

# Histoplasmose (\*)

por

Eitel Duarte

(Com sete microfotografias)

## HISTOPLASMOSE

A histoplasmose (histoplasmose de DARLING, citomicose retículoendotelial de HUMPHREY) é uma condição mórbida definida, pertencente ao grupo das blastomicoses, produzida por um cogumelo, o *Histoplasma capsulatum*.

A doença é observada de modo espontâneo no homem e em alguns animais, evidenciando-se por lesões multiformes. Apresenta-se como uma infecção sistematizada das células do sistema retículo-endotelial, ou sob a forma de lesão cutânea, de uma moléstia das mucosas e dos gânglios linfáticos ou de uma infecção limitada aparentemente a certos órgãos (pulmões, suprarrenais, intestinos).

## HISTÓRICO

Na descoberta da histoplasmose grande influência desempenhou a hipótese estabelecida por MANSON e ROSS, parasitologistas ingleses, de que o kala-azar ou uma enfermidade semelhante deveria existir também na América. SAMUEL T. DARLING, então trabalhando na zona do Canal do Panamá, considerando a suposição de MANSON-ROSS, passou a examinar no Ancon Hospital sistematicamente o baço e a medula óssea de todos os casos que necropsiava e que apresentavam esplenomegalia, no intuito de surpreender o parasitismo pela leishmania.

Foi assim que DARLING observou em 7 de dezembro de 1905, pela primeira vez, um parasito que julgou ser um protozoário, o qual invadia os grandes mononucleares do baço, fígado, gânglios linfáticos, pulmão e me-

---

(\*) Trabalho apresentado à Divisão de Seleção do DASP, no dia 21 de novembro de 1944, como tese para o concurso de Biologista do M. E. S., Divisão de Patologia do Instituto Oswaldo Cruz.

\* Recebido para publicação a 31 de Dezembro de 1945.



dula óssea. Esta descoberta foi seguida em janeiro e agosto do ano seguinte (1906) de outras duas observações semelhantes. DARLING reconheceu que havia surpreendido a existência de uma nova doença, comparável ao kala-azar pela esplenomegalia e pelo agente causal, o qual pelo tamanho e localização, lembrava a leishmania, desta diferindo em virtude de possuir uma só massa cromática (ausência de blefaroplasto) e se apresentar rodeado de uma cápsula envoltória. Chamou de *Histoplasma capsulatum* a este novo parasito e de histoplasmose a enfermidade por ele produzida. Estas três observações de DARLING ocorridas no transcurso de um ano, foram o resultado das pesquisas nas necrópsias dos 33.000 enfermos que em três anos, passaram pelo Ancon Hospital.

Em 1913, ROCHA LIMA, parasitologista brasileiro, então residindo em Hamburgo, examinou as preparações microscópicas de casos de histoplasmose que DARLING lhe enviara e fez um estudo comparativo com o *Cryptococcus farcinimosus* descoberto por RIVOLTA em 1873 e bem estudado posteriormente, por BOUQUET & NÈGRE. Este cogumelo que produz lesões ulcerosas e linfangíticas nos eqüinos e no homem, tem nas lesões uma morfologia e localização semelhantes ao histoplasma. Coube pois a ROCHA LIMA o mérito de haver demonstrado que o histoplasma não era um protozoário como acreditava o seu descobridor, mas um cogumelo vizinho do *Cryptococcus farcinimosus*. O autor chegou a estas conclusões, baseando-se unicamente no estudo da morfologia do parasito, nos preparados microscópicos das lesões.

Mais tarde, DE MONBREUN isolou e cultivou o cogumelo pela primeira vez, identificando-o também pela primeira vez, experimentalmente, como o agente etiológico da histoplasmose.

### ETIOLOGIA

Estando já confirmado que o *Histoplasma capsulatum* é um cogumelo, procurou-se em seguida, estabelecer a sua posição sistemática.

BRUMPT coloca o gênero *Histoplasma* entre os Hifomicetos de afinidades incertas, definindo os caracteres do gênero como: corpúsculos redondos ou ovais de 1 a 4 micra de diâmetro, providos de uma cápsula espessa, corando-se intensamente pelo método de GRAM; parasitando o citoplasma das células macrófagas do sistema retículo-endotelial ou livres nos tecidos e possuindo neste último caso, uma cápsula bem espessa. Espécie tipo: *Histoplasma capsulatum* DARLING, 1906. Inclui no mesmo gênero a espécie *H. farcinimosum* (RIVOLTA & MICELLONE, 1883) CIFFERRI & REDAELLI, 1934, parasito produtor da linfangite epizoótica.



Segundo A. HOWELL JR., no gênero *Histoplasma* podem ser caracterizados os cogumelos parasitos em cujo ciclo evolutivo há duas fases distintas: a primeira ou fase parasitária, consiste em pequenos corpúsculos ovais, em forma de levedo, de 3 a 3,5 micra de diâmetro, reproduzindo-se por brotamento, existindo nas células endoteliais dos pequenos vasos linfáticos e sanguíneos e dos capilares do hospedeiro. A segunda fase ou saprofítica, derivada diretamente da primeira, consiste em um típico cogumelo de filamento miceliano que usualmente se apresenta com o crescimento em forma de algodão nos meios de cultura. As hifas que formam o micélio, variam de 2,5 a 5 micra de diâmetro e dão numerosos aleuriosporos, ou sésseis ou de pedículos curtos. Estes esporos variam de forma, esféricos ou piriformes, de tamanho de 2 a 25 micra de diâmetro, a maior parte de 10 a 12 micra, e contêm de um a diversos glóbulos de gordura, redondos ou ovais. A cápsula pode se lisa ou de aspecto verrucoso, dependendo dos esporos serem produzidos no micélio que está submerso, ou na proximidade da superfície do agar ou ainda si são estritamente aéreos. Este mesmo autor apresenta, no seu trabalho, diversas denominações sinônimas para o *Histoplasma capsulatum*.

*Cryptococcus capsulatus* NEVEU LAMAIRE, 1921.

*Posadasia capsulata* MOORE, 1934.

*Posadasia pyriformis* MOORE, 1934.

*Sepedonium* sp. HANSMANN & SCHENKEN, 1934.

*Histoplasma pyriforme* (Moore) CIFFERRI & REDAELLI, julho, 1935.

*Histoplasma pyriforme* (Moore) DODGE, agosto, 1935.

NEGRONI estudou muito cuidadosa e extensamente, os caracteres morfológicos, culturais e patogênicos do *Histoplasma capsulatum*. Submetendo o material de cultivo filamentososo a um regime de desnutrição durante 24 horas a 37.º C. (colocando-o em água, solução fisiológica ou de borato de sódio a 0,5%) e semeando-o em seguida em agar-sangue a 37.º, obteve, pela primeira vez "in vitro" sua transformação à fase parasitária, desenvolvendo-se em colônias cremosas e com aspecto macroscópico idêntico ao que tem nos tecidos.

NEGRONI sugere modificar a sistematização do gênero *Histoplasma* Darling no modo seguinte: Hifomicetos, Mucedinaceae, esporotricados de hifas finas septadas ou ramificadas.



## INCIDÊNCIA E DIAGNÓSTICO DA HISTOPLASMOSE

Considerada condição mórbida particularmente rara, nesses últimos anos, o conhecimento exato de vários aspectos ligados à doença tem entretanto, permitido reconhecer a sua existência numa frequência bastante maior. Para tanto, é suficiente referir que enquanto até 1938, foram referidos cerca de 12 casos, dêste ano em diante, mais de 30 outros foram novamente conhecidos.

O diagnóstico da doença tornou-se mais fácil à medida que se conheceram melhor os caracteres biológicos do agente etiológico e se empregaram métodos de pesquisa mais adequados. Contudo poucos casos puderam ser conhecidos durante a vida do doente, o diagnóstico de histoplasmose na maioria dos casos, tendo sido feito pela existência do parasito nos cortes histológicos das lesões.

### CASOS REFERIDOS NA LITERATURA

Percorrendo a literatura, encontram-se registrados os seguintes casos de histoplasmose, cujo resumo passamos a fazer:

Caso 1 — Negro da Martinica de 27 anos, carpinteiro, residindo há três meses na Zona do Canal do Panamá. Desde 15 de setembro de 1905 queixa-se de febre e vômitos. Entrou no hospital em 5 de dezembro com delírio moderado e incoerência. O exame clínico revelou esplenomegalia. Exames de laboratório: leucócitos: 2.200 por mm<sup>3</sup>. ausência de parasitos da malária, hemoglobina 60%. Ausência de parasitos nas fezes. Morreu no dia seguinte ao da entrada no hospital e na autópsia se encontraram poucas úlceras superficiais circulares de 2 a 4mm de diâmetro no ceco e no íleo. Preparação entre lâmina e lamínula demonstrou amebas. Exame bacteriológico: nos esfregaços de medula óssea da costela e do baço havia miríades de corpúsculos intra e extracelulares, também no pulmão. Os pulmões apresentavam tubérculos miliares de cor pálida e de 2 a 3mm de diâmetro. Os gânglios linfáticos peribrônquicos continham alguns tubérculos pequenos. Leptomeningite crônica. Edema da pia mater. Os cortes dos pulmões, fígado, baço e gânglios linfáticos continham parasitos. (DARLING, 1906).

Caso 2 — Negro da Martinica de 29 anos de idade, residindo na Zona do Canal. Internou-se no Hospital em 9 de janeiro de 1906 com cefaléia, vômitos, diarréia e febre. Baço palpavel. Não se conhece o tempo da moléstia. Morreu três dias depois. Pela autópsia pode ser apurada a existência de broncopneumonia, nefrite parenquimatosa aguda, helmintíase e malária. Os esfregaços do baço, medula óssea, fígado e gânglios linfáticos, mostraram numerosos microorganismos semelhantes aos do caso número 1. Os cortes do baço e fígado mostraram áreas de necrose, contendo parasitos. (DARLING, 1908).



Caso 3 — Chinês de 55 anos, residindo na Zona do Canal há 15 anos. Começou a emagrecer 5 meses antes de entrar no hospital. Tinha febre, calafrios e morreu no dia seguinte em coma. Na autópsia, o colo continha cerca de 24 pequenas (6mm) áreas de hiperplasia e de ulceração. Todo o íleo e os 2/3 inferiores do jejuno apresentavam umas 50 áreas com os mesmos caracteres e nos seguintes estádios de evolução: 1.º áreas elevadas e pigmentadas de uns 6mm de diâmetro, sem ulcerações; 2.º o mesmo aspecto, porém com grande infiltração periférica; 3.º necrose; 4.º ulceração recente, com coágulo na superfície; 5.º escaras. Cortes do fígado, intestinos, baço e pulmões continham parasitos. (DARLING, 1909).

Caso 4 — Trata-se de um filipino de 35 anos, do sexo feminino. Seis semanas antes notou uma pequena mancha no lado direito do peito abaixo da clavícula, que evoluiu sob a forma de um abcesso. Este foi aberto, deixando sair material purulento. A ferida custou a cicatrizar. O exame do material colhido em biópsia feita nesta região, mostrou parasitos nas células fagocitárias. (STRONG, 1906).

Caso 5 — Mulher de 52 anos, de origem alemã, residindo em Minnesota (E.U.A.) há 44 anos. Sofre de tosse há 20 anos e o baço mostra-se aumentado de volume há 8 anos. Quatro semanas antes de entrar no hospital, apresentou estado infeccioso gripal e depois broncopneumonia, com tosse, dispnéia e febre. Hematemese. A autópsia revelou áreas de consolidação e abscessos do pulmão. Hépato e esplenomegalia. Pêso do baço 1.450 g e do fígado 2.250 g. Gânglios linfáticos aórticos, ilíacos e ao longo dos vasos esplênicos aumentados de volume, alguns do tamanho de um ovo de galinha. Nos cortes feitos, foram encontrados parasitos nos macrófagos dos gânglios linfáticos, nos alvéolos dos pulmões, no fígado e no baço. (WATSON, 1926).

Caso 6 — Nativo hondurense de 24 anos, portador de um cancer primitivo do fígado. Apresentava hepato e esplenomegalia, edema acentuado e vômitos. A autópsia revelou parasitos nas células mononucleares dos alvéolos pulmonares. (PHELPS e MALLORY, 1926, citado por MELENEY, 1940).

Caso 7 — WADE em 1926 publicou no Report to Culion Medical Society o caso de um leproso filipino, de 40 anos de idade que tinha também tuberculose. Á autópsia, os parasitos foram encontrados nas lesões da pele e nas vísceras. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 8 — CRUMRINE e KESSÉL em 1931 relataram o caso em homem negro de 42 anos de idade, cozinheiro, cuja doença datava de 6 meses, com dores epigástricas, transversais no abdômen, fraqueza, tosse, diarreia e perda de pêso. No lado esquerdo do abdômen se palpava uma massa tumoral e o diagnóstico que se fez foi o de peritonite tuberculosa. Exame de sangue revelaram: glóbulos vermelhos, 3.120.000 por mm<sup>3</sup>; glóbulos brancos, 4.500 por mm<sup>3</sup>; hemoglobina 70%. Morreu após 1 ano e meio de enfermidade. A autópsia revelou ulcerações junto ao anus e mais raras para a válvula íleocecal, cessando no íleo. No mesentério, existia massa tumoral do tamanho de um punho, composta de gânglios linfáticos, uns caseificados como na tuberculose e outros sem caseificação. Baço ligeiramente aumentado de volume e com nódulos, comparáveis aos da moléstia de Hodgkin. Microscopicamente, foram encontrados parasitos nas células fagocitárias dos gânglios linfáticos, baço, fígado e nas úlceras do intestino grosso. Os pulmões as apresentavam também, porém em menor quantidade. O crânio não foi examinado.



Caso 9 — Em 1932 MÜLLER apresentou o caso de um javanês de 7 anos de idade que apresentava tosse, febre e emagrecimento. Os gânglios linfáticos inguinais, axilares e orbitários mostravam-se infartados. A autópsia revelou enterite ulcerativa e aumento de volume dos gânglios linfáticos mesentéricos. Nos cortes verificou-se a presença de parasitos nos gânglios linfáticos mesentéricos e no intestino.

Caso 10 — DODD e TOMPKINS publicaram em 1934 a observação de um menino de seis meses de idade do Estado de Tennessee. A moléstia tinha começado três meses antes, com um resfriado, tosse convulsiva, vômitos e febre. No momento do exame, apresentava baço grande que chegava até à cicatriz umbelical, icterícia moderada e edema. Exame do sangue mostrou: hemátias, 2.070.000 por mm<sup>3</sup> e leucócitos 17.700 por mm<sup>3</sup>. Neutrófilos — 22,5%, mielócitos — 1,5%, linfócitos — 63,5%, monócitos — 12%. O estudo do sangue pela coloração supravital, revelou presença de mononucleares, contendo parasitos. O doente apresentava ainda otite média, em cujo exsudato inflamatório existiam parasitos. A criança morreu subitamente. A autópsia revelou: Hepatomegalia com necrose lobular, aumento de volume do baço e dos gânglios linfáticos. Os parasitos foram encontrados em todos os órgãos interessados, inclusive as células de Kupffer, a medula óssea, gânglios linfáticos, pulmões, rins, baço e intestino. A presença de mononucleares com parasitos se estendiam também ao cérebro, pele, medula óssea e mucosa intestinal.

