5 mg/dl, CH 50 115 U.H.,

FAN, Fator anti DNA; Fator anti SSA; Fator anti SSB e pesquisa de célula LE foram negativas.

Na história patológica pregressa relatou polineurite alcóolica, diagnosticada por médico, há 1 ano. Alega presença de "calo" na corda vocal, segundo exame otorrinolaringológico, atribuído a tabagismo crônico. Nega pneumopatia anterior bem como transfusões sanguíneas ou uso de medicação injetável.

Na história familiar relatou 2 filhos saudáveis, mãe diabética e pai morto por cardiopatia.

Na história social referiu que mora em casa de alvenaria, com água, luz e esgoto. Mencionou ter realizado reforma em sua casa 3 anos antes da internação. Tabagista há 26 anos de 30 cigarros por dia. Etilista de 6 garrafas de cerveja por dia.

Ao exame físico, paciente lúcido, orientado no tempo e espaço, apresentando rouquidão importante, emagrecimento, hipocorado (+/4+), hidratado, acianótico, anictérico, bom enchimento capilar, sem edemas. Ausência de adenomegalias. Peso: 56.800 g. altura: 1,82 m; Pressão arterial: 120 x 70 mm Hg; Frequência Cardíaca; 88 bpm; Temperatura axilar: 37.7°C; Frequência respiratória: 20 irpm; Boca: dentes em péssimo estado de conservação ausência de lesões em mucosa oral e gengiva, faringe hiperemiada. Cadeias ganglionares sem adenomegalias. Sistema Cardiovascular: Ritmo Cardíaco Regular em 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. Sistema Respiratório: expansibilidade pulmonar normal, murmúrio vesicular universalmente diminuído, ausência de estertores, roncos ou sibilos. Abdomem plano, flácido, indolor a palpação superficial e profunda, espaço de traube timpânico. Fígado não palpável abaixo do rebordo costal direito com hepatimetria de 11 cm. O baço não foi palpado nem na posição Schuster. Os membros inferiores não apresentavam alterações. O exame neurológico e o exame de fundo de olho foram normais. No 10º dia de internação desenvolveu padrão radiológico de infiltrado intersticial pulmonar bilateral, em lo-

bos superiores, compatível com o diagnóstico de tuberculose miliar. No 15º dia de internação submeteu-se à broncoscopia; revelou processo inflamatório difuso dos brônquios. Apesar da negatividade persistente ao PPD-2U e da ausência de crescimento de fungos e bactérias no material obtido por lavado brônquico, foi iniciado esquema terapêutico com Rifampicina, Hidrazida e Pirazinamida no 17º dia de internação. Apresentou resposta favorável, após 10 dias de uso do tratamento específico, com melhora clínica radiológica. Recebeu alta no 29º dia de internação. Três meses após a alta hospitalar, em vigência do esquema tuberculostático, teve recaída do quadro, com as mesmas características anteriores. Um novo RX de tórax, apontou existência de padrão tipicamente miliar (fig. 1 a b)



Fig. 1 a



Fig. 1 b

2ª Internação — Foi reinternado para realização de biópsia pulmonar à céu aberto. Na ocasião o exame físico não mostrava alterações significativas em relação a internação anterior. Novos exames revelaram; hemograma, contagem de plaquetas, reticulócitos, dosagens de glicose, ureia, creatinina, proteínas totais frações e hepatograma foram normais. Elementos anormais e sedimentoscopia de urina: algumas células epiteliais descamativas, piócitos 10 a 20 por campo, raras hema-

cias, alguns cilindros hialinos e alguns cilindros granulados. RX de tórax: padrão miliar. Provas de função respiratória: CVF-76%; VEF1-57%; FEF 25-75-24%; Índice de Tiffeneau-59% — conclusão: Síndrome ventilatória-obstrutiva moderada. Sorologia para histoplasmose — imunodifusão radial em gel agar positiva.

