

# HISTOPLASMOSE DISSEMINADA COM MANIFESTAÇÃO ORAL EM PACIENTE COM DOENÇA DE CROHN

## *DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS WITH ORAL MANIFESTATION IN A PATIENT WITH CROHN'S DISEASE*

Caio Fossalussa da Silva<sup>1</sup>, Cristiane Angélica de Paiva Paula<sup>2</sup>, Thais Borba Carneiro<sup>3</sup>, Adriano Mota Loyola<sup>4</sup>, João César Guimarães Henriques<sup>5</sup>

### RESUMO

A Histoplasmose e a Doença de Crohn (DC) são enfermidades que podem se assemelhar em características clínicas e, assim, dificultar o diagnóstico por parte do médico ou cirurgião-dentista. O objetivo deste trabalho é demonstrar, através de um caso clínico, o desafio diagnóstico de uma lesão única de histoplasmose na cavidade oral em paciente com doença crônica granulomatosa. No exame histopatológico, verificou tratar-se de lesão oral decorrente de processo granulomatoso específico, diagnosticado em seguida como histoplasmose mediante cultura. A avaliação médica sistêmica não identificou lesões compatíveis com histoplasmose em outros órgãos. Após terapia apropriada, houve a remissão da infecção fúngica e o seguimento terapêutico da doença autoimune. A co-ocorrência de histoplasmose em pacientes com Doença de Crohn é uma possibilidade a ser considerada, especialmente em virtude do potencial estado de imunossupressão associado a essa condição. Este caso demonstrou que, embora o exame anatomopatológico possa não detectar o microrganismo na amostra de tecido, a cultura microbiológica deve ser considerada um exame complementar essencial para o diagnóstico de micoses profundas.

**Palavras-chave:** Histoplasmose, Infecção fúngica disseminada, Doenças bucais, Doença Autoimune, Doença de Crohn.

### ABSTRACT

Histoplasmosis and Crohn's Disease (CD) can resemble each other in clinical characteristics, thus complicating the diagnosis by the doctor or dentist. Through a clinical case, this work aims to demonstrate the diagnostic challenge of a single histoplasmosis lesion in the oral cavity in a patient with chronic granulomatous disease. The histopathological examination found it to be an oral lesion resulting from a specific granulomatous process, subsequently diagnosed as histoplasmosis after microbiological culture of the lesion. The systemic medical evaluation did not identify lesions compatible with histoplasmosis in other organs. After appropriate therapy, the fungal infection was remission, and therapeutic follow-up of the autoimmune disease was performed. The co-occurrence of histoplasmosis in patients with CD is a possibility to be considered, especially due to the potential state of immunosuppression associated with this condition. Although the anatomopathological examination may not detect the microorganism in the tissue sample, this case demonstrated that microbiological culture should be considered an essential complementary examination for diagnosing deep mycoses.

**Keywords:** Histoplasmosis, Disseminated fungal infection, Oral diseases, Autoimmune disease, Crohn's disease.

<sup>1</sup>Departamento de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial – Hospital de Clínicas/Hospital Odontológico da Universidade Federal de Uberlândia-MG.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina IMEPAC (Instituto Master Presidente Antônio Carlos).

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia-MG.

<sup>4</sup>Área de Patologia Oral e Maxilofacial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia-MG.

<sup>5</sup>Área de Propedêutica Estomatológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia-MG.

**Como citar este artigo:** da Silva CF, Paula CAP, Carneiro TB, Loyola AM, Henriques JCG. Histoplasmose disseminada com manifestação oral em paciente com Doença de Crohn. Rev Nav Odontol. 51 (2):43-49.

Recebido em: 24/02/2024

Aceito em: 27/09/2024

## INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma condição inflamatória crônica e granulomatosa que afeta amplamente o sistema gastrointestinal. Sua etiologia não é totalmente compreendida, mas acredita-se que envolva uma hipersensibilidade mediada imunologicamente, influenciada por fatores ambientais, como o tabagismo, em indivíduos geneticamente suscetíveis (1-7).