Caso 11 — Publicado por HANSMANN e SCHENKEN em 1934. Trata-se de um paciente residente em Iowa, de 43 anos, soldador, que padecia desde 15 anos de erupção papulosa e pruriginosa estendida por toda a superfície cutânea. As pápulas evoluíram até ulceração. O doente apresentou mais tarde, ulcerações semelhantes na língua, na mucosa bucal e no véu do paladar. Existia adenopatia generalizada, temperatura do tipo séptico, emagrecimento e fraqueza. Glóbulos vermelhos: 4:200.000, glóbulos brancos: 10.200. A autópsia revelou pleurite fibrinosa esquerda. Os lobos inferiores de ambos os pulmões apresentavam hepatização e ao corte, superfície granulosa. O fígado pesou 2.670 g. Todos os gânglios linfáticos superficiais aumentados de volume, firmes. O cérebro não mostrou lesões. Suprarrenais algum tanto aumentadas de volume, com pequenos focos de necrose. Lesões histológicas: Nos pequenos ramos das artérias pulmonares, existiam infartos antigos e recentes, apresentando alguns mononucleares com parasitos. Nos alvéolos também existiam parasitos, porém sem lesões definidas. Suprarrenais apresentavam caseificação semelhante à da tuberculose. O parasito foi encontrado em abundância na infiltração mononuclear das suprarrenais e nas lesões cutâneas, logo abaixo da epiderme. Os gânglios linfáticos além de apresentarem infiltração por mononucleares, mostravam células gigantes com parasitos. Cortes feitos no cérebro, não revelaram alterações.

Caso 12 — AGRESS e GRAY, 1939, relataram o caso de criança de 7 meses que apresentava lesões na cavidade naso-oral, rinite mucopurulenta, febre, emagrecimento, esplenomegalia e hepatomegalia. Foi feito o diagnóstico clínico de sífilis congênita e raquitismo. Na autópsia, o Histoplasma foi encontrado nos pulmões, gânglios linfáticos, baço, fígado, tubo digestivo, miocárdio e no septo nasal.

Caso 13 — AMOLSCH e WAX observaram em 1939, um caso de histoplasmose em criança de 8 meses, do sexo feminino, de cor branca. O Histoplasma foi encontrado em baço aumentado de volume, retirado pela operação, e nos esfregaços de sangue feitos durante a vida e reexaminados depois da morte. A criança apresentou à princípio, otite média esquerda, seguida por corrimento persistente serosanguinolento. Durante os 10 últimos dias



de vida, foi observada tensão do pescoço, porém sem rigidês. Kernig negativo. Liquor ligeiramente aumentado de pressão, com 1 linfócito por mm<sup>3</sup>. Não foi feita autópsia.

Caso 14 — SHAFFER, SHAUL e MITCHELL em 1939, descreveram o caso em criança de 12 meses, do sexo feminino, de cor branca, que apresentava febre intermitente, vômitos, sonolência, emagrecimento, períodos de diarreia e de constipação, adenopatia cervical bilateral, espleno e hepatomegalia. Foi feito o diagnóstico clínico de leucemia aleucêmica. Autópsia: o fígado pesava 237 g e o baço 144 g. O crânio não foi aberto. Microscopicamente, foram encontrados parasitos nos gânglios linfáticos aumentados de volume, no baço, no fígado, no pâncreas, nas suprarrenais, na medula óssea e nas ulcerações do intestino.

Caso 15 — NEGRONI (1940) relatou o primeiro caso na Argentina, diagnosticado durante a vida do paciente. É o de um homem com ulcerações cutâneas, adenopatia regional, colite, lesões laringéias e pulmonares suspeitas de serem tuberculosas, o exame do material pela biópsia das lesões ulcerativas revelou parasitos dentro dos mononucleares, considerados como leishmanias, e depois reconhecidos como *Histoplasma*. Na autópsia se encontraram derrame nas cavidades pleurais, hepatização das bases pulmonares, esplenomegalia com cicatrizes fibrosas e hepatomegalia. O intestino apresentava zonas hemorrágicas e ulcerosas com infiltração mononuclear e parasitos. Os gânglios linfáticos mesentéricos estavam aumentados de volume e as suprarrenais apresentavam zonas necróticas na parte central. Microscopicamente, foram encontrados mononucleares repletos de parasitos no fígado, baço, intestinos, rins, suprarrenais, gânglios linfáticos, nas lesões cutâneas e na medula óssea.

Caso 16 — CLEMENS e BARNES (1940) descreveram o caso em mulher negra de 33 anos de idade, em que a lesão primária foi possivelmente uma úlcera da face a qual cicatrizou após tratamento pelo bismuto. O *Histoplasma capsulatum* foi encontrado no sangue durante a vida e nos gânglios linfáticos após a morte. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 17 — GUNTER e LAFFERTY em 1940 publicaram no J. Med. Assoc. Alabama, o caso de infecção generalizada em mulher de 54 anos, do Alabama, de cor branca. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 18 — HUMPHREY em 1940, descreveu dois casos de histoplasmose em Michigan. Caso 1 — Trata-se de um jovem do sexo masculino de 17 anos, com sinais clínicos de pneumonia. Posteriormente foi encontrada leucopenia. O exame de sangue mostrou: Hemátias, 3.750.000 mm<sup>3</sup>; leucócitos, 1.900 mm<sup>3</sup> dos quais, polimorfonucleares neutrófilos, 31% e linfócitos, 69%. A moléstia data de dois anos e os sinais clínicos mais importantes foram: Ulceração no assoalho da boca, gânglios linfáticos cervicais e axilares aumentados de volume, fraqueza, púrpura, perda de visão e coma. Autópsia: lesões nas pleuras e pulmões contendo parasitos, os quais estavam presentes também no fígado, miocárdio, gânglios linfáticos e pâncreas.

Caso 19 — Corresponde ao caso 2 de HUMPHREY (1940). Homem de 46 anos, apresentando anorexia e fraqueza progressivas, calafrios, emagrecimento, febre, suores e dores abdominais. Espleno e hepatomegalia presentes. A contagem dos glóbulos vermelhos mostrou anemia (3.500.000 por mm<sup>3</sup>) e os glóbulos brancos, 6.400 por mm<sup>3</sup>. A doença durou cerca de 1 ano e meio. Autópsia: No ápice do pulmão esquerdo havia numerosos nódulos cinzentos ou brancos, firmes, os maiores medindo 8 mm de diâmetro. Parasitos foram encontrados no fígado, baço, rins, gânglios linfáticos do abdome. Em um nódulo solitário do pulmão, foram encontradas formas micelianas, o que não pode ser comprovado.



Caso 20 — WILLIAMS e CROMARTIE (1940) relataram o caso de uma fazendeira, residente em Tennessee, de 56 anos, que se queixava de dores de garganta. Os gânglios linfáticos inguinais e axilares estavam aumentados, bem assim os das regiões auricular, occipital, cervical, submaxilar, supra-clavicular, epitrocLEAR e poplitêia. A doença datava de cerca de 8 meses. Ficou hospitalizada durante 7 dias. Os sinais clínicos encontrados foram: delírio, febre, úlceras na faringe, além de adenopatia generalizada. A autópsia feita, revelou espleno e hepatomegalia. Os gânglios linfáticos mesentéricos estavam formando uma massa pesando 620 g. Microscopicamente, os cortes do fígado continham parasitos. Estes também foram encontrados nas úlceras da faringe e sob o epitélio da mucosa e na musculatura estriada adjacente. Nada se encontrou nos pulmões, baço, fígado, suprarrenais, rins, medula óssea, além das lesões da leucemia linfática crônica. Os gânglios linfáticos mostraram focos necróticos rodeados por células mononucleares em cujo protoplasma haviam numerosos parasitos. O crânio não foi examinado.

Caso 21 — REID, SCHERER e IRVING publicaram (1940) o caso de um negro de 38 anos, que sofria de doença febril, perda de peso, tosse e suôres noturnos. Histoplasmas foram encontrados em monócitos circulantes no sangue, assim como na medula óssea e no gânglio linfático obtido por biópsia. A autópsia mostrou infecção generalizada. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 22 — BROWN, HAVENS e MAGATH publicaram em 1940 o caso de um doente que se queixava de dor de garganta permanente, após a extração de um dente, e diarreia. A histoplasmose foi diagnosticada durante a vida. Material de biópsia das lesões ulcerativas no palato duro e mole mostrou células parasitadas. Lesões ulcerativas também foram encontradas na úvula, na epiglote, laringe e intestino. No intestino delgado haviam, em todo o seu trajeto, muitas pequenas lesões de 3 mm e outras medindo 2,4 cm de diâmetro. Algumas úlceras circundavam inteiramente o intestino. No intestino grosso também foram encontradas numerosas úlceras. Parasitos intra e extracelulares foram encontrados nos cortes da faringe e dos intestinos. (Citado por HENDERSON).

Casos 23 e 24 — PARSONS apresentou em 1941 os aspectos macro e microscópicos do material colhido em 4 casos de histoplasmose, os quais foram vistos no University Hospital (Michigan). Autópsias completas foram feitas em 3 destes casos e o *Histoplasma capsulatum* foi isolado dos tecidos de dois destes casos. As lesões demonstradas em um ou mais dos casos foram: lesões granulomatosas ulceradas na pele, faringe, amígdalas, hipofaringe, úlceras crônicas do nariz, íleo e colo. Broncopneumonia confluyente extensa, lesões tuberculoides nos pulmões dos 2 casos (o bacilo de Koch não pode ser corado), cirrose porta granulomatosa do fígado. Necrose de caseificação quase completa de ambas as suprarrenais em dois casos. Lesões miliares foram encontradas nos pulmões. Células parasitadas foram vistas na medula óssea, baço, rim, tireoide, e em muitos gânglios linfáticos. Em um caso foi encontrado no sangue circulante o parasito, dentro de um polimorfonuclear.

Destes quatro casos apresentados por PARSONS não se encontram elementos seguros para que sejam todos considerados de histoplasmose, o que se verifica certamente em dois deles. Os trabalhos posteriores de diferentes autores não consideram igualmente mais de dois, os casos de PARSONS.



Caso 25 — Criança de 3 anos de idade, do sexo masculino, mulato escuro, residente em Recreio, Estado de Minas Gerais. A sua doença durou cerca de 2 meses. Começou com febre, fraqueza, falta de apetite e emagrecimento. Cerca de 4 semanas após o início da doença, apresentou durante vários dias, diarréia com ráias de sangue. Uma semana antes de morrer apresentou icterícia e manchas arroxeadas espalhadas pelo corpo. Fragmento do fígado, retirado por viscerotomia, evidenciou a presença de grande número de parasitos nas células do retículo endotélio. Não foram examinados outros órgãos. (VILELLA e PARÁ, 1941).

Caso 26 — Corresponde ao caso n.º 1 de MELENEY, 1941. Homem de 69 anos de idade, fazendeiro. Foi hospitalizado por apresentar sinais de cistite, pielonefrite e insuficiência cardíaca. Exame de sangue: glóbulos vermelhos, 3.800.000, glóbulos brancos, 14.000 com 91% de neutrófilos. A infecção urinária foi melhorada com o tratamento. Nove dias depois, o doente sentiu dor aguda na região axilar direita. Uma radiografia feita nesta ocasião, fez suspeitar de tumor metastático maligno dos pulmões, pneumonia e tuberculose antiga. O doente tornou-se cada vez mais enfraquecido e morreu após 3 meses desde o início da enfermidade.

Autópsia: O pulmão direito apresentou poucas áreas de pneumonia na base do lobo inferior e muitos nódulos pequenos, duros, que pareciam ser tubérculos. A cavidade pleural direita estava completamente obliterada por um exsudato fibrinopurulento, parcialmente organizado. A pleura esquerda apresentou uma pequena área de aderência, a qual quando descolada, deixava exposta uma pequena cavidade no pulmão, contendo material granuloso esbranquiçado. Microscopicamente, os linfáticos da pleura com exudato, estavam aumentados de volume e continham mononucleares cheios de parasitos. Êstes também foram encontrados nos restos dos alvéolos e no tecido intersticial do pulmão, na periferia das grandes áreas de caseificação.

Caso 27 — O caso n.º 2 de MELENEY, 1941, é o de um homem de 50 anos, que foi internado com o diagnóstico de cálculo urinário e infecção renal ascendente. Posteriormente foi diagnosticado tuberculose pulmonar pelo exame clínico, pela radiografia e pelo exame de escarro. O exame de sangue mostrou 4.000.000 de hemátias por m<sup>3</sup> e 13.800 leucócitos, com 65% de neutrófilos. A autópsia mostrou peritonite fibrinosa, infecção renal ascendente, pequena úlcera gástrica e ulcerações rasas irregulares no ceco e no colo. No ápice de ambos os pulmões havia pequenas cavidades de 0,5 a 2 cm de diâmetro, rodeadas por uma membrana espessa fibrosa, contendo líquido purulento amarelado. Os cortes microscópicos dos pulmões mostraram as paredes das cavidades formadas por tecido de granulação e caseificadas. Os macrófagos aí situados estavam cheios de parasitos. A superfície pleural adjacente aos abscessos, mostrou tecido de granulação semelhante e áreas de necrose com poucos macrófagos contendo parasitos com morfologia de Histoplasma. Uma célula gigante foi encontrada no tecido de granulação. Esfregaços e cortes corados pelo Ziehl-Neelsen, não revelaram bacilos ácido-resistentes, nem havia nenhuma evidência de formação de tubérculos nos pulmões ou em outros órgãos do corpo. Não foi encontrado o Histoplasma nas outras lesões.

Caso 28 — Homem de 59 anos, que sofria há dois anos de diabete e de um processo supurativo na perna. Depois de internado, apresentou tosse, suores noturnos, arrepios e dor de cabeça. A contagem do sangue foi a seguinte: Hemátias, 4.250.000; leucócitos, 2.500. Um mês depois de internado, foi feita uma laparotomia exploradora e encontrados a



cabeça do pâncreas e os gânglios linfáticos duros e nodulares. Cortes feitos de um destes gânglios retirados, mostraram áreas de necrose e muitos parasitos. Na autópsia foram encontradas nos pulmões muitas lesões focais pequenas, sugerindo tubérculos. O baço pesava 500 g e tinha muitos nódulos cinzentos, isolados, de 2 mm de diâmetro. O fígado, algum tanto nodular, pesava 3.000 g. Parasitos foram encontrados juntos às áreas de fibrose do pulmão e às de caseificação do baço e do fígado. O material obtido por hemocultura foi inoculado em macaco rhesus, subcutaneamente, e daí inoculado. (WRIGHT & HACHTEL, 1941).

Caso 29 — Criança do sexo feminino, de 3 meses de idade, que apresentava febre, vômitos, erupção da face, emagrecimento, esplenomegalia e hepatomegalia. Contagem do sangue: Hemátias, 2.700.000 por mm<sup>3</sup> e leucócitos, 7.300. A criança morreu no oitavo dia depois da internação. Hemocultura feita um dia antes da morte, foi positiva para *Histoplasma capsulatum*. Parasitos foram encontrados dentro das células de Kupffer do fígado, nos leucócitos endoteliais do pulmão, do baço e dos gânglios linfáticos e também no tecido intersticial dos rins e do pâncreas. (RHODES, CONANT, DURHAM & GLESNE, 1941).

Caso 30 — ANDERSON, MICHELSON e DUNN observaram em 1941, o caso de uma criança do sexo feminino, de 8 meses de idade, que sofria há 4 meses de uma espécie de resfriado. Aos seis meses de idade, apareceu diarreia que durou 3 semanas. O exame clínico mostrou febre, manchas purpúricas generalizadas, sinais de infecção no ouvido médio, aumento de volume do baço, do fígado e dos gânglios linfáticos cervicais. Uma radiografia do torax, revelou tuberculose do hilo dos pulmões e bronquite com broncopneumonia em início, no pulmão direito. A paracentese do tímpano do ouvido direito deixou escapar um material purulento espesso, porém sem evidente efeito sobre a condição da doente. Exames de laboratório mostraram, num período de 2 semanas, uma variação do número de glóbulos do sangue por mm<sup>3</sup>. Hemátias, de 1.880.000 a 3.880.000, leucócitos de 1.850 a 2.500. Os linfócitos constituíam 62 a 80% dos glóbulos brancos.