Submetido a biópsia pulmonar, por pleuroscopia foram retirados 4 fragmentos de pulmão e 1 fragmento de pleura. O exame micológico desse material, realizado na Fundação Oswaldo Cruz, não evidenciou formas fúngicas ao exame microscópico direto. A pesquisa de BAAR foi negativa. O laudo do exame anatomo patológico mostrou pleurite crônica inespecífica. Durante a entubação orotraqueal, por ocasião da pleuroscopia, foi visualizada grande deformação das cordas vocais, que se apresentavam infiltradas. O paciente foi submetido a laringoscopia que revelou lesão granulomatosa de laringe. Realizada biópsia da lesão e lavado brônquico. Ao longo da internação manteve quadro febril, emagrecimento, sudorese e calafrios. Iniciou esquema tuberculostático quadruplo (Estreptomina, Etambutol, Rifampicina e Hidrazida) por ter-se admitido possível resistência ao esquema triplice. A análise da secreção do escovado brônquico, obtido por broncoscopia, revelou ausência de parasitos ou sinais de malignidade. A pesquisa de BAAR e de fungos continuou negativa. O resultado do exame anatômopatológico do fragmento de laringe revelou presença de fungos com aspecto sugestivo de histoplasmose. A revisão dos fragmentos de pleura e pulmão mostrou processo inflamatório granulomatoso com restos de parede de fungos, sugerindo o diagnóstico histopatológico de histoplasmose. Iniciou então terapêutica anti micótica com Anfotericina B. 11 dias após o início da terapêutica anti-fúngica, passou a apresentar sinais de remissão da doença: ganho de peso, melhora da rouquidão, remissão dos episódios febris e das lesões radiológicas pulmonares. Nova laringoscopia de controle constatou involução quase completa da lesão de laringe, com ausência, ao exame direto, de fungos. Após a alta obtivemos a confirmação diagnóstica

através da cultura do fragmento de pulmão realizada na Fundação Oswaldo Cruz, positiva para *Histoplasma capsulatum*. A cultura para BK foi negativa em todos os fragmentos.

Visando diagnosticar possível doença imunossupressora de base, foram realizados os seguintes exames: testes cutâneos PPD-2U; histoplasmina; Candidina; Tricofitina; Estreptoquinase e DNCB negativos; Eletroforese de proteínas no soro normais.

Recebeu alta quando alcançou a dose total de anfotericina B preconizada, 2 g.

Discussão

É relatado o caso de um homem, 44 anos, economista, portador de febre de origem obscura, inicialmente diagnosticado como tuberculose miliar e que após medicação específica tuberculostática (RIP) apresenta melhora clínica e radiológica aparente que dura 11 semanas. Contudo, o quadro recrudescer, com febre persistente, em que pese o início de esquema quádruplo para tuberculose, o que abrigou a revisão diagnóstica, valorizando dados de história e evolução tais como "calo" nas cordas vocais e imagem radiológica recidivante de infiltrado pulmonar intersticial e micronodular em ápices. O material obtido por laringoscopia mostrou doença granulomatosa de laringe, restringindo o raciocínio diagnóstico às causas de doenças granulomatosas infecciosas de natureza septicêmica (histoplasmose?, criptococose?, blastomicose?, tuberculose?). A broncoscopia revelou processo inflamatório difuso dos brônquios o que nos levou a indicar biópsia pulmonar à céu aberto. A suspeita diagnóstica de infecção fúngica não foi confirmada pelos exames histopatológicos, culturas e pesquisas em lâmina com coloração específica realizados em vários serviços do H.U.P.E., tendo sido repetidamente negativos para a presença de fungos. O diagnóstico de histoplasmose foi definitivamente formulado após se obter, no laboratório de micologia da Fundação Oswaldo Cruz, cultura positiva para *Histo-*

plasma capsulatum e resposta dramática à terapêutica com Anfotericina B.

Histoplasmose é doença infecciosa de distribuição universal, sendo amplamente estudada em áreas de grande endemicidade^{2,18,22,29}. Sua forma clínica variada, depende tanto do inóculo a que o paciente é exposto quanto a imunidade do mesmo. Nos estados de Ohio e Mississippi, nos E.U.A., foram descritas várias epidemias de histoplasmose^{29,4,5}. Presume-se que naquele país a incidência da doença é de 500 mil casos novos por ano.

Quando a doença se manifesta tardiamente, longe dos fatos epidemiológicos e se apresenta com quadro de febre de origem obscura é um desafio ao diagnóstico^{2, 21, 14, 18}. O quadro que emerge acima do horizonte clínico costuma ser muito grave e os índices de mortalidade dos casos não tratados vai além de 90 %, e nos não tratados até 23%^{15, 16, 22 e 23}. As recidivas ocorrem num período médio de 5 anos em até 23% dos casos. No caso relatado o comprometimento pulmonar, a hepatomegalia a lesão granulomatosa de laringe e o quadro septicêmico fundamentam a hipótese da doença ter se manifestado de modo disseminado. Além dos riscos relacionados à profissão e ao ambiente, são apontados a idade acima de 54 anos, presença de doença pulmonar obstrutiva crônica prévia e o estado de imunossupressão como indicadores para o desenvolvimento de doença fatal e disseminada^{11, 9, 30, 31}. Nosso paciente não apresentou na história fatos que contribuíssem para o desenvolvimento de quadro grave de histoplasmose. Apesar de história prévia de tabagismo acreditamos que o padrão obstrutivo encontrado nas provas de função respiratória decorreu certamente das alterações morfológicas da doença aguda. Além disso, os exames laboratoriais não confirmaram a suspeita de depressão imunológica. Entretanto, estudos recentes demonstram que o etilismo intenso pode diminuir a produção de linfócitos, mobilidade e aderência de granulócitos, impedindo assim a resposta de hipersen-