A fisiopatologia da doença está associada a anomalias nas células *T-helper*, que se diferenciam-se em linfócitos Th1 e Th17. Essas anomalias desencadeiam a superprodução de citocinas, como IL-12, interferon-gama e fator de necrose tumoral alfa (8). Os prováveis antígenos associados à doença incluem bactérias entéricas e/ou autoantígenos do trato intestinal, que podem ser alvos de uma resposta autoimune. Essa resposta compromete os tecidos afetados, provocando alterações e remodelações, levando à formação de granulomas inflamatórios (9-11). A enfermidade pode afetar todo o trato gastrointestinal, com maior incidência no íleo terminal e no cólon. No entanto, cerca de 50% dos indivíduos acometidos podem apresentar manifestações não intestinais antes do surgimento das lesões entéricas em áreas como pele, olhos, boca, articulações e pulmão (12). Os sinais e sintomas da doença são diversos e incluem dor abdominal, diarreia, febre, sangramento renal, estenose do lúmen intestinal, úlceras pépticas, diverticulites, abscessos com fistulizações, vômito, perda de peso, perda de apetite, enterorragia, eventual obstrução nasal e epistaxe (13).

O diagnóstico da DC é baseado em uma combinação de achados clínicos e histopatológicos. Entre os achados clínicos, destacam-se o exame físico realizado pelo profissional de saúde, que identifica sinais e sintomas típicos da doença (13-14). Os exames complementares incluem endoscopia, exames imaginológicos e laboratoriais. Entre os exames laboratoriais, estão o hemograma completo, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, dosagem de albumina, pesquisa de anticorpos IgG e IgA contra o *Saccharomyces cerevisiae* e a detecção de anticorpos anti-citoplasma perinuclear de neutrófilos (13,15-16). Do ponto de vista histopatológico, a biópsia das lesões pela DC é importante. Em particular, nas lesões gastrointestinais, espera-se encontrar granulomas não necrosantes ao exame microscópico (1). O diagnóstico definitivo geralmente é estabelecido após a exclusão de outras doenças e condições que podem causar inflamação granulomatosa semelhante, como a tuberculose, sarcoidose e doenças fúngicas (14).

De uma forma geral, o tratamento da DC envolve o uso de medicamentos das seguintes classes: gli-

cocorticoides, imunomoduladores, produtos biológicos e dietas elementares. Esses tratamentos visam controlar as manifestações adversas da doença, reduzindo inflamações e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (17). Entre os fármacos frequentemente utilizados estão os aminossalicilatos, prednisolona, mercaptourine, azatioprina, tiopurinas e metotrexato (18). Além da terapia medicamentosa, o controle nutricional desempenha um papel importante no tratamento, podendo ser necessário a inclusão de suplementação dietética (7,19-20). Em alguns casos, procedimentos cirúrgicos podem ser necessários, especialmente durante a exacerbação da doença, como em casos de obstrução intestinal com abscessos e fistulizações (21). A manutenção de uma excelente qualidade de vida é fundamental para minimizar os efeitos adversos da doença e do tratamento. Isso inclui seguir uma alimentação equilibrada e praticar atividade física regular (17,19,22-23).

No diagnóstico diferencial da DC, é essencial considerar a histoplasmose, uma infecção fúngica grave que pode apresentar sintomas semelhantes. Ela ocorre de forma endêmica nas Américas e é causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*. A doença desenvolve-se principalmente em solos úmidos, ricos em excrementos de pássaros e morcegos, de onde os esporos são transportados pelo ar e inalados para os pulmões (24). A forma disseminada da doença tem a característica de se espalhar para sítios extrapulmonares, como baço, fígado e trato gastrointestinal. Na cavidade oral, a língua é o local mais frequentemente acometido. Essa forma da doença tende a afetar mais severamente indivíduos imunossuprimidos, idosos e portadores do vírus da AIDS. Se não for tratada adequadamente, a forma disseminada torna-se fatal (25). Usualmente, o diagnóstico da Histoplasmose ocorre por exame histopatológico decorrente de uma biópsia incisional da lesão, que evidencia lesão inflamatória crônica granulomatosa não caseosa (26), similar à microscopia da DC e outras doenças, além da realização de ensaios histoquímicos com corantes especiais como o PAS e metenamina de Prata de Grocott-Gomori para evidenciar as leveduras fúngicas (27). A realização de cultura para fungos e exames sorológicos também contribui para o diagnóstico. O objetivo deste trabalho é demonstrar através de um caso clínico o desafio diagnóstico de uma lesão única de histoplasmose na cavidade oral em paciente com doença crônica granulomatosa.