O tratamento dado não surtiu efeito e a morte ocorreu 2 semana após a entrada no hospital.

Autópsia: Os gânglios linfáticos de todo o organismo mostraram aumento moderado de volume, eram mais firmes que o normal e a superfície do corte de cor branca acinzentada. O fígado pesou 450 g e o baço 94 g. Pequenas áreas de ulceração estavam presentes no intestino grosso.

Microscopicamente, foram encontrados numerosos parasitos dentro das células fagocitárias dos gânglios linfáticos, timo, pulmão, baço, fígado e medula óssea. Os vasos mostraram a luz quase completamente fechada por proliferação das células endoteliais parasitadas. As áreas ulceradas do grosso intestino também continham parasitos. Nada referem os autores sobre o sistema nervoso.

Caso 31 — Criança do sexo masculino, de 15 meses de idade, de cor preta, em que os primeiros sintomas foram perda de peso e febre alta. A doença data de 3 meses. Ao exame clínico, o abdômen estava distendido e os gânglios linfáticos cervicais, axilares e inguinais eram palpáveis. Esplenomegalia e hepatomegalia presentes. A contagem do sangue mostrou os glóbulos vermelhos em número de 2.460.000 por mm<sup>3</sup>, hemoglobina cerca de 45%, e os glóbulos brancos 4.100 por mm<sup>3</sup>. Os sinais clínicos observados antes da morte fizeram suspeitar de disseminação brônquica da tuberculose infantil.



Autópsia: Hiperplasia das placas de Peyer com ulceração da mucosa. Cortes nas áreas granulomatosas dos pulmões, mostraram necrose de caseificação e muitas células mononucleares cheias de parasitos. Quadros microscópicos semelhantes foram encontrados no baço, no fígado, nos gânglios linfáticos e na medula óssea. Nada refere o autor sobre o sistema nervoso, nem sobre o intestino. (SCOTT, 1941).

Caso 32 — VAN PERNIS, BENSON & HOLINGER relataram o caso de homem de 63 anos de idade que apresentava dor de garganta, rouquidão e perda de peso há cerca de um ano, e se queixava de dificuldade de deglutir, de suores noturnos e de tosse crônica. Os bordos das gengivas estavam ulcerados e sangravam abundantemente. O exame das cordas vocais mostrou um tumor polipoide, pequeno, no bordo médio da esquerda, e a mucosa da laringe apresentava massas moles estendendo-se pela comissura posterior e cobertas com secreção cinzenta purulenta. Hépato e esplenomegalia presentes. O exame de sangue revelou: hemácias, 4.680.000 e leucócitos, variando entre 5.600 a 7.900. O exame do material colhido pela biópsia das lesões ulcerativas da laringe revelou a presença do *Histoplasma capsulatum* e material semeado em meios apropriados deu crescimento a colônias típicas deste cogumelo. Apesar da medicação instituída (neoarsphenamine, sulfanilamida, iodeto de potássio, medula óssea amarela, gargarejos de permanganato de potássio e intravenosamente antimônio e tartarato de potássio) sem melhoria para o estado geral, o doente morreu, aproximadamente 5 meses depois de feito o diagnóstico de histoplasmose. Não foi feita a autópsia.

Caso 33 — Homem de 45 anos, residindo em Michigan há 16 anos, que se queixava de rouquidão, dor de garganta e dor ao deglutir, há 8 meses e também de fraqueza e perda de peso. Há três meses apareceu uma ulceração no lábio superior e tosse com expectoração. Uma semana antes da entrada no hospital, notou ulceração no penis e outra próxima do anus. O exame clínico revelou febre e numerosas ulcerações superficiais na mucosa da boca, especialmente na língua e no palato. Estas ulcerações se estendem à faringe e à laringe, com tecido de granulação. Não havia aumento de volume dos gânglios linfáticos, nem do fígado, e o baço era pouco palpável. O estudo do sangue evidenciou a presença de anemia normocrômica microcítica.

Leucócitos em número de 4.000 por mm<sup>3</sup>, baixando em diversas ocasiões a 1.650. Exame histológico do matéria retirado das lesões do lábio e da região perianal, demonstrou tratar-se de um granuloma crônico, contendo inúmeros parasitos. Punção da medula óssea esternal e esfregaços do sangue do doente não evidenciaram a presença do parasito. Material fresco foi inoculado em camondongo e em cãesinhos jovens, provocando lesões disseminadas semelhantes às da tuberculose.

A despeito do tratamento instituído, o doente morreu 8 meses depois do início da doença.

Autópsia feita 24 horas depois da morte, revelou além das lesões cutâneas e o aneurisma da aorta ascendente, lesões na laringe, no baço e nas suprarrenais. A laringe apresentava úlceras granulomatosas profundas. O baço estava aumentado de volume e pesava 590 g. Ambas as suprarrenais, aumentadas de volume, apresentaram áreas de caseificação, invadindo quase todo o tecido glandular. Não foram encontradas ulcerações intestinais.

A despeito da presença de inúmeros parasitos no material retirado por biópsia e culturas positivas, tanto nos meios artificiais, como em camondongos e cães inoculados, nenhum



parasito, de espécie alguma, pode ser visto nos cortes feitos de material de autópsia ou nos esfregaços diretos. A cultura do material colhido post-mortem em meios apropriados, não mostrou crescimento de cogumelo. (PALMER, AMOLSCH & SHAFFER, 1942).

Caso 34 — REID, SCHERER, IRVING e HERBIT descreveram em 1942 o caso de um homem de cor preta, de 38 anos de idade que se queixava de fraqueza progressiva, tosse com expectoração, suores noturnos, calafrios, anorexia, rouquidão, perda de peso e diarreia. O exame clínico revelou hiperemia das cordas vocais, febre e aumento de volume dos gânglios linfáticos axilares, cervicais e popliteus.

Exame de sangue: Hemátias, 2.540.000; hemoglobina, 54%; leucócitos, 3.200, sendo 68% de neutrófilos, 28% de linfócitos e 4% de monócitos. Um estudo muito cuidadoso de um esfregaço de sangue revelou um monócito cheio de corpúsculos que mais tarde foram reconhecidos como *Histoplasma capsulatum*. A punção esternal revelou monócitos cheios de parasitos. Em um gânglio axilar retirado, observou-se linfadenite crônica com proliferação do retículo e as células reticulares estavam cheias de parasitos. A hemocultura foi também positiva. Esfregaços feitos do sangue periférico mostraram os parasitos dentro dos monócitos e dos neutrófilos em número cada vez maior. O doente se tornou cada vez mais fraco e morreu depois de um mês de hospitalização. A autópsia revelou nos pulmões uma área formada por nódulos conglomerados, medindo estes cerca de 3 mm de diâmetro, parcialmente caseificados no seu interior. O baço pesou 500 g e o fígado 2.400 g. Os rins pesaram, cada um, 200 g e a superfície de descorticação era finamente granulosa. Os intestinos mostraram nódulos, medindo 2 a 5 mm de diâmetro, proeminentes, apresentando área central de necrose de caseificação. Ulcerações foram encontradas no ceco e no colo ascendente. O exame microscópico revelou parasitos nos pulmões, baço, rim, intestinos, fígado, pâncreas, gânglios linfáticos e medula óssea.

Caso 35 — DERRY e CARD em 1942, descreveram o caso de um soldado inglês, de 30 anos que se queixava de tosse, de dor de garganta há três meses. Apresentou posteriormente febre, abcesso de um gânglio linfático submaxilar e mais tarde aumento de volume do baço e do fígado. A contagem do sangue mostrou: Hemátias, 4.360.000 por mm<sup>3</sup> e leucócitos, 6.600. Material retirado de uma antiga incisão, não cicatrizada, de um gânglio linfático, mostrou parasitos reconhecidos como levedos.

Apesar da medicação instituída para a micose, o doente tornou-se muito edemaciado e morreu 8 meses após o aparecimento dos sintomas. Autópsia: Aumento de volume generalizado dos gânglios linfáticos, mostrando ao corte, áreas de caseificação, bem como grande massa caseificada situada sobre a suprarrenal esquerda. O intestino delgado e o baço apresentaram estas massas caseosas, que ao corte deixavam sair material purulento. Ao exame microscópico, parasitos foram encontrados nas amígdalas, nos gânglios linfáticos cervicais e nas áreas de caseificação no intestino delgado.

Caso 36 — Homem de 70 anos de idade, fazendeiro, queixando-se de diarreia persistente, perda de peso (15 K) e fraqueza progressiva que apareceram há 5 meses. O exame clínico mostrou aumento de volume do fígado. Hematimetria: 3.850.000, leucocimetria: 11.200. O doente, muito enfraquecido, morreu 3 dias após a entrada no hospital. O diagnóstico clínico foi o de colite ulcerosa de causa não determinada. A autópsia mostrou peritonite seropurulenta, hepatomegalia e úlceras na porção terminal do íleo, ceco e colo. Havia aproximadamente 30 úlceras, variando de 0,5 a 1,5 cm de diâmetro, situadas transversalmente, com bordos imprecisos. Uma úlcera no íleo estava perfurada. As suprarre-



nais apresentavam diversas pequenas áreas de necrose. Ao microscópico foram encontrados numerosos parasitos nas ulcerações do intestino na vizinhança do tecido de granulação, e nas áreas de caseificação das suprarrenais e dos gânglios linfáticos mesentéricos. Raros parasitos foram encontrados nas lesões tuberculoides do baço, fígado e nos glomérulos do rim. (HENDERSON, PINKERTON & MOORE, 1942).

Caso 37 — DEAN JUNIOR publicou em 1942 o caso de um homem de 41 anos de idade que ficou rouco em maio de 1941. A rouquidão aumentou e no fim de 4 meses apareceram tosse severa, estrídulos, dispnéia de esforço e mais tarde disfagia, dôr de ouvido, fraqueza geral, febre e perda de peso (9 K). Examinado no hospital 7 meses e meio depois do início da doença, foram observados nódulos esbranquiçados na laringe e na epiglote, invadindo as cordas vocais. Exame microscópico do material retirado da epiglote mostrou células gigantes multinucleadas, contendo muitos parasitos. Após a traqueotomia, surgiram lesões proliferativas na pele próxima da incisão, uma ulceração no joelho, tecido de granulação na traquéia e nos grossos brônquios. Cortes microscópicos destes tecidos, mostraram *Histoplasma*. Não ha referência quanto à sobrevida do doente.

Caso 38 — SIMSON e BARNETSON em 1942 apresentaram o caso de um mineiro nascido a África do Sul, de 55 anos de idade, que apresentava um nódulo pequeno, indolor, no dorso da língua e que mais tarde se ulcerou, deixando sair pequena quantidade de líquido seroso. Este nódulo foi seguido de muitos outros semelhantes espalhados pela boca e lábios. O doente piorou cada vez mais e apresentou perda de peso (10 K), tosse e anorexia. O exame clínico mostrou esplenomegalia e aumento de volume dos gânglios linfáticos cervicais. Sobre a língua, gengivas e lábios foram encontradas 6 lesões superficiais, uma ou duas nodulares e outras ulceradas de  $\frac{1}{4}$  de polegada de diâmetro, cobertas de material purulento. O exame de sangue mostrou 4.980.000 de hemátias e 2.700 leucócitos por mm<sup>3</sup>; hemoglobina 96%. O exame microscópico do material raspado das úlceras da boca, mostrou a presença de *Histoplasmas* intra e extracelulares. O paciente foi tratado com preparados antisifilíticos, M & B 693 e loções locais, sem melhoria para o estado geral, tendo tido alta do hospital. Pela informação que os autores tiveram, o paciente ainda vive e trabalha, não havendo piorado o seu estado geral.

Caso 39 — HILD em 1942, apresentou o caso de uma criança do sexo feminino, de 5 meses e meio de idade, que apresentava febre, esplenomegalia e aumento de volume dos gânglios linfáticos submaxilares e inguinais. A contagem do sangue mostrou 4.850.000 hemátias e 7.650 leucócitos por mm<sup>3</sup>. Foi feito o diagnóstico clínico de otite média catarral aguda, broncopneumonia e anemia. À princípio, as hemoculturas foram sempre negativas, bem assim os esfregaços de sangue. No 10.º dia de hospitalização a punção esternal revelou, pela coloração supravital, a presença de mononucleares contendo corpúsculos ovoides. Material de medula óssea esternal e sangue, semeados em agar-sangue e em agar-dextrose de Sabouraud, deram crescimento a colônias típicas do *Histoplasma capsulatum* no 12.º dia e no 16.º dia, respectivamente. Apesar do tratamento instituído (Neostam e Fuadina), a doentinha morreu no 31.º dia depois de internada. A autópsia revelou aumento de volume dos gânglios linfáticos brônquicos e abdominais, do timo e hipertrofia dos folículos linfáticos e das placas de Peyer e áreas granulomatosas ulceradas no intestino delgado. Medula óssea vertebral algum tanto pálida. Microscopicamente, foram encontrados parasitos próximos às áreas de caseificação dos pulmões, dos gânglios linfáticos, das suprarrenais, baço, fígado, timo e da medula óssea. Também foram encontrados parasitos nas ulcerações do íleo e na camada cortical dos rins.



Caso 40 — PERRÍN e BÁEZ publicaram em 1943 o caso de um homem de 68 anos de idade que apresentava polaquíúria, tenesmo, enfraquecimento, perda de energia, sonolência, anorexia, excitabilidade, febre e hepatomegalia. O doente apresentava na faringe, uma placa branca, não proeminente, brilhante, com 0,5 cm de diâmetro e dôr ao deglutir. Foi feita uma biópsia da lesão ulcerosa da faringe e o material examinado ao microscópio, mostrou a presença de Histoplasmas. A contagem do sangue revelou 4.000.000 de hemátias e 4.400 leucócitos por mm<sup>3</sup>. Monócitos, 9%; neutrófilos, 72,5%; eosinófilos, 0,5%; basófilos, 0%; linfócitos, 18%. O doente apresentava ainda bronquite crônica e cistite rebelde. O exame microscópico do escarro e do sedimento urinário, revelou a presença de numerosos histiócitos contendo parasitos. Não foi possível obter-se o crescimento do cogumelo pela sementeira do material. O doente morreu 30 dias após diagnosticada a histoplasmose e não foi possível se obter o material de autópsia.

Caso 41 — BRODERS, DOCHAT HERREL e VAUGHN publicaram em 1943 o caso de um homem de 47 anos de idade que se queixava de febre há 4 meses, prostração e perda de peso. Seis meses antes tinha tido um abscesso na amígdala de que foi operado. O exame clínico revelou endocardite, hépato e esplenomegalia. A contagem do sangue mostrou 4.180.000 hemátias e 6.900 leucócitos por mm<sup>3</sup>. Foi feita uma laparotomia exploradora e material retirado do fígado, quando cortado, evidenciou a presença de um granuloma, contendo parasitos. Foi instituído tratamento com antimônio e tartarato de potássio. O doente teve alta do hospital mas morreu 11 semanas depois da alta.

A autópsia mostrou uma endocardite ulcerosa da mitral e uma pequena lesão verrucosa da válvula aórtica e infarto do baço.