sibilidade a novos antígenos contribuindo portanto para um maior risco de infecção nestes pacientes.

Outro aspecto que merece ser discutido é o diagnóstico sorológico do paciente. A detecção de anticorpos séricos específicos no teste de imunodifusão radial foi positiva porém não houve uma segunda dosagem para detectar o aumento do título deste anticorpos. Os anticorpos séricos aparecem cerca de 30 dias após a primeira exposição, desaparecem no período de 2 a 5 anos. Existem reações falso positivas em infecções por outros fungos. O teste cutâneo é positivo em 80% dos pacientes expostos, negativam após 10 anos, sendo excelente indicador de índice de infecção em áreas endêmicas, não confirma entretanto, o diagnóstico. Os testes de sensibilidade cutânea realizados mostraram reatividade apenas ao DNCB o que sugere deficiência ao nível da imunidade celular. O estado da imunidade celular deste paciente somente poderá ser elucidado após avaliação futura¹¹.

Referências Bibliográficas

- 1 — Amato Neto V., Baldy J.L.S.; Doenças Transmissíveis Sarvier, S.P., — 1989
- 2 — Bethlem N.; Pneumologia Atheneu, R.J., 1975
- 3 — Burgess J.L., Burchall R., Nefrotoxicity of amphotericin B with emphasis on changes in tubular function. *Am. J. Med.*; 1972, 53:77.
- 4 — Center for Disease Control. Revision of the case definition of acquired immune deficiency syndrome for national reporting. *M.M.W.R.*; 1985, 34: 373-375,
- 5 — Center for Disease Control. Revision of de C.D.C. surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome *M.M.W.R.*;1987, 36: 15-158,
- 6 — Chaves I.S.; Manual de Infecções Respiratórias; Medsi — R.J., 1984
- 7 — Connell J.V., Muhn JR; Radiographic manifestations of pulmonary histoplasmosis; A 10 - year Review *Radiology* 1976, 121: 281-285.
- 8 — Controle das Doenças Transmissíveis no Homem. O.P.A.S.; 13ª. edição, Abram S. Benenson, Whashington D.C., 1983
- 9 — Davies S.F., Mckenna R.W., Sarosi G.A.; Trepine biopsy of the bone marrow in disseminated histoplasmosis. *Am. J. Med.*; 1979, 67: 617.
- 10 — Dismukes W.E., Gretchen C. Boivles C., Sarosi G.A., Gregg C.R., Champman S.W., Scheld M., Barry F., Gallis H.A., Marier R.L., Karan G.H., Bennett J.E., Kauffman C.A., Medoff G., Stevens D.A., Kaploivitz L.G., Black J.R., Roselle G.A., Pankey G.A., Kerkering T.M., Fisher J.F., Graybill J.R., Shadomy S.; Treatment of Blastomycosis and Histoplasmosis with Ketoconazole. *Ann. Intern. Med.*; 1985 103: 861-872,
- 11 — Goodwin R.A., Shapiro J.L., Thurman G.H., Thurman S.S., Des Prez R.M.; Pathologic correlation. *Medicine*; 1980, 59: 1-33,
- 12 — Goodwin R.A., Owens F.T., Snell J.D.; Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine*; 1976, 55: 413/452,
- 13 — Hawkins S.S., Gregory D.N., Alford H.R.; Progressive Disseminated Histoplasmosis: ravoreble response to Ketoconazole. *Ann. Intern. Med.*; 1981, 95: 446-449,
- 14 — Henochwicz S., Sohavic E., Pistole M.; Histoplasmosis diagnosed on peripheral blood smear from a patient with AIDS. *J.A.M.A.*; 1985, 253: 3148.
- 15 — Huang C.T., Mc Garry T., Cooper S.; Disseminated histoplasmosis in the immunodeficiency syndrome. Report of five cases from a nonendemic area. *Arch Intern. Med.*;1987 147:1181-1184,
- 16 — Johnson P.C., Sarosi G.A., Septimus E.J.; Progressive disseminates histoplasmosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. A report of 12 cases and a literature review. *Sem. Respir. Infect*; 1986 1: 1-3,