## RELATO DE CASO

Paciente masculino de 59 anos, leucoderma, assintomático, compareceu ao ambulatório de

estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia queixando-se do aparecimento de lesão na língua originada após a realização de um implante osseointegrado de titânio na região do dente 36, com um mês de evolução, e que o incomodava especialmente durante a fala e mastigação dos alimentos. Segundo o paciente, após a cirurgia odontológica, sua língua teria tocado em parte do componente metálico exposto do implante desencadeando a lesão. Durante a anamnese, o paciente mostrava certa dificuldade em articular as palavras devido a alteração glossítica mencionada e relatou ser portador de DC há doze anos, inicialmente com manifestações de colite e retite, porém em acompanhamento médico periódico e com a enfermidade autoimune sob controle. O mesmo informou ser morador de zona urbana e não ter contato com regiões rurais ou florestais. Rotineiramente, o paciente utilizava os imunossupressores adalimumabe e mesalazina para controle da DC, prescritos por sua médica gastroenterologista. A mesma profissional também prescrevera há uma semana, para administração tópica sobre a lesão em língua, a pomada AdMuc 100mg – um extrato de *Chamomilla recutita* indicado para afecções bucais diversas. O paciente portava diversos exames laboratoriais, tais como hemograma completo, parâmetros lipidêmicos, sódio, potássio, transaminases hepáticas, medidores de função renal, vitamina B12, proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS). Dentre todos verificados, apenas o VHS mostrava-se elevado (46 mm – 60 minutos). Segundo o paciente, era um fato esperado e frequente em seus exames rotineiros, dado o quadro inflamatório próprio da DC.

No exame extraoral não havia nada digno de nota. Porém, na oroscopia, identificou-se uma boa higiene oral geral e uma lesão relativamente bem delimitada, de aproximadamente 2,5 cm de diâmetro, com áreas eritematosas e brancas exsudativas fibrinóides, mostrando ulceração central, localizada na borda lateral anterior esquerda da língua, com volume generalizadamente aumentado (Figura 1A, 1B). Algumas hipóteses de diagnóstico foram consideradas diante do exame clínico finalizado, a principal foi tratar-se de uma manifestação oral relacionada à DC, as secundárias incluíam: úlcera traumática resultante do trauma no implante recentemente realizado, lesão por alguma infecção granulomatosa ou mesmo um eventual carcinoma de células escamosas. Assim, para um diagnóstico conclusivo e instituir um tratamento apropriado, uma biópsia incisional foi realizada na mesma sessão, removendo-se três pequenos fragmentos lesionais de áreas distintas. Após uma semana, o paciente retornou com a lesão mostrando um maior aumento, com as-