Histologicamente foi evidenciada miocardite reumática e as vegetações da endocardite continham milhares de parasitos. Um parasito foi encontrado no baço. É o primeiro caso da literatura em que foi evidenciada uma endocardite produzida pelo Histoplasma.

#### CASOS NÃO PUBLICADOS, CONHECIDOS ATRAVÉS REFERÊNCIA DE OUTROS AUTORES

Caso 1 — NEGRONI, 1940, refere o caso descrito por RIEHL em 1925 com hépato e esplenomegalia e lesões pulmonares das bases e exantema. A condição foi evidenciada como leucemia. Não foi diagnosticada como histoplasmose nem pelo seu autor nem por nenhum outro. NEGRONI é de opinião que a sintomatologia, a descrição das lesões e o aspecto e a localização do parasito não deixam dúvidas para catalogar o caso como sendo de histoplasmose e seria o único caso observado na Europa. O estudo microscópico de biópsia feita dos gânglios linfáticos superficiais evidenciou a presença de um granuloma com parasitos abundantes, dentro dos mononucleares.

Caso 2 — WELLER encontrou parasitos semelhantes ao Histoplasma, num corte de gânglio linfático de um indivíduo de 12 anos, de Ohio, que morrera de uma doença diagnosticada clinicamente como anemia aplástica. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 3 — FORRY e CULBERTSON obtiveram o Histoplasma capsulatum durante a vida, do sangue periférico e dos gânglios linfáticos, de um menino de 10 anos de idade, de cor branca, com linfadenopatia, generalizada, esplenomegalia e sinais de septicemia. A autópsia mostrou uma infecção generalizada e úlceras no íleo e no colo. (Citado por MELENEY, 1940).



Caso 4 — MARTIN e SILBER verificaram o caso de uma mulher branca, de 43 anos de idade, autopsiada no Hospital de Los Angeles, em que foi encontrado o histoplasma nas suprarrenais, aumentadas de volume e necrosadas. Parasitos foram também encontrados, após prolongada pesquisa, no fígado e nos pulmões, não obstante êstes órgãos e o baço apresentarem lesões miliares, sugerindo histoplasnose ou tuberculose. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 5 — CURRIE estudou o caso de um homem de cor branca, de 62 anos de idade. Parasitos foram encontrados sob a forma de blastosporos, somente nas suprarrenais. (Citado por HUMPHREY).

Caso 6 — BLACHE e MOORE estudaram o caso de um negro de 33 anos de idade, que tinha abscessos na face e no corpo, febre e perda de peso. Na autópsia, o histoplasma foi encontrado nas lesões dos pulmões e da próstata. (Citado por MELENEY, 1940).

Caso 7 — MANTELL, TROY e KENDALL apresentaram o caso de um homem de 42 anos de idade, que sofria há 2 meses de uma condição febril generalizada. Foi feito diagnóstico clínico e de laboratório de kala-azar. No material retirado por biópsia e de um gânglio linfático cervical, encontraram-se organismos interpretados como leishmânia. Posteriormente, o Dr G. W. McCoy, vendo os mesmos cortes, diagnosticou histoplasnose, pelo seu aspecto típico. O doente foi tratado com Neostam, preparado contendo antimônio pentavalente, e ficou curado clinicamente. Examinado 6 meses depois, não revelou lesões patológicas, exceto ligeiro aumento de volume do fígado e do baço, ligeira anemia e lesões eritematosas transitórias nas quais não puderam ser encontrados parasitos. (Citado por MELENEY, 1940).



## CASOS CONHECIDOS DE HISTOPLASMOSE E SUAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS

ANO	AUTOR	NACIONALIDADE	IDADE	SEXO	SINAIS CLÍNICOS	SEDE DAS LESÕES
1 — 1936.....	DARLING.....	martiniquense.....	27	M	Febre, vômitos, delírio moderado, leucopenia, esplenomegalia.	Ceco e íleo. Leptomeninges. Gânglios linfáticos, pulmões, baço e fígado.
2 — 1938.....	DARLING.....	martiniquense.....	29	M	Febre, vômitos, cefaléia, diarréia e esplenomegalia.	Medula óssea, fígado, baço e gânglios linfáticos.
3 — 1939.....	DARLING.....	chinês.....	55	M	Febre, calafrios e emagrecimento.	Colo e jejunoíleo. Fígado, baço e pulmões.
4 — 1936.....	STRONG.....	filipino.....	35	F	Abcesso subclavicular.	Pele.
5 — 1926.....	WATSON, RILEY.....	americano (Min.).....	52	F	Febre, tosse e dispnéia. Hematemese e esplenomegalia.	Gânglios, linfáticos, fígado, baço e pulmões.
6 — 1926.....	PHELPS, MALLORY.....	hondurense.....	24	M	Edema acentuado, vômitos, hépato e esplenomegalia.	Pulmões.
7 — 1926.....	WADE.....	filipino.....	40	M	Lepre e tuberculose.	Pele e vísceras.
8 — 1931.....	CRUMRINE, KESSEL.....	americano (Cal.).....	42	M	Dores epigástricas, fraqueza, tosse, diarréia, emagrecimento, anemia e leucopenia.	Ileo, ceco e anus. Gânglios linfáticos, baço, fígado e pulmões.
9 — 1932.....	MÜLLER.....	javarês.....	7	M	Febre, tosse, emagrecimento. Linfadenopatia generalizada.	Intestinos e gânglios linfáticos mesentéricos.
10 — 1934.....	DODD, TOMPKINS.....	americano (Ten.).....	6	M	Tosse, febre e vômitos. Icterícia, esplenomegalia, anemia e otite média.	Fígado.
11 — 1934.....	HANSMANN, SCHENKEN.....	americano (Iowa).....	43	M	Erupção e ulcerações da pele, língua, mucosa bucal e palatina. Adenopatia. Febre, fraqueza e hepatomegalia.	Pulmões, suprarrenais, pele e gânglios linfáticos.
12 — 1939.....	AGRESS, GRAY.....	americano (Mis.).....	7 meses	M	Febre, emagrecimento, rinite mucopurulenta. Espleno e hepatomegalia.	Pulmões, gânglios linfáticos, baço, intestino, miocárdio e septo nasal.
13 — 1939.....	AMOLSCH, WAX.....	americano (Mich.).....	8 meses	F	Otite média, torticolise e esplenomegalia.	Baço e sangue periférico.
14 — 1939.....	SHAFFER, SHAUL & MITCHELL.....	americano (Virg.).....	12 meses	F	Febre, vômitos, sonolência, emagrecimento, diarréia, adenopatia cervical, espleno e hepatomegalia.	Gânglios linfáticos, baço, fígado, pâncreas, suprarrenais, pele e medula óssea.
15 — 1940.....	NEGRONI.....	argentino.....	—	M	Ulcerarações cutâneas e adenopatia regional. Lesões laringéias e pulmonares tuberculoides.	Intestinos, gânglios mesentéricos, fígado, baço, rins, suprarrenais, pele e medula óssea.
16 — 1940.....	CLEMENS, BARNES.....	americano (Ken.).....	33	F	Úlcera na face.	Gânglios linfáticos.
17 — 1940.....	GUNTER LAFFERTY.....	americano (Ala.).....	54	F	Infecção generalizada.	
18 — 1940.....	HUMPHREY (1).....	americano (Mich.).....	17	M	Emagrecimento, adinamia. Ulceração na boca. Adenopatia cervical e axilar. Leucopenia e anemia.	Pulmões, pleura, fígado, baço, miocárdio, rins, gânglios linfático, pâncreas.



ANO	AUTOR	NACIONALIDADE	IDADE	SEXO	SINAIS CLÍNICOS	SEDE DAS LESÕES
19 — 1940.....	HUMPHREY (2).....	americano (Mich.)...	46	M	Febre, calafrios, emagrecimento, anorexia, adinamia e dores abdominais, Espleno e hepatomegalia.	Fígado, baço rins, gânglios linfáticos e pulmão esquerdo.
20 — 1940.....	WILLIAMS CROMARTIE	americano (Ten.)...	56	M	Dôres de garganta, adenopatia generalizada, úlceras na faringe, febre e delírio.	Gânglios linfáticos, fígado, e faringe.
21 — 1940.....	REID, SCHERER, IRVING.	americano (Vir.)...	38	M	Tosse, suôres noturnos, emagrecimento e febre,	Medula óssea e gânglios linfáticos.
22 — 1940.....	BROWN, HAVENS, MAGATH.	—	—	—	Dôr de garganta, diarréia. Ulcerações na úvula e na epiglote.	Úvula, epiglote, laringe e intestinos.
23 — 1941.....	PARSONS (1).....	americano (Mich.)...	67	M	Úlceras da pele, amígdalas faringe e nariz. Broncopneumonia.	Pulmões, medula óssea, rim, baço, tireoide, gânglios linfáticos e suprarrenais.
24 — 1941.....	PARSONS (2).....	americano (Mich.)...	25	F	Úlceras da pele, amígdalas, faringe. Broncopneumonia.	Pulmões, medula óssea, rim, baço, gânglios linfáticos, tireoide e suprarrenais.
25 — 1941.....	VILLELA, PARÁ.....	brasileiro.....	3	F	Febre, fraqueza, emagrecimento, diarréia, icterícia e manchas da pele.	Fígado.
26 — 1941.....	MELONEY (1).....	americano.....	69	M	Cistite, pielonefrite e insuficiência cardíaca. Pneumonia. Anemia.	Pulmões, pleura e gânglios linfáticos.
27 — 1941.....	MELONEY (2).....	americano (Ten.).....	50	M	Calculose renal e infecção renal ascendente. Tuberculose pulmonar.	Pulmões e pleura.
28 — 1941.....	WRIGHT, HACHTEL...	americano (Mary)...	59	M	Diabete e supuração na perna. Tosse, suôres noturnos e dôr de cabeça.	Pulmão, baço e fígado.
29 — 1941.....	RHODES, CONANT, GLESNE.	americano (Cin.).....	3 meses	F	Febre, vômitos, emagrecimento, erupção da face, anemia, espleno e hepatomegalia.	Fígado, pulmão, baço, gânglios linfáticos, rins e pâncreas.
30 — 1941.....	ANDERSON, MICHELSON, DUNN.	americano (Ten.)	8 meses	F	Febre, infecção do ouvido médio, diarréia, adenopatia cervical, espleno e hepatomegalia.	Gânglios linfáticos, timo, pulmão, baço, fígado, medula óssea e intestinos.
31 — 1941.....	SCOTT.....	americano (Ken.)...	15 meses	M	Febre, emagrecimento, adenopatia, hépato e esplenomegalia e anemia	Pulmões, baço, fígado e gânglios linfáticos e medula óssea.
32 — 1941.....	VAN PERNIS BENSON & HOLINGER.	americano. (Chic.)...	63	M	Tosse, suôres noturnos, dôr de garganta, Hépatoesplenomegalia.	Mucosa da boca e da laringe.
33 — 1942.....	PALMER, AMOLSCH, SHAFFER.	americano (Mich.)	45	M	Rouquidão, dôr de garganta, fraqueza, perda de peso e úlceras no lábio e no penis.	Mucosa do anus, da boca, da faringe e da laringe.
34 — 1942.....	REID, SCHERER, HERBUT & IRVING.	americano (Rich.)	38	M	Fraqueza, tosse, emagrecimento, rouquidão, suôres noturnos, calafrios, febre, anorexia e diarréia	Pulmões, baço, rins, intestinos, fígado, pâncreas, gânglios linfáticos e medula óssea.



ANO	AUTOR	NACIONALIDADE	IDADE	SEXO	SINAIS CLÍNICOS	SEDE DAS LESÕES
35 — 1942.....	DERRY, CARD, WILSON, DUNCAN.	ínglês.	30	M	Tosse, dôr de garganta, adenopatia generalizada, hépato e esplenomegalia.	Amígdalas, gânglios linfáticos e intestino delgado.
36 — 1942.....	HENDERSON, PINKERTON & MOORE.	americano (S. Lou.)	70	M	Djarréia, emagrecimento e fraqueza. Hepatomegalia. Anemia.	Intestinos, suprarrenais, gânglios linfáticos mesentéricos, baço, fígado e rim.
37 — 1942.....	DEAN, JR.	americano (Was.)	41	M	Rouquidão, tosse, febre, dôr no ouvido, fraqueza e emagrecimento.	Laringe, traquéia, grossos brônquios e pele.
38 — 1942.....	SIMSON, BARNETSON.	sul-Africano.	35	M	Nódulos ulcerados na língua e nos lábios. Emagrecimento, tosse, anorexia. Aumento de volume do baço, do fígado e dos gânglios linfáticos cervicais.	Língua e lábios.
39 — 1942.....	HILD.	americano (Texas).	5,5 meses	F	Febre e aumento de volume do baço, do fígado e dos gânglios linfáticos submaxilares e inguinais.	Medula óssea esternal, pulmões, gânglios linfáticos, suprarrenais, baço, fígado, timo íleo e rins.
40 — 1943.....	FERRIN, BÁEZ.	mexicano.	68	M	Polaquiúria, tenesmo, fraqueza, sonolência, febre e hepatomegalia.	Faringe.
41 — 1943.....	BRODEDS, DOCHAT, HERREL, VAUCHN	americano (N. Y.)	47	M	Febre, prostração, emagrecimento. Endocardite, hépato e esplenomegalia.	Endocárdio, fígado e baço.

## CASOS NÃO PUBLICADOS

ANO	AUTOR	NACIONALIDADE	IDADE	SEXO	SINAIS CLÍNICOS	SEDE DAS LESÕES
1 — 1925.....	RIEHL.	austriaco.	—	M	Hépato e esplenomegalia. Lesões pulmonares e exantema.	Gênglios linfáticos superficiais.
2 — 1940.....	WELLER.	americano (Ohio).	12	M	Anemia aplástica.	Gânglio linfático.
3 — 1940.....	FORRY, CUBERTSON.	americano (Ind.).	10	M	Linfadenopatia generalizada. Esplenomegalia e septisemia.	Sangue periférico e gânglios linfáticos. Úlceras no íleo e no colo.
4 — 1940.....	MARTIN, SILBER.	americano (Cal.).	43	F	—	Suprarrenais, fígado e pulmões.
5 — —	CURRIE.	americano. (Ind.).	62	M	—	Suprarrenais.
6 — 1940.....	BLACHE, MOORE.	americano (Miss.).	33	M	Abcessos na face e no corpo. Febre e emagrecimento.	Pulmões e próstata.
7 — 1940.....	MANTELL, TROY & KENDALL.	americano (Flo.).	42	M	Febre, esplenomegalia e hepatomegalia.	Gânglio linfático cervical.



## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sintomatologia da histoplasmose apresenta grande variação em suas manifestações. O quadro clínico pôde ser o de uma moléstia sistematizada febril, semelhante ao kala-azar, com hépato e esplenomegalia, temperatura de tipo séptico, leucopenia e anemia. Em outros casos, o aumento de volume dos gânglios linfáticos pôde predominar, simulando a doença de Hodgkin, a leucemia, o linfosarcoma ou a anemia aplástica. Num terceiro grupo, os sintomas pulmonares predominam e a infecção é muitas vezes complicada, às vezes superposta à tuberculose pulmonar ou generalizada.

Num quarto grupo, as lesões são predominantes no aparelho digestivo e glândulas anexas. Noutras vezes, a doença se inicia por uma pequena lesão cutânea que quase sempre se generaliza. Em dois casos, havia lesões mucocutâneas sem disseminação pelo sistema retículo-endotelial.

As ulcerações na cavidade naso-bucal são encontradas secundariamente à lesão da pele.