- 17 — Katarina Y.P., Compblell P.B., Burlinghans B.T.; Acute pulmonary histoplasmosis presenting as adult respiratory distress features *South. Med. J.*; 1981, 74: 534/537.
- 18 — Lacaz C.S., Porto E. e Martins J.E.C.; *Micologia Médica 7ª ed Sarvier São Paulo*, 1984.
- 19 — Mandel L.G., Douglas R.G., Bennett Jonh E.; Principles and Practice of In-
- fections Disease. Wiley Medical, 1979
- 20 — Meagter R.C., Sieber F., Spivak J.L.; Supressi on of hematopoietic-progenitor-cell proliferation by ethanol and acetaldehyde *N. Engl J. Med.*; 1982, 307: 845.
- 21 — Neves J., Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Guanabara Koogan, R.J., 1978
- 22 — Paula A.; *Pneumologia — Savier S.P.*, 1984
- 23 — Reddy A.P., Brasher C.A., Christianson C., Gorelick D.F.; Peritonitis due to Histoplasmosis. *Ann Intern Med.*; 1970, 72:79-81,
- 24 — Smith J.W., Utz J.P.; Progressive disseminated histoplasmosis *Ann Intern Med.*; 1972, 76: 557.
- 25 — Sorley L.D., Levin M.L., Warren J.W., Flynn J.P.G., Gerstenblith J.; Bridge Workers. *Am. J. Med.*; 1979 67: 623-626.
- 26 — Thadepalli H.; *Infections Diseases. Guanabara Koogan, R.J.* 1980
- 27 — Vandiviere H.M.; Histoplasmose in Kentucky-can it be prevented? *Kentucky Med. Assoc.*; 719/726, 1981
- 28 — Veronesi R., Doenças Infecciosas e Parasitárias. Guanabara Koogan, R.J., 1976
- 29 — Ward J.I., Weeks M., Allen D., Hutchenson R.H., Anderson R., Fraser D.W., Kaufman L., Ajello L., Spickard A.; Acute Histoplasmosis: clinical, epidemiologic and serologic findings of an outbreak associated with exposure to a fallen tree. *Am. J. Med.*; 1979, 66: 587-595,
- 30 — Wheat L.J., French M.L.V., Kamel S.; Evolution of cross-reaction in Histoplasma capsulatum serologic tests. *J. Clin Microbiol.*; 1986, 23: 493-499.
- 31 — Wheat L.J., Kohler R.B., Teivari R.P.; Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of histoplasma capsulatum antigen in serum and rine specimes, *N. Engl J. Med.*; 1976, 314: 83-88.
- 32 — Wheat L.J., French M., Battliger B., Kohler R.; Cerebrospinal fluid histoplasma antibodies in central nervous system histoplasmosis. *Arch Intern Med.*; 145: 1985, 1237-1240.
- 33 — Wheat L.J., Slama T.G. e Zeckel M.L. ; Histoplasmosis in the acquired

- immune deficiency syndrome. *Am. J. Med.*; 1985, 78: 203-210.
- 34—Wheat L.J., Butkus — Small C.; Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome *Arch Intern Med.*; 1984, 144: 2147-2149.
- 35—Wheat L.J., Slama T.G., Norton J.A., Kohler R.B., Eitzen H.E., French M.L.V., Sathapatayavongs B.; Risk factors for disseminated or fatal histoplasmosis. *Ann Intern Med.*; 1982, 96: 159-163.
- 36—Wheat L.J., Slama T.G., Eitzen H.E., Kohler R.B., French M.L.V., Bresecker J.L.; A large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features *Ann Intern Med.*; 1981, 94: 331-337.
- 37—Williams D.M., Krick J.A. and Remington J.S.; Pulmonary infection in the compromised host, Part I. *Ann Rev. Respir. Dis.*; 1976, 114: 359.
- 38—Wyme J.W., Olsen G.N.; Acute histoplasmosis presenting as the adult respiratory distress syndrome. *Chest*; 1974, 66: 158-161.
- 39—Youmans G.P., Philip Y. Paterson, Herbert M.S.; *The Biologic and Clinical Basis of Infections Diseases*, Saunders, 1983