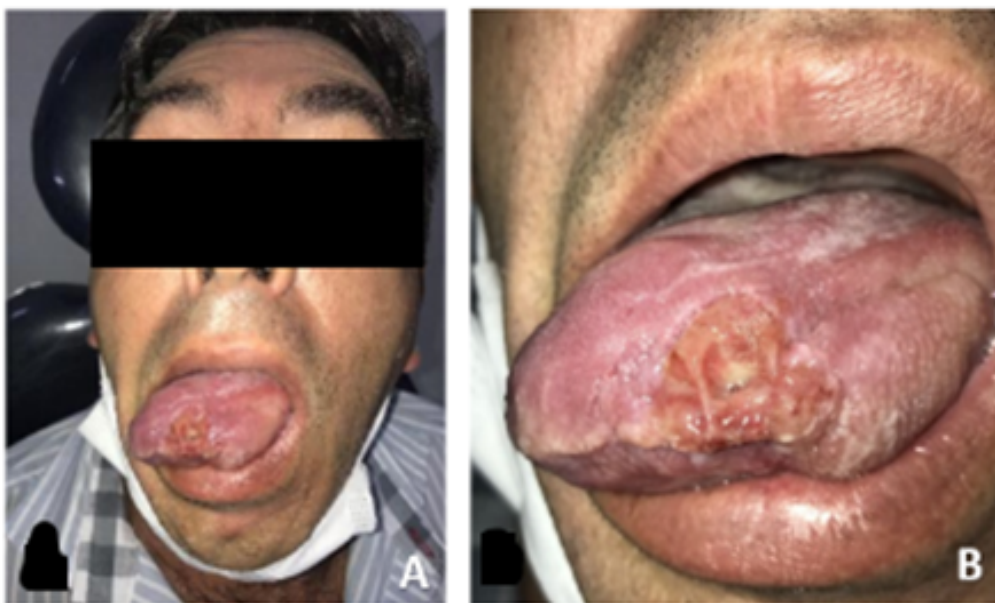
pecto de certo agravamento (Figura 2) e os fragmentos histológicos corados em hematoxilina e eosina evidenciaram fragmento tecidual caracterizado pela presença de extensa necrose fibrinoide associada a neoformação vascular, infiltrado inflamatório misto mononuclear e polimorfonuclear, além de discreta neofibrogênese. Assim, a conclusão após a microscopia foi de necrose fibrinoide de tecido conjuntivo e reação de granulação, sendo achados inconclusivos para a hipótese de DC ou carcinoma de células escamosas. Diante do laudo anatomopatológico obtido, o estomatologista responsável pelo caso informou o paciente e contactou a médica gastroenterologista envolvida, relatando os achados encontrados e sugerindo que a lesão lingual possivelmente fosse uma lesão oral inespecífica resultante da hipersensibilidade autoimune que caracteriza a DC. Assim, a médica optou por suspender por trinta dias o uso do fármaco Adalimumabe por entender que a medicação, potencialmente imunossupressora, poderia retardar o processo cicatricial da lesão em curso. Além disso, foi prescrito ao paciente pelo estomatologista duas novas medicações tópicas, o elixir de betametasona 0,5 mg/5ml para bochechos de 2 a 3 vezes por dia e a pomada acetona de triancinolona 1mg/g uma vez por dia, ambos corticoesteróides, em alternância diária com o AdMuc 100 mg já em uso anterior, enquanto a lesão estivesse presente. Decorrida mais uma semana, notou-se a melhora no aspecto da lesão e o paciente seguiu então com as mesmas medicações e cuidados com relação a lesão, em proervação semanal pelo ambulatório estomatológico. Após mais dois meses de acompanhamento, o paciente continuava assintomático, porém a lesão mostrava certa alteração morfológica que justificou a necessidade de uma nova biópsia incisional investigativa. A microscopia da segunda biópsia foi compatível com epitélio de revestimento pavimentoso estratificado com hiperplasia pseudocarcinomatosa, permeado por variados graus de espongiose e exocitose leucocitária, formando eventuais microabscessos. Na lâmina própria e submucosa, também notou-se infiltrado inflamatório mononuclear, predominantemente histiocitário, com macrófagos gigantes multinucleados, linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e neutrófilos, caracterizando um infiltrado inflamatório crônico granulomatoso tipo sarcoide, sugerindo uma lesão específica da DC (Figura 3).

Importante também destacar que colorações histoquímicas PAS, Ziehl-Neelsen e metanamina prata de Grocott, realizadas na avaliação da primeira e segunda microscopia, não evidenciaram nenhum sinal de parasitas fúngicos ou bacterianos no ambiente inflamatório intra ou extracelulares, com a ressalva por parte do patologista, que a exclusão definitiva da

possibilidade de doenças infecciosas passaria por mais avaliações, tais como a cultura proveniente do tecido lesional e a sorologia para antígenos microbianos específicos.