Os sintomas gerais freqüentemente encontrados em todos os casos são: mal estar febril, perda de peso, esplenomegalia, hepatomegalia, aumento de volume dos gânglios linfáticos, fraqueza geral, tosse, conforme se pôde verificar no quadro abaixo:

## SINAIS CLÍNICOS OBSERVADOS NOS CASOS DE HISTOPLASMOSE (1)

Febre .....	24 vezes	Otite média .....	4 "
Esplenomegalia .....	21 "	Leucopenia .....	3 vezes
Emagrecimento .....	18 "	Cefaléia .....	3 "
Hepatomegalia .....	18 "	Abcessos .....	3 "
Tosse .....	12 "	Broncopneumonia .....	3 "
Adinamia .....	12 "	Cistite e pielonefrite .....	3 "
Hipertrofia gangliar .....	11 "	Rouquidão .....	3 "
Ulcerações (da pele e das mucosas)	10 "	Exantema .....	2 "
Diarréia .....	8 "	Icterícia .....	2 "
Anemia .....	8 "	Delírio .....	2 "
Vômitos .....	7 "	Dores epigástricas .....	2 "
Angina .....	4 "	Dispnéia .....	1 vez
Suôres noturnos .....	4 "	Hematemese .....	1 "
Anorexia .....	4 "	Rinite .....	1 "
Calafrios .....	4 "	Torticolis .....	1 "
		Discromias .....	1 "

(1) Por ordem de freqüência.



## LESÕES PRODUZIDAS NO HOMEM E NOS ANIMAIS

Para WATSON, que fez excelente estudo sobre a patogenia da histoplasmose, os parasitos produzem uma infecção sistematizada no homem, sendo a porta de entrada provavelmente, a pele ou o trato respiratório. As lesões produzidas ocorrem naqueles órgãos onde o retículo-endotélio ou tecido acessório (histiócitos alveolares) se apresenta em grande quantidade. Acrescenta ainda este autor que no estado inicial da moléstia, a necrose é a lesão predominante, logo após seguida por fagocitose, e mais tarde por hialinização e certo grau de fibrose, com produção disseminada de lesões focais.

Segundo MELENEY, as lesões macroscópicas variam com as manifestações clínicas.

HUMPHREY acha que as alterações patológicas macro e microscópicas observadas na histoplasmose, são de certo modo discordantes, mas cujos achados macroscópicos de maior importância são: o aumento de volume do baço de modo quase invariável e a existência de nódulos pequenos, variando do tamanho da cabeça de alfinete ao de ervilha, observados nos pulmões, fígado e baço, nesta ordem de freqüência. Nos estados mais avançados da doença, contudo, os nódulos estão muito disseminados e aparecem nos intestinos, nas superfícies pleural e peritonal e até no coração. Podem ser uniformes ou podem variar em tamanho, brancos ou cinzentos pérola, e ao corte podem parecer seminecroticos, firmes ou hialinizados. Acha ainda este autor, que as lesões grosseiras variam somente em relação à duração ou ao grau de disseminação da doença, e que o estudo microscópico demonstra que não parece haver relação com a resistência do doente, ou com fatores semelhantes.

Ainda HUMPHREY divide as lesões em três estados definidos ou tipos :

1.º — Áreas em que as células fagocitárias isoladas estão cheias de parasitos ou em que agrupamentos dessas células formam pequenas massas. Seria a fase precoce da invasão numa área determinada.

2.º — Lesão de tipo algum tanto diferente, produzida pela obstrução longa, contínua e progressiva do vaso que conduz o fagócito originariamente comprometido, à área em questão, resultando finalmente a necrose. Esta lesão é mais conspícua no centro da massa, e os fagócitos que emigraram para a periferia do tecido circunvizinho formam um anel mais ou menos intacto em torno do centro de caseificação.

3.º — A terceira fase é o resultado da necrose. O tecido fibroso e as massas hialinas substituem a lesão e raros fagócitos ficam ainda carregados de parasitos em degeneração. Algumas células plasmáticas, linfócitos e mesmo



## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sintomatologia da histoplasmose apresenta grande variação em suas manifestações. O quadro clínico pôde ser o de uma moléstia sistematizada febril, semelhante ao kala-azar, com hêpato e esplenomegalia, temperatura de tipo séptico, leucopenia e anemia. Em outros casos, o aumento de volume dos gânglios linfáticos pôde predominar, simulando a doença de Hodgkin, a leucemia, o linfosarcoma ou a anemia aplástica. Num terceiro grupo, os sintomas pulmonares predominam e a infecção é muitas vezes complicada, às vezes superposta à tuberculose pulmonar ou generalizada.

Num quarto grupo, as lesões são predominantes no aparelho digestivo e glândulas anexas. Noutras vezes, a doença se inicia por uma pequena lesão cutânea que quase sempre se generaliza. Em dois casos, havia lesões mucocutâneas sem disseminação pelo sistema retículo-endotelial.

As ulcerações na cavidade naso-bucal são encontradas secundariamente à lesão da pele.

Os sintomas gerais freqüentemente encontrados em todos os casos são: mal estar febril, perda de peso, esplenomegalia, hepatomegalia, aumento de volume dos gânglios linfáticos, fraqueza geral, tosse, conforme se pôde verificar no quadro abaixo:

## SINAIS CLÍNICOS OBSERVADOS NOS CASOS DE HISTOPLASMOSE (1)

Febre .....	24 vezes	Otite média .....	4 "
Esplenomegalia .....	21 "	Leucopenia .....	3 vezes
Emagrecimento .....	18 "	Cefaléia .....	3 "
Hepatomegalia .....	18 "	Abcessos .....	3 "
Tosse .....	12 "	Broncopneumonia .....	3 "
Adinamia .....	12 "	Cistite e pielonefrite .....	3 "
Hipertrofia gangliar .....	11 "	Rouquidão .....	3 "
Ulcerações (da pele e das mucosas)	10 "	Exantema .....	2 "
Diarréia .....	8 "	Icterícia .....	2 "
Anemia .....	8 "	Delírio .....	2 "
Vômitos .....	7 "	Dores epigástricas .....	2 "
Angina .....	4 "	Dispnéia .....	1 vez
Suôres noturnos .....	4 "	Hematemese .....	1 "
Anorexia .....	4 "	Rinite .....	1 "
Calafrios .....	4 "	Torticolis .....	1 "
		Discromias .....	1 "

(1) Por ordem de freqüência.



As infecções experimentais nos animais de laboratório são fáceis de se obter, sendo que os animais mais sensíveis são: os cãesinhos jovens, o macaco resus, o cobáio, o rato comum e o camondongo. As vias mais usadas e as mais indicadas, foram a via peritonal, a venosa, a digestiva e a testicular.

As lesões encontradas nos animais inoculados são semelhantes às do homem: esplenomegalia, derrames nas cavidades, aumento de volume dos gânglios linfáticos mesentéricos e do fígado. Pequenos granulomas e lesões miliares nos pulmões, fígado e baço. Células mononucleares carregadas de parasitos, foram encontradas nos pulmões, fígado, baço, gânglios linfáticos e medula óssea.

#### LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES NOS DIFERENTES ORGÃOS, POR ORDEM DE FREQUÊNCIA

Gânglios linfáticos . . . . .	28 vezes	Leptomeninges . . . . .	2 vezes
Fígado . . . . .	22 "	Anus . . . . .	2 "
Baço . . . . .	21 "	Miocárdio . . . . .	2 "
Pulmões . . . . .	21 "	Sangue periférico . . . . .	2 "
Intestinos . . . . .	17 "	Tireoide . . . . .	2 "
Medula óssea . . . . .	10 "	Timo . . . . .	2 "
Rins . . . . .	9 "	Epiglote . . . . .	1 vez
Suprarrenais . . . . .	9 "	Úvula . . . . .	1 "
Pele . . . . .	5 "	Língua . . . . .	1 "
Laringe . . . . .	4 "	Amígdalas . . . . .	1 "
Pâncreas . . . . .	4 "	Septo nasal . . . . .	1 "
Pleura . . . . .	3 "	Endocárdio . . . . .	1 "
Mucosa da boca . . . . .	3 "	Traquéia e brônquios . . . . .	1 "
Faringe . . . . .	3 "	Próstata . . . . .	1 "

#### APRESENTAÇÃO DO CASO ORIGINAL

Na literatura nacional, pôde-se afirmar pelos conhecimentos atuais, que apenas o caso de VILLELA & PARÁ em 1941, deve se considerado como tal, pois o caso referido por FLORIANO & LACAZ não oferece as condições exigidas para a sua aceitação geral.

No serviço de Anatomia Patológica do Instituto Oswaldo Cruz tivemos a oportunidade de surpreender um novo caso de histoplasmose, na nossa opinião o segundo da literatura nacional, o qual passamos a apresentar:

##### OBSERVAÇÃO CLÍNICA (1)

A. S. S., de 23 anos de idade, parda, casada, brasileira, residente em Andaraí, à rua Araripe Júnior, 41, admitida no Hospital S. Francisco de Assis,

(1) Muito agradecemos ao Dr. Genard Nobrega a gentileza da observação clínica.



células gigantes. Algumas vezes células multinucleadas como as de REED, ou de STERNBERG, são encontradas.

REED considera a lesão típica produzida pelo *Histoplasma capsulatum* nos diversos órgãos, um granuloma nodular característico comparavel ao tubérculo ou a uma goma. Estes nódulos variam de tamanho, de 2 a 15 micra a alguns milímetros de diâmetro. A porção central é constituída por material não identificavel, parcialmente granular e eosinófilo. Esta área central de necrose deixa ver os limites da estrutura subjacente sombreados, capilares com sangue e fibras elásticas. Circundando estes nódulos, encontram-se grandes monócitos bem conservados, contendo elevado número de parasitos, células plasmáticas, linfócitos e alguns polimorfonucleares. Células gigantes e células epitelioides estão ausentes.

HENDERSON e seus colaboradores, dão grande importância às lesões gastrointestinais e acham provavel que quase todos os casos de infecção sistêmica, ocorrem através o trato gastrointestinal, com disseminação no fígado, baço e pulmões, como resultado das metástases feitas por meio dos vasos sanguíneos ou linfáticos.

DE MONBREUN relata o caso de histoplasmose espontânea em cão de três anos de idade, mostrando parasitos nas células mononucleares do coração, pulmões, fígado, baço, intestinos, gânglios linfáticos mesentéricos, peritônio, cérebro e medula óssea. Os intestinos não mostraram ulcerações da mucosa. As leptomeninges estavam moderadamente infiltradas por grandes células mononucleares, células plasmáticas e linfócitos. Ao corte, mostraram processo inflamatório, estendendo-se ao cerebelo, recobrando-o quase todo. Os parasitos estavam presentes em células mononucleares ocasionais.

DE MONBREUN conseguiu reproduzir a histoplasmose, inoculando suspensões salinas do cogumelo, no peritônio de dois cãesinhos; em outros oito, alimentando-os com leite contendo a forma miceliana e em levedo do *Histoplasma*, não observou lesões intestinais nem cerebrais em nenhum deles.

LEVINE, DUNLAP e GRAHAM (1938) encontraram um parasito no fígado, baço e pulmões do furão, semelhante morfologicamente ao *Histoplasma*.

SHORTT (1923) descreveu uma infecção espontânea do camondongo de laboratório com o que ele chamou de *Cryptococcus muris* semelhante ao *Histoplasma*.

SANGIORGI (1922) também descreveu no camondongo um organismo semelhante ao *Histoplasma*, e que apresentou sob o título de blastomicose.



e 35 minutos da manhã, antes da visita à enfermaria, a doente faleceu, depois de copiosa enterorragia.

A necrópsia foi realizada às 8 horas da manhã do dia seguinte.

A — 7.176 — O cadáver é o de uma mulher jovem, em regulares condições de nutrição, medindo 1,59 m de comprimento e pesando 46 quilos. Pupilas redondas, igualmente dilatadas, córneas límpidas, conjuntivas pálidas. Dentes em bom estado de conservação. Cabelos negros, encarapinhados, mostrando distribuição normal. Externamente não há icterícia, nem edema, nem anomalias. Rígidez cadavérica presente.

Ao corte, a camada gordurosa mede 3 cm de espessura na parede abdominal anterior; a camada muscular é conservada e os músculos têm cor vermelha escura. Peritônio parietal é pálido, liso e brilhante. Alças intestinais livres de aderências recíprocas. Cavidade peritoneal vazia de líquido. O fígado excede o apêndice xifoide em 10 cm de extensão e o rebordo costal, na linha mamilar, em 7 cm.

Torax: Espaço precordial mede 10 cm de altura por 8 cm de base. Cavidades pleurais e pericárdica contêm pequena quantidade de líquido amarelo claro, límpido. Pulmões livres de aderências.

Coração pesa 256 gramas; acha-se livre na cavidade pericárdica. A ponta é formada pelo ventrículo esquerdo e a gordura epicardial é conservada. O endocárdio parietal é pálido e brilhante; os aparelhos valvulares são delgados e flexíveis, não sendo percebidas lesões antigas ou recentes das valvas. Musculatura cardíaca de cor vermelha escura, pardacenta, de consistência pouco diminuída, não apresentando na sua espessura, aumento aparente do tecido fibroso. As paredes musculares não são aumentadas de espessura. Túnica interna da aorta é amarelada, lisa e brilhante.

Pulmões têm a pleura lisa e brilhante e a crepitação é ligeiramente diminuída. A superfície do corte é de cor vermelha escura, acinzentada, dando saída por expressão, a líquido espumoso sanguinolento. Não há nódulos nem zonas de consolidação do parênquima. O pulmão direito pesa 340 gramas e o esquerdo 280 gramas.

Baço mede 14 x 8 x 2 cm e pesa 212 g. A cápsula é delgada, lisa e transparente. O órgão deforma-se sobre a mesa. A superfície do corte é de cor vermelha clara, mostrando-se a polpa difluente; pôde-se reconhecer o tecido linfoide e dificilmente o conjuntivo.

Fígado mede 28 x 19 x 7 cm, pesando 1.550 g. A cápsula é lisa, delgada, brilhante e transparente. Ao corte, observa-se de modo esboçado o aspé-



internando-se no Pavilhão Carlos Chagas, Serviço do Professor Dr. Moreira da Fonseca, às 14 horas do dia 5 de novembro de 1941. Dois dias anteriores ao da entrada, em plena atividade doméstica, sentiu forte dôr de cabeça, arrepios de frio e a temperatura subiu rapidamente. Na ocasião do exame clínico, apresentava-se em estado de grande prostração, com temperatura de 40,2° C., pulso 96 e movimentos respiratórios 29 por minuto. Desde o dia em que adoeceu, não se alimentou mais, anorexia absoluta, estado nauseoso e por vezes até vômitos apresentava. Língua saburrosa, amarelada. Parede abdominal flácida com dôr difusa provocada pela palpação. Ponto cístico doloroso. Fígado ultrapassa ligeiramente o rebordo costal direito. Baço doloroso, aumentado pela percussão e afloramento à mão nos movimentos respiratórios. Esteriores bolhosos médios e grandes em tôda a área pulmonar, principalmente à direita. Tosse freqüente, com escassa expectoração amarelada. Pulso pequeno, depressivo e freqüente. Pressão arterial: máxima, 11,5 — mínima, 6. Bulhas cardíacas abafadas. Choque da ponta, difuso. Ictus cordis imperceptível pela palpação. Ausência de lesões orovalvulares. Além de cefaléia intensa, principalmente na região occipital, havia fotofobia acentuada. Reflexos cutâneos e tendinosos normais. Reflexos pupilares normais. Não apresentava rigidez da nuca, nem Kernig, nem Bundzinsk.

Dia 6-XI-41. Não houve modificação no estado clínico da paciente. A temperatura mantém-se entre 39,8 e 40,2° C. O pulso é rápido, 98 por minuto. Estado de torpor cada vez mais acentuado. Continua se queixando de cefaléia intensa. Vômitos pouco freqüentes. Duas evacuações diarréicas nas 24 horas. O exame de urina revelou o seguinte: densidade, 1.029; albumina, contêm; glicose, ácidos e pigmentos biliares, não; acetona, contêm; cloretos, 3,0 %. Sedimento: numerosas células descamadas, numerosos leucócitos degenerados e alguns cristais de uratos. Exame de escarro negativo para bacilos de Koch e pneumococos. Extraviou-se a contagem global e diferencial dos leucócitos.

A medicação instituída foi a seguinte: Formino dextrose na veia — 1 emp. de 10cm<sup>3</sup>, Lantol — 1 empôla intramuscular, vitamina C — 4cm<sup>3</sup> intramuscular, Cardiazol — 2 empôlas intramuscular, Digipuratum X gotas ao dia Extrato fluído de polígala e Licôr amoniacal anisado ãã, XX gotas 4 vezes ao dia, capacete de gêlo em permanência; loções com álcool diluído — 3 vezes ao dia; envoltórios sinapisados no torax; sôro a 10 % de bicarbonato de sódio — gota a gota retal.

No dia 7-XI-41, devia ser feita uma punção lombar para o exame do liquor e retirada de sangue da veia para hemocultura, orientada para o grupo tifo-paratífico. Não foram possíveis êsses exames subsidiários, porque às 7 horas



ralmente pericapilares. As fibras não se mostram modificadas. Não são encontradas infiltrações inflamatórias.

Pulmões apresentam hiperemia passiva e coleção de exsudato inflamatório supurativo, seroso e fibrinoso no interior dos alvéolos, de modo descontínuo. Em outros alvéolos, existe dilatação e rútura de suas paredes. Os vasos mostram acentuada hiperemia. Na luz dos brônquios, nota-se coleção de exudato inflamatório mucopurulento e em outros alvéolos, há presença de substância homogênea, finamente granulosa e eosinófila.

Baço mostra a cápsula delgada e os seios venosos dilatados e contendo muito sangue, com focos múltiplos hemorrágicos. Observa-se também riqueza acentuada de polimorfonucleares neutrófilos, os quais existem também na espessura do tecido esplênico, onde são encontrados em forma difusa e nunca formando coleções circunscritas. A pesquisa de parasitos resultou negativa. Nos folículos linfoides observa-se degenerescência hialina discreta e também da parede da arteríola penicilar.

Fígado apresenta discreta infiltração linfocitária nos espaços porta. As células hepáticas mostram o citoplasma granuloso e de modo muito discreto, aspecto vacuolizado (tumefação turva). Não se encontram parasitos nas suas células fagocitárias. Sinusoides hepáticos fortemente dilatados e com abundante conteúdo sanguíneo.

Rins: vasos fortemente túrgidos. Os túbulos contornados, contém substâncias eosinófila, finamente granulosa. Não há infiltração inflamatória no tecido intersticial. Os glomérulos são túmidos, reduzindo-se muito o espaço subcapsular e apresentam riqueza nuclear pouco aumentada; os capilares mostram pronunciada hiperemia.

Glândulas suprarrenais: observa-se acentuada hiperemia, encontrando-se nas células da zona fasciculada aspecto pouco pronunciado de vacuolização do citoplasma. Ocasionalmente observam-se raros pequenos focos de hemorragia.

Ovário mostra ovocitos em fases variadas de evolução e corpos amarelos fibrosados.

Útero apresenta acentuada hiperemia. Endométrio em fase intermenstrual.

Na bexiga se observa infiltração de células inflamatórias, principalmente no cório.

Em alguns cortes de intestino delgado, provavelmente nos correspondente à porção terminal do íleo, onde se encontraram placas de Peyer túmidas e com



cto de fígado em noz moscada. A consistência é pouco diminuída. Vesícula biliar contém no interior, um cálculo de coloração branca amarelada, friável e opaco.

Rins apresentam a cápsula fibrosa de modo geral, destacando-se facilmente, aderindo em regiões circunscritas quando ao ser destacada, dilacera pequenas porções da superfície renal. Ao corte, a superfície é de cor vermelha pardacenta, mais escura ao nível das pirâmides, de modo a mostrar bem nítido, o limite entre as duas camadas. O rim direito mede 11,5 x 6 x 2 cm, pesando 130 g e o esquerdo 11 x 6 x 2 cm, pesando 120 g. Mucosa dos cálices, bacinets e ureteres, no seu início, é pálida, lisa e brilhante.

Estômago tem as pregas pouco conservadas e contém pequena quantidade de restos alimentares; não se observam lesões ulcerativas, sendo proeminentes os vasos superficiais.

Pâncreas tem volume normal e consistência diminuída, não apresentando alterações macroscópicas. Igual aspecto apresentam as glândulas suprarrenais.

Intestinos não mostram helmintos parasitos; no íleo as placas de Peyer e os folículos linfoides tornam-se um pouco túmidos, proeminentes, podendo-se observar ao nível da porção terminal deste segmento do intestino que algumas placas se tornam mais proeminentes e em uma delas é possível observar-se pequena desintegração dos tecidos na sua espessura. No intestino grosso, não se percebem alterações dignas de nota.

Orgãos genitais e bexiga não apresentam alterações dignas de registro.

Crânio: Partes ósseas normais, dura-mater aderente em extensão normal. As leptomeninges são opacas e fortemente infiltradas por substâncias abundante, amarelada, espessa, turva, de aspecto fibrino-purulento e aderente em toda a superfície, atingindo não só a convexidade como também a base do cérebro e do cerebelo. Líquido céfalo-raquiano é turvo e em quantidade aumentada. Os cortes feitos na espessura da substância nervosa, não revelam focos de amolecimento nem de grandes hemorragias, percebe-se apenas um pontilhado de aspecto hemorrágico, particularmente na espessura da substância branca.

O exame microscópico dos cortes histológicos dos diferentes órgãos revela :

Miocárdio: os vasos sanguíneos são túrgidos e contém abundante quantidade de sangue. No tecido intersticial, observam-se pequenas hemorragias ge-



formação de escaras, nota-se reação inflamatória pronunciada, comprometendo todas as camadas do intestino. Na mucosa há destruição descontínua do epitélio e infiltração linfocitária e de células fagocitárias. Nestas encontram-se múltiplos pequenos corpúsculos arredondados, constituídos por uma parte central mais densa corada pela hematoxilina, envolta por membrana de duplo contorno. Muito frequentemente tais corpúsculos se encontram reunidos, formando aglomerados constituídos por um número variável de elementos, aproximadamente 20 a 50. Êsses aglomerados encontram-se no interior de elementos destituídos de estrutura nuclear, parecendo envolvidos por tênue membrana. Tais formações encontram-se em grande número no cório e na submucosa. Na túnica muscular a infiltração inflamatória é assás discreta, contudo, ocasionalmente encontram-se alguns macrófagos contendo raros corpúsculos parasitários. Sob a serosa a reação inflamatória é das mais intensas e aí, ao lado de linfócitos e plasmócitos, predominam elementos celulares volumosos, de citoplasma espumoso, contendo em pequeno número, os corpúsculos parasitários referidos. A hiperplasia de tecido conjuntivo é pouco pronunciada e as suas fibras, bem como as da camada muscular, encontram-se dissociadas por edema. Os vasos mostram polimorfonucleares neutrófilos.

Nos cortes de sistema nervoso central, as lesões inflamatórias adquirem o seu maior desenvolvimento, comprometendo extensamente as lepto-meninges. Conforme se acentuou ao exame macroscópico, os espaços sub-aracnóides se encontram infiltrados de modo abundante por exudato fibrino-purulento, associado em certas regiões e em menor quantidade à hemorragia. Êste mesmo exudato infiltra-se através os sulcos das circunvoluções de modo a ser encontrado, particularmente, no cerebelo, em zonas profundas, e invadindo igualmente, por continuidade, principalmente através as bainhas vasculares, às porções superficiais da cortex. Além do exudato fibrino-purulento, encontram-se macrófagos também em quantidade elevada. Quer no interior de macrófagos quer nos polimorfonucleares neutrófilos encontram-se corpúsculos arredondados, com as mesmas características morfológicas dos que foram referidos nas lesões do intestino. Tais corpúsculos são igualmente encontrados, embora raramente, livres entre os elementos do exudato. Focos de reação inflamatória encontram-se em plena espessura do tecido nervoso (cérebro) caracterizados por infiltração de células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos) nos espaços perivasculares, observando-se no citoplasma de raros macrófago, corpúsculos parasitários em pequeno número. Afora estas lesões, encontram-se os vasos fortemente túrgidos.

Após o exame microscópico, pode ser firmado o seguinte diagnóstico anatomo-patológico :



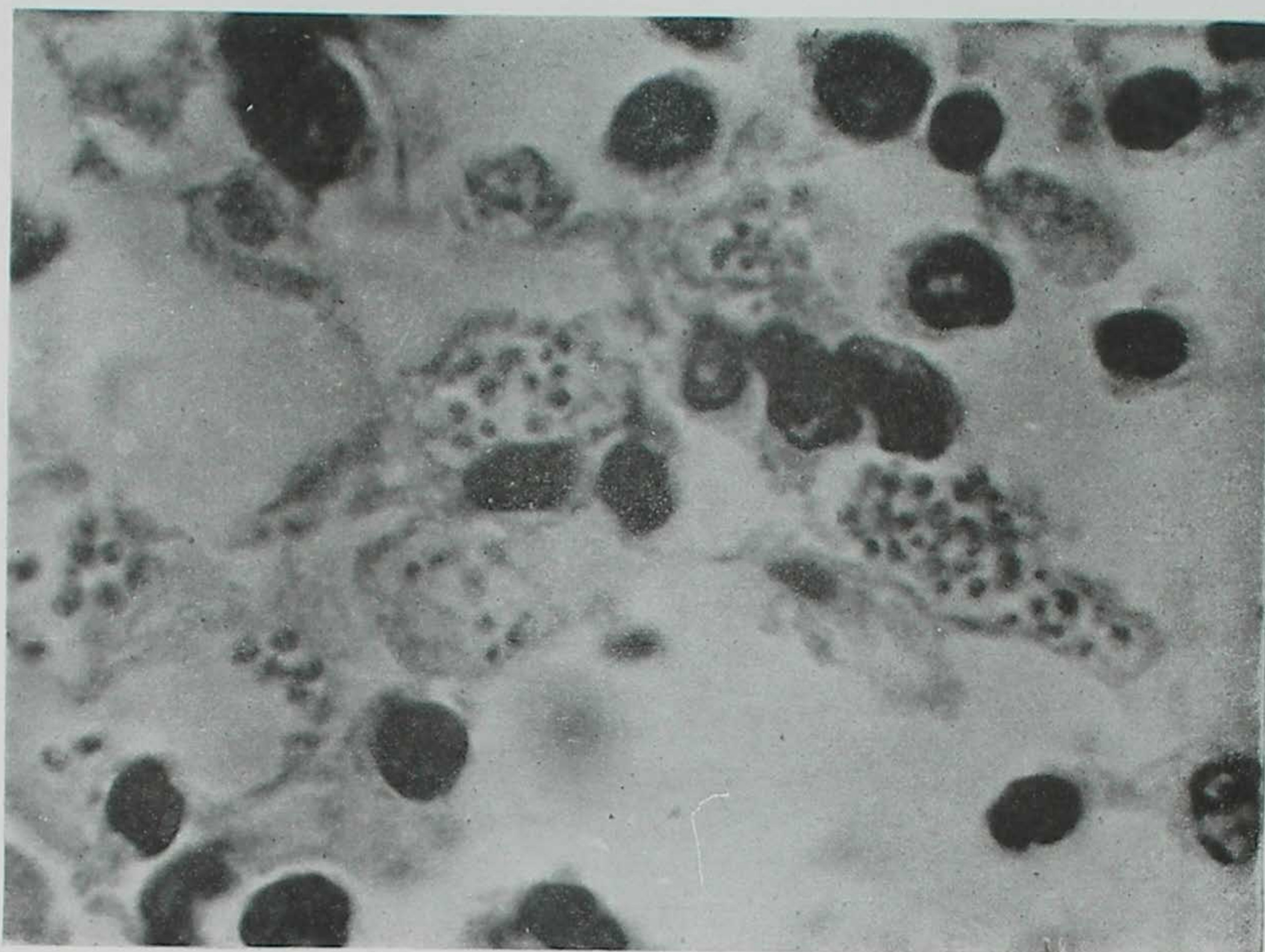


Fig. 1 — Corte de intestino delgado. Observam-se numerosos aglomerados de Histoplasma e a presença de elementos inflamatórios. X 1.700.

(Foto de J. Finto)

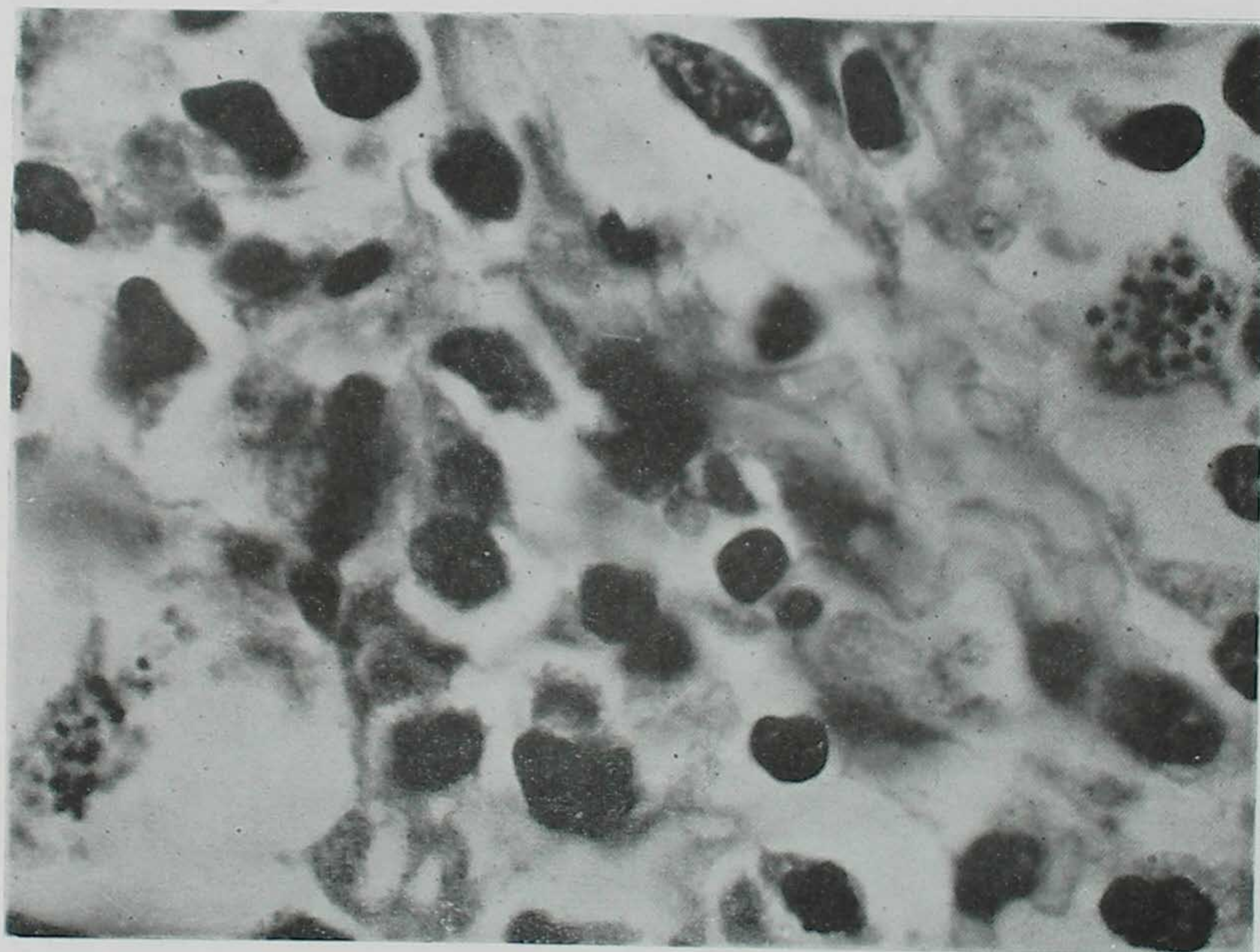


Fig. 2 — Corte de intestino delgado. Além dos elementos inflamatórios, encontram-se dois aglomerados de Histoplasma, nas extremidades da figura. X 1.600.