O paciente seguiu em acompanhamento clínico pela equipe de estomatologia que optou por tentar o uso da laserterapia vermelha de baixa potência. O protocolo estabelecido foi de acordo com o fabricante através de 100mW de potência, com 1J a cada 10 segundos sobre cada um dos seis pontos escolhidos na lesão lingual, durante duas semanas e com duas sessões semanais, utilizando o aparelho Therapy XT da empresa DMC (Figura 4). Simultaneamente, em conjunto com a equipe médica de gastroenterologia, optou-se por realizar uma cultura para fins microbiológicos com amostras provenientes da lesão oral para confirmar a ausência de microrganismos,

como indicado pelas colorações histoquímicas anteriores. A cultura revelou o crescimento do fungo *Histoplasma capsulatum*, agente causador da histoplasmose. Com base nesse resultado, o paciente foi encaminhado ao departamento de infectologia do mesmo hospital. Durante uma internação de 9 dias, recebeu tratamento com Anfotericina B, prescrita na dose de 3 mg/kg por dia. Após a alta, o tratamento foi ajustado para Itraconazol, inicialmente com 200 mg a cada 8 horas por 3 dias, posteriormente alterado para cada 12 horas. Três anos depois, o paciente continua a usar Itraconazol de forma profilática e a ser monitorado pela equipe de infectologia. Exames de imagem do tórax não mostraram comprometimento pulmonar e, 20 dias após o início do tratamento antifúngico, a lesão lingual apresentou completa remissão (Figura 5).

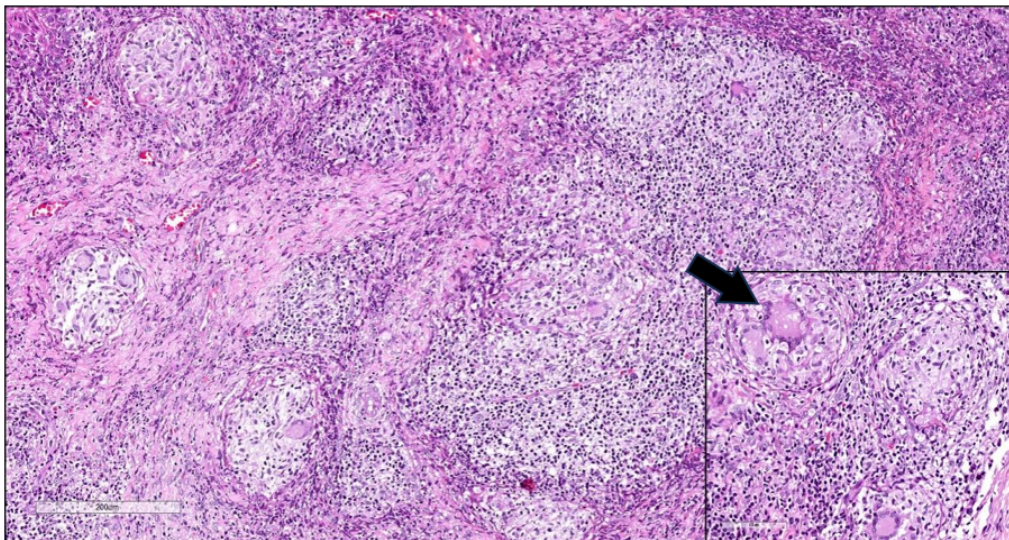


**Figura 1:** **A-** Visão frontal do paciente expondo a língua com a lesão. **B-** Lesão granulomatosa e ulcerada de aproximadamente 2,5 cm de extensão em língua edemaciada.