(Foto de J. Pinto)



Histoplasmose (lesões no intestino delgado e no sistema nervoso central). Esplenite aguda. Broncopneumonia. Edema, hiperemia passiva e enfisema dos pulmões. Hiperemia e tumefação turva do fígado. Hiperemia do miocárdio, dos rins e suprarrenais. Colecistite crônica calculosa.

### CONCLUSÃO

A análise dos casos de histoplasmose e particularmente das lesões observadas no homem e nos animais, permite estabelecer, reconhecendo as noções geralmente admitidas até agora, que existe íntima relação entre a presença do parasito e os elementos do S.R.H. Essa afinidade justifica a existência habitual, senão obrigatória, dos parasitos no interior dos elementos fagocitários dos tecidos e por tal motivo, deve-se conceber porque a histoplasmose está incluída no grupo dos processos reativos e infectuosos daquele sistema, ou melhor, se considere uma reticulose reativa-infectuosa.

A lesão conseqüente à ação dos parasitos nos tecidos, constitui processo inflamatório característico, ao qual a presença do agente etiológico confere feição peculiar ou específica. Daí a importância do exame histológico para a segurança do diagnóstico. Os elementos que tomam parte na reação inflamatória (leucócitos, linfócitos, células plasmáticas e histiócitos) associados ou não à necrose em grau variável de intensidade, freqüentemente adquirem arquitetura granulomatosa, que mereceu de PERRÍN & BÁEZ, a designação de "histoplasmona".

Até agora tem sido observadas as lesões ora acometendo apenas determinada estrutura, ora encontradas de modo generalizado. De tal sorte, é possível considerar diferentes formas da doença. Em alguns casos, há comprometimento de grande número de órgãos, distribuindo-se as lesões como em certas formas de blastomicose, podendo-se chamar de histoplasmose sistêmica; em outros, as lesões existem apenas em algumas vísceras (fórmula visceral) e ainda em outros, as lesões principais encontram-se nas mucosas e pele (fórmula tegumentar).

Não se conhece ainda, o habitat do agente etiológico, nem o modo ou via pelo qual se infecta o homem. De acôrdo com a predominância da incidência das lesões, é possível considerar como as mais importantes, as infecções através os aparelhos respiratório e digestivo. Em 38 casos necropsiados, verificam-se lesões pulmonares em 21 (55,3%) e intestinais em 17 (44,7%). Maior incidência só é encontrada nos gânglios linfáticos, fígado e baço, órgãos que habitualmente são atingidos pelas infecções secundárias. Caberia portanto aqui, o mesmo conceito admitido para outros estado infectuosos, tal a tuber-



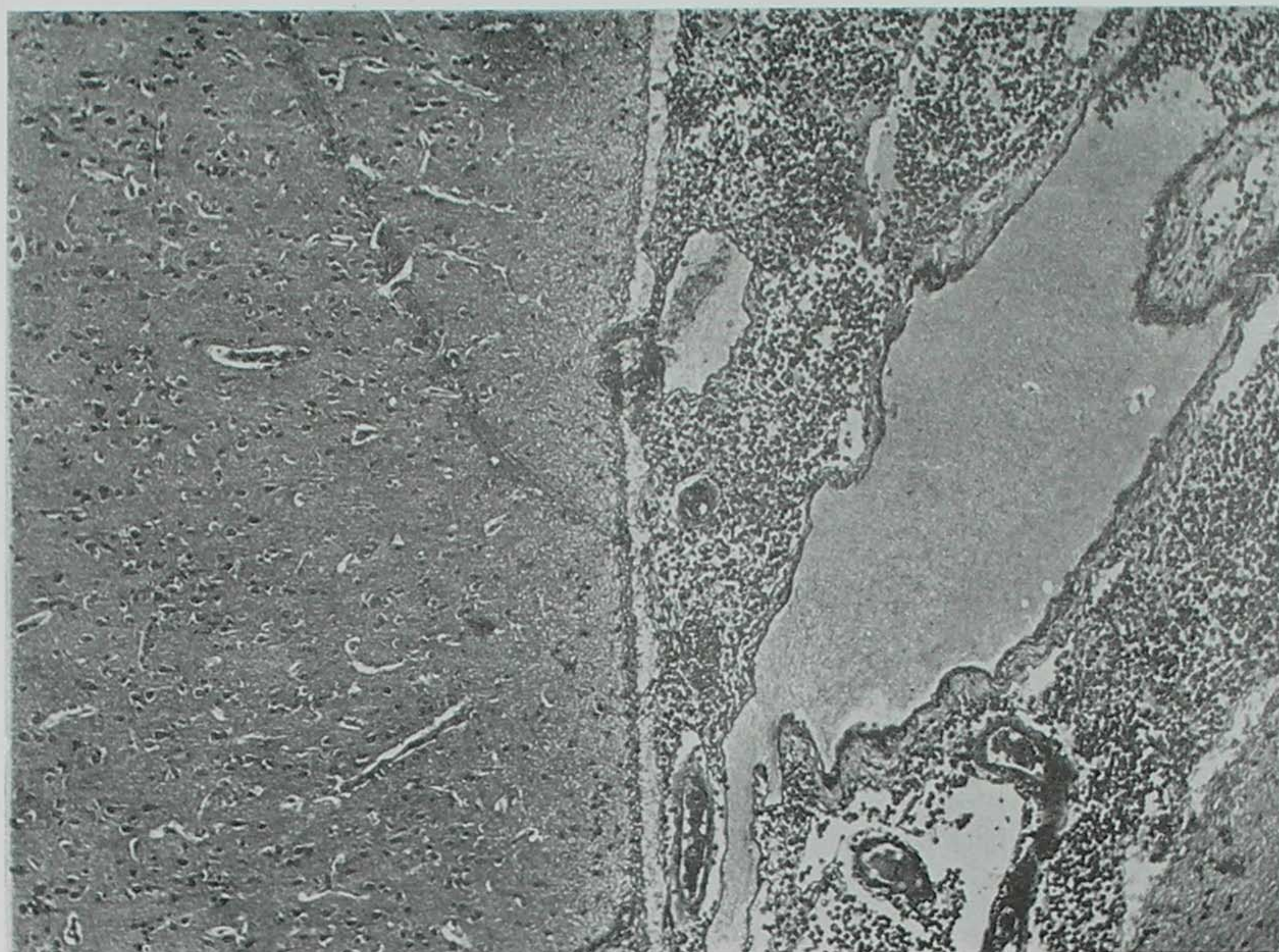


Fig. 3 — Corte de cérebro. Nota-se ao nível das meninges a intensa reação inflamatória, com a formação de abundante exsudato inflamatório supurativo.

(Foto de J. Pinto)

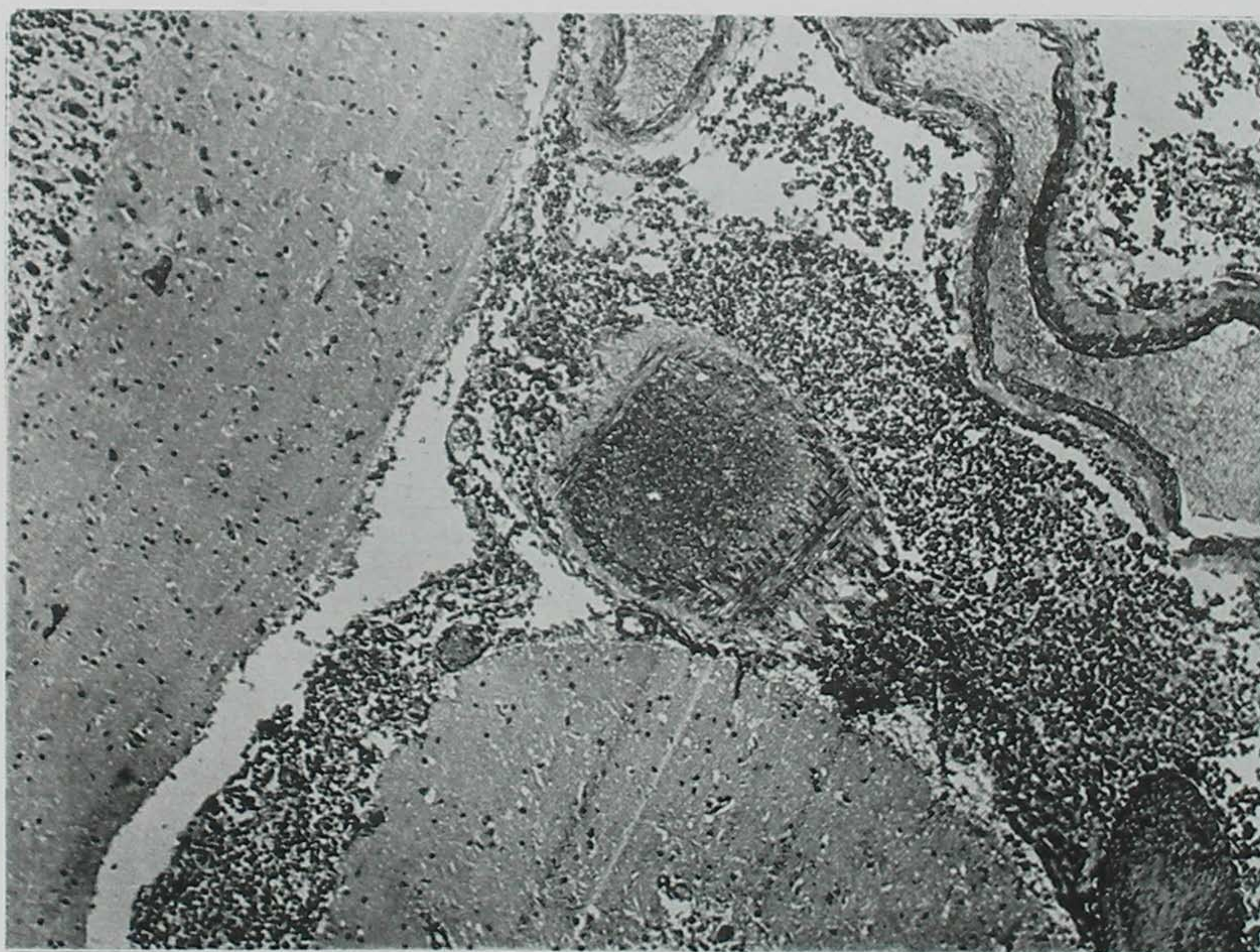


Fig. 4 — Corte de cerebello, apresentando aspecto semelhante ao da figura anterior.

(Foto de J. Pinto)



culose, em que a generalização das lesões está na dependência de um foco preexistente, de onde poderão originar-se as metástases a outras estruturas.

E' de estranhar-se que existindo tão grande afinidade entre o parasito e os elementos do S.R.H., não se tenha encontrado, no caso que observamos, o parasitismo das células de KUPFFER, enquanto nos casos relatados, é regra encontrar-se lesado o fígado.

E' portanto perfeitamente possível, que alguns casos possam escapar à observação, tomando-se para exame, fragmentos daquela glândula apenas.

Bastante curiosa é a existência da doença em crianças com poucos meses de vida e numa incidência que não pode deixar de ser considerada nos seus justos termos. A incidência da doença em indivíduos com menos de um ano, em cerca de 13%, pode significar que a infecção se dê nos primeiros meses de vida e, pela sua evolução lenta e tolerância do organismo, somente na idade mais avançada é que vai demonstrar a sua presença através o aparecimento dos primeiros sintomas.



Fig. 7 — Corte de cérebro. Em torno de algumas estruturas vasculares, encontram-se numerosos elementos inflamatórios. No interior de alguns deles, observa-se a presença do Histoplasma

(Foto de J. Pinto)



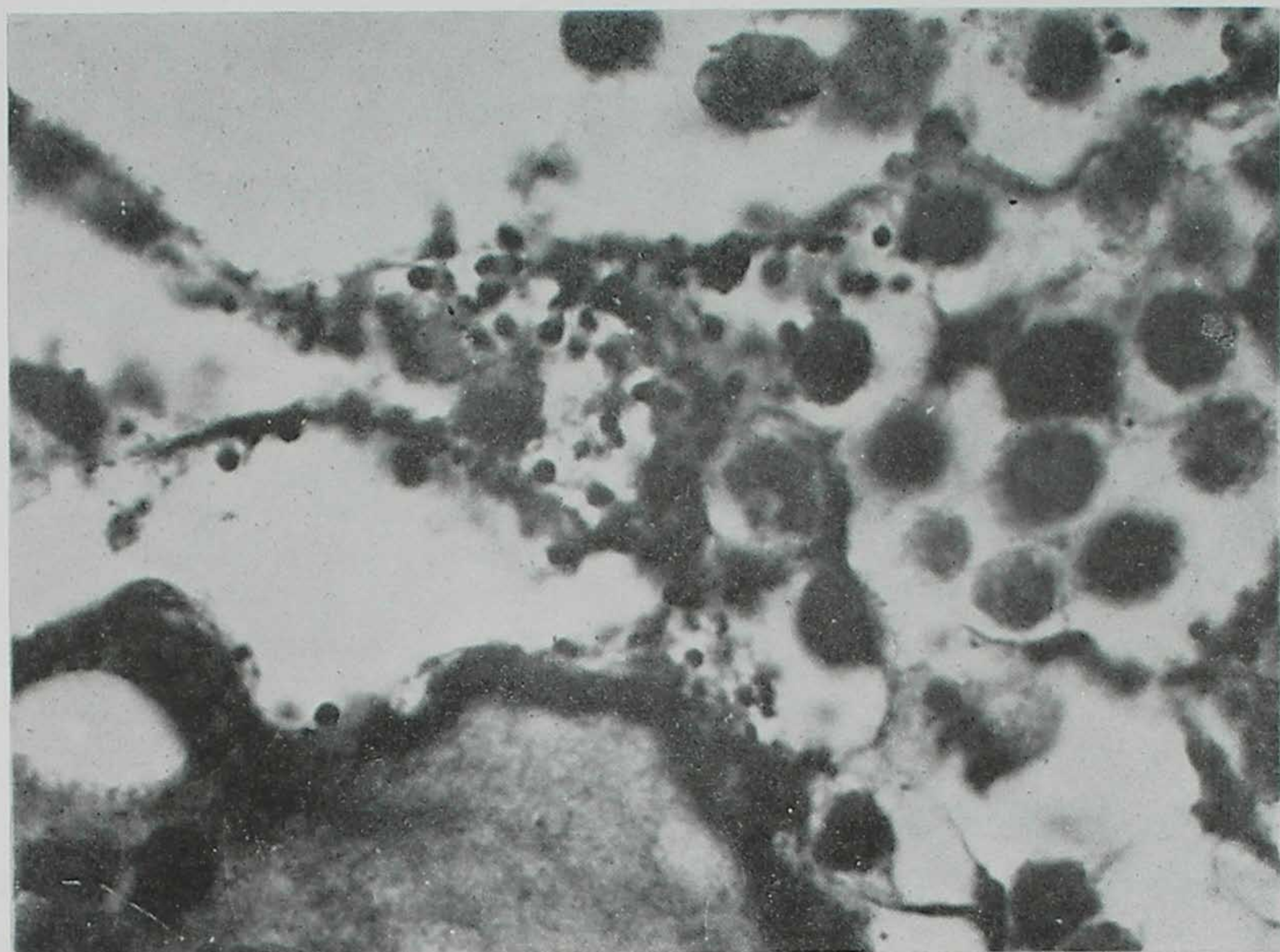


Fig. 5 — Corte de cérebro. Observa-se em forte aumento, a presença do Histoplasma livremente e no interior de fagócitos pertencentes ao exsudato inflamatório.

(Foto de J. Pinto)

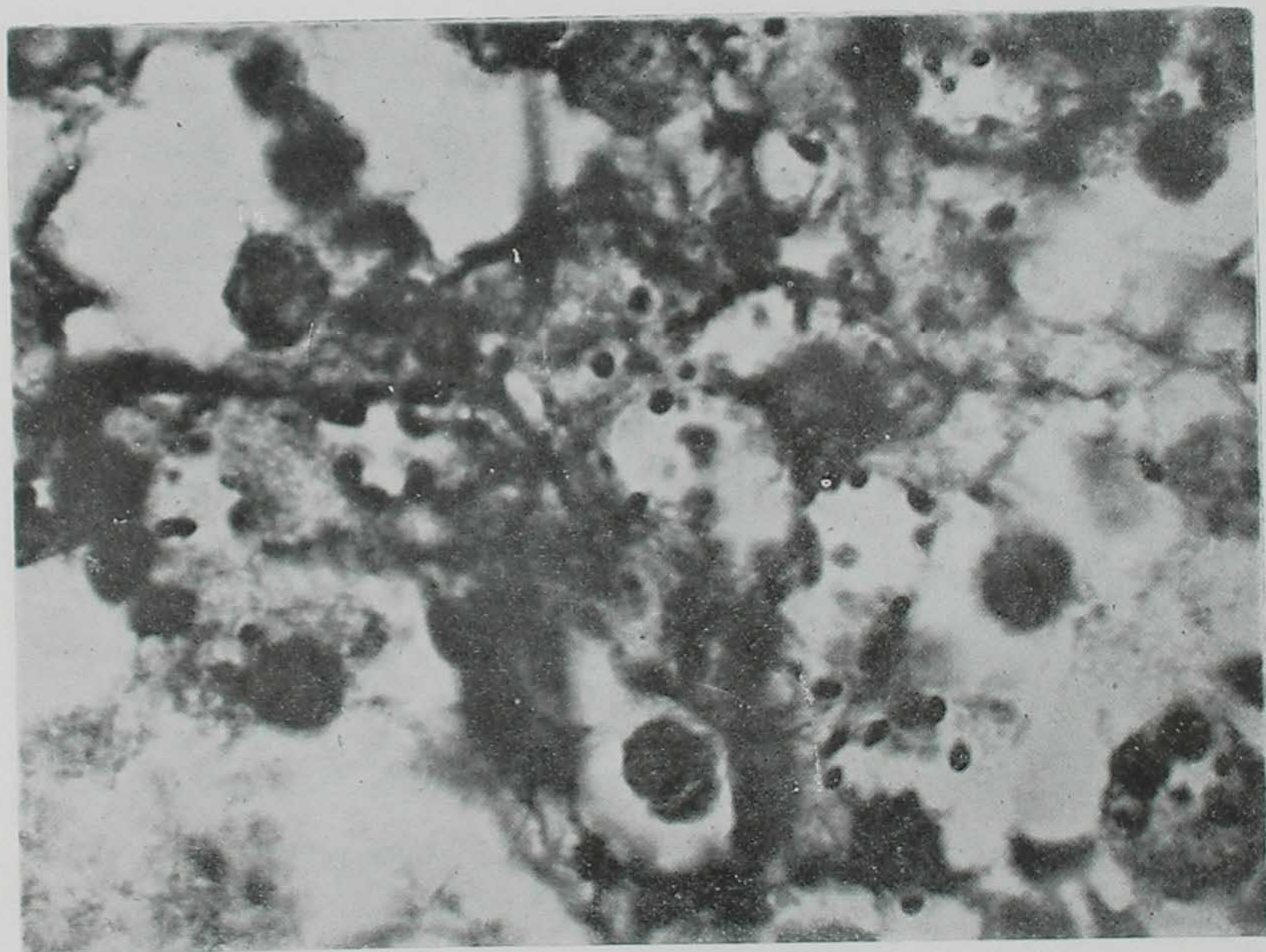


Fig. 6 — Corte de cerebeio. Encontram-se numerosos parasitos no interior de elementos fagocitários do exsudato.

(Foto de J. Pinto)



The habitat of the etiologic agent is not known as yet, neither the way of infection in man. According to the predominant incidence of the changes we may consider as the most important the infections through the respiratory and digestive apparatus. In 38 post mortem examinations changes are seen of the lungs in 21 (55.3%) and of the intestine in 17 (44.7%). A greater incidence is found only in lymph nodes, liver and spleen which organs are habitually attained by secondary infections. Here, therefore, we must admit the same conceit admitted for other infectious states, such as tuberculosis in which the generalization of the changes depends on a preexistent focus, wherefrom metastases can spread over other structures.

It is strange that, in spite of such a great affinity between the parasite and the elements of the R.H.S., we in our cases found no parasitism of the Kupffer cells, whereas in the cases reported the liver, as rule, is found to be affected. It is therefore quite possible that in some cases the changes may elude our observation when only fragments of that gland undergo examination.

Curious enough is the existence of the disease in children a few months old and with an incidence which must not be left unappreciated in its proper terms. The incidence of the disease in individuals less than one year old, about 13%, may suggest that the infection occurred in the first months of life and, thanks to its slow evolution and to the tolerance of the organism, only on a later age exhibits its presence through the appearance of the first symptoms.

In the literature we have found very little concerning histoplasmosis changes of the central nervous system and meninges, such as we were enabled to observe. Unfortunately, we have no elements in order to estimate their importance and frequency, because in the cases reported the examination of those organs, generally speaking, was not made at all or it was incorrectly.

#### LITERATURA CITADA

1. AGRESS, H. & GRAY, S. H.  
1939. Histoplasmosis and Reticulo-endothelial Hiperplasia. *Amer. J. Dis. Child.*, 57 : 573-589.
2. ALMEIDA, FLORIANO DE & LACAZ, C.  
1939. Cogumelo do gênero *Histoplasma* isolado de lesões de cromomicose. Associação de fungus nas lesões. *Folia clin. et biol.*, 11 : 65-69.
3. AMOLSCH, A. L. & WAX, J. H.  
1939. Histoplasmosis in Infancy (Report of a Case). *Amer. J. Path.*, 15 : 477-482.



Pouco temos encontrado em referência às lesões da histoplasmosse no sistema nervoso central e meninges, tal como pudemos verificar. Infelizmente não temos elementos para avaliar a sua importância e frequência, pois nos casos relatados, de modo geral, o exame daqueles órgãos não tem sido realizado, ou o é incorretamente.

Deixo aqui consignados os meus mais sinceros agradecimentos ao Professor A. PENNA DE AZEVEDO. Ao fotomicrografo J. PINTO, o meu muito obrigado.

### CONCLUSION

The analysis of the cases of histoplasmosis, on the strength of our present knowledge, and particularly of the changes found in man and animals, allows to establish that there is a close relationship between the presence of the parasite and the elements of the R.H.S. This affinity justifies the habitual, perhaps obligatory, existence of the parasite within the fagocytal elements of the tissues; thence the conceit why histoplasmosis has been included in the group of the reactive and infectious processus of that system, or better why it is considered as a reactive-infectious reticulosis.

The change subsequent to the action of the parasite on the tissues constitutes a characteristic inflammatory processus to which the presence of the etiologic agent lends a peculiar or specific feature. Thence the importance of a histologic examination for the reliableness of the diagnosis. The elements which have their part in the inflammatory reaction (leukocytes, lymphocytes, plasma cells, histiocytes), associated or not with necrosis of variable intensity, often acquire a granulomatous architecture which deserved the denomination of "histoplasmona" given by PERRIN & BÁEZ.

Up to date, the changes have been found, now affecting only one determinate structure, now as a generalized affection, so that we may consider several forms of the disease. In some cases, a great number of organs is affected, the changes presenting the same distribution as in certain forms of blastomycosis, which form may be called systemic histoplasmosis; in other cases, changes only are present in some viscera (visceral form), and in some more, the main changes are found on mucosae or the skin (tegumental form).



17. DODD, K. & TOMPKINS, E. H.  
1934. A case of Histoplasmosis of Darling in an Infant.  
*Amer. J. Trop. Med.* 14 : 127-133.
18. FONSECA FILHO, Olympio da  
1943. *Parasitologia médica*. Tomo I. Pág. 684-689.
19. GUNTER, W. A. & LAFFERTY, C.  
1940. Histoplasmosis of Darling, Case. *J. Med. Assoc. Alabana*, 9 : 337. Citado por Meleney.
20. HANSMANN, G. H. & SCHENKEN, J. R.  
1934. A unique infection in man caused by a new Yeastlike organism, a pathogenic member of the genus *Sepedonium*. *Amer. J. Path.*, 10 : 731.
21. HENDERSON, R. G., PINKERTON, H. & MOORE, L. T.  
1942. *Histoplasma capsulatum* as a Cause of Chronic Ulcerative Enteritis. *J. Amer. Med. Assoc.*, 118 : 885-889.
22. HILD, J. R.  
1942. Histoplasmosis in Infancy.  
*Amer. J. Dis. Child.* 63 : 131-139.
23. HOWELL JR., Arden  
1939. Studies on *Histoplasma capsulatum* and Similar Form Species. *Mycologia*, 31 : 191.
24. HUMPHREY, Arthur A.  
1940. Reticuloendothelial Cytomycosis (Histoplasmosis of Darling). *Arch. Int. Med.* 65 : 902-918.
25. MELENEY, H. E.  
1940. Histoplasmosis (Reticulo-Endothelial Cytomycosis) : A Review. *Amer. J. Trop. Med.*, 20: 603.
26. MELENEY, H. E.  
1941. Pulmonary Histoplasmosis, Report of Two Cases.  
*Amer. Rev. Tuberc.*, 44 : 240.
27. MOORE, Morris  
1941. *Histoplasma capsulatum* : its cultivation on the chorio-Allantoic membrane of the developing chick and resultant lesions.  
*Amer. J. Trop. Med.*, 21 : 627.
28. MÜLLER, H.  
1932. Histoplasmosis in East Java.  
*Geneesk. v. Nederl-India*, 72 (14) : 889-895.
29. NEGRONI, Pablo.  
1940. Estudio Micológico del primer caso sud-americano de histoplasmosis. *Rev. d. Inst. Bact. Buenos Ayres*, 9 : 239-294.
30. PALMER, A. E., AMOLSCH, A. L. & SHAFFER, L. W.  
1942. Histoplasmosis With Mucocutaneous Manifestations. Report of a Case.  
*Arch. Dermat. & Syph.*, 45 (6) : 912.



31. PARSONS, R. J.  
1941. The histopathology of histoplasmosis in man.  
Proc. Amer. Assoc., Path. and Bact., Amer. J. Path., 17 : 582-584.
32. PERRÍN, T. G. & BÁEZ, M. M.  
1943. Nota sobre el primer caso de histoplasmosis en Mexico. Rev. del Inst. de Salub. y Enf. Trop., 4 (1) : 79-87.
33. PHELPS, B. M. & MALLORY, F. B.  
1926. Toxic Cirrhosis and Primary Liver Cell Carcinoma Complicated by Histoplasmosis of the Lung. United Fruit Co. 15th. Annual Report. Med. Dept., pp. 115-122. Citado por Meleney (1940).
34. REID, J. D., SCHERER, J. H. & IRVING, H.  
1940. Sistemic Histoplasmosis in U. S. Science, 91 : 264.
35. REID, J. D., SCHERER, J. H., HERBUT, P. A. & IRVING, H.  
1942. Sistemic Histoplasmosis. J. Lab. & Clin. Med., 27 : 419-434.
36. RHODES, P. H., CONANT, N. F., DURHAM, N. C. & GLESNE, L. R. B.  
1941. Histoplasmosis. Report of Case in an Infant 3 Months of Age. J. Pediatr., 18 (2) : 235-241.
37. ROCHA LIMA, H.  
1912. Beitrag zur Kenntniss der Blastomykosen. Lymphangitis epizootica und Histoplasmosis.  
Zbl. Exper. Zellforsch., 17 : 360-411.
38. SCOTT, E. P.  
1941. Histoplasmosis; Case in Infant of 15 Months of Age. J. Pediatr. 19 : 668.
39. SHAFFER, F. J., SHAUL, J. F. & MITCHEL, R. H.  
1939. Histoplasmosis of Darling; Fourth Case to be Reported in U. S. J. Amer. Med. Assoc., 113 : 484-488.
40. SIMSON, F. W. & BARNETSON, J.  
1942. Histoplasmosis; Report of a Case.  
J. Path. & Bact. 54 (3) : 299.
41. STRONG, Richard P. A.  
1906. A Study of Some Tropical Ulcerations of the Skin with Particular Reference to Their Etiology. Phill. J. Sci., 1 (1) : 91-116.
42. VAN PERNIS, P. A., BENSON, M. E. & HOLINGER, P. H.  
1941. Specific Cutaneous Reactions with Histoplasmosis. Preliminary Report of Another Case. J. Amer. Med. Assoc. 117 (6) : 436.
43. VILLELA, Eudoro & PARÁ, Madureira.  
1941. Histoplasmosis em criança no Estado de Minas Gerais. Rev. Brasil. Biol., 1 (4) : 449-456.
44. WADE, H. W.  
1926. Report to Culion Medical Society.  
Citado por Meleney (1940).



45. WATSON, J. C. & RILEY, W. A.  
1926. A Case of Darling's Histoplasmosis Originating in Minnesota.  
*Arch. Path.*, 1 : 662-667.
  46. WATSON, J. C.  
1928. The Pathology of Histoplasmosis (Darling) with Special Reference to the Origin of the Phagocytic Cells. *Folia Hematologica*, 37 : VIII-XII, 70-93.
  47. WATSON, J. C. & RILEY, W. A.  
1926. Histoplasmosis of Darling with report of a case originating in Minnesota.  
*Amer. J. Trop. Med.*, 6 : 271.
  48. WILLIAMS, R. H. & CROMARTIE, W. J.  
1940. Histoplasmosis : Report of a Case. *Ann. Int. Med.*, 13 : 2166-2171.
  49. WILSON, R. & DUNCAN, J. T.  
1942. Histoplasmosis of Darling. Report of a Case, Mycological Note. *Lancet*, 1 (8) : 224-227.
  50. WRIGHG, R. B. & HACHTEL, F. W.  
1941. Histoplasmosis of Darling. Report of a Case. *Ann. Int. Med.*, 15 : 309-319.
-