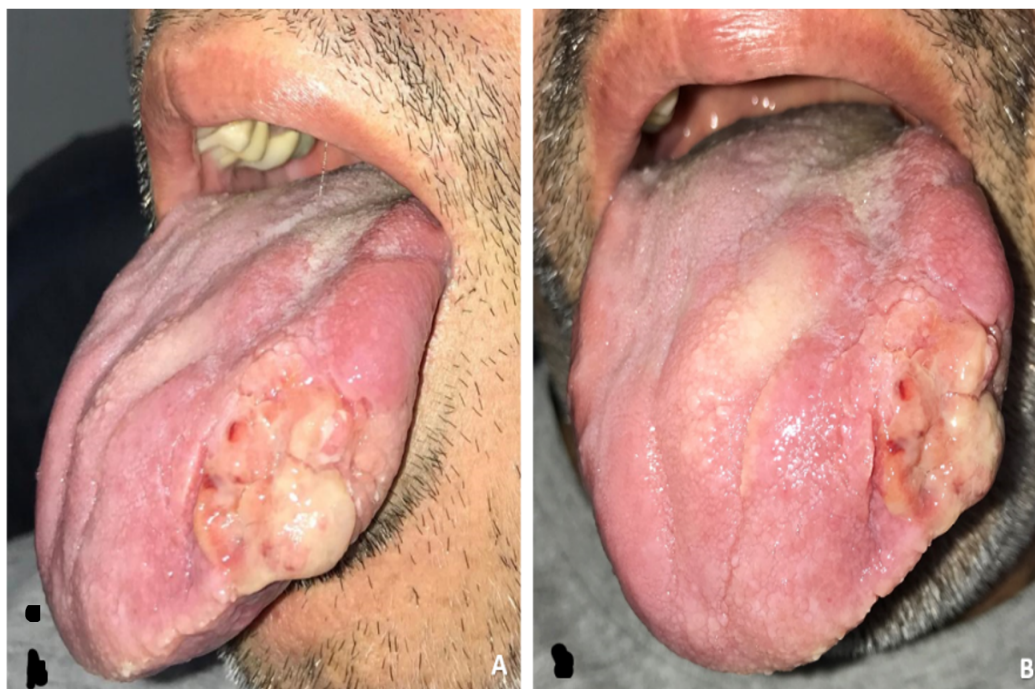


**Figura 2:** Aspecto da língua após a biópsia incisional mostrando aspecto modificado e aumento de volume geral.





**Figura 3:** A histopatologia revelou inflamação granulomatosa difusa com granulomas não necrosantes bem delineados e numerosas células gigantes de Langhans. Algumas dessas células apresentavam vacúolos (incerto), mas nenhum corpo de inclusão ou agente infeccioso foi encontrado. (Coloração com hematoxilina-eosina).



**Figura 4 A e B:** A Aspecto da lesão com pouca melhora no tamanho da lesão após tentativa de tratamento com laserterapia de baixa intensidade com laser vermelho.



**Figura 5:** Aspecto final da língua com remissão total da lesão.

## DISCUSSÃO

A DC é entendida atualmente como uma hipersensibilidade autoimune do tipo IV, caracterizada por grande infiltração de linfócitos TH1 e TH17 em associação com uma superprodução de citocinas locais, como o fator de necrose tumoral, interleucina 12 e interferon gama, que agem nos tecidos remodelando-os a favor da constituição de granulomas locais (10). Clinicamente, trata-se de uma doença com manifestações intestinais inflamatórias localizadas nos mais diversos sítios, tais como o íleo, colón ascendente, colón transversal, colón descendente e colón sigmoide, desencadeando quadros de diverticulites intestinais, abscessos que eventualmente fistulizam e uma série de sinais e sintomas possíveis, englobando diarreia, dor abdominal, úlceras em pele e lesões orais (23, 28).

As manifestações bucais da DC caracterizam-se por acometimentos não intestinais esporádicos nos pacientes, porém de grande importância no curso da doença (23). Foi evidenciado o caso de um paciente portador da DC há 12 anos, sem manifestações intestinais em decorrência de um tratamento bem sucedido em curso, que desenvolveu uma lesão oral granulomatosa, sugestiva inicialmente de uma manifestação oral da doença. As colorações histoquímicas especiais realizadas no espécime biopsiado não identificaram microrganismos na lesão. No entanto, culturas teciduais subsequentes revelaram a presença do fungo *Histoplasma capsulatum* no tecido. Isso alterou a hipótese inicial de uma manifestação oral da DC para uma histoplasmose disseminada com acometimento oral. A forma disseminada da histoplasmose é a que mais afeta a cavidade oral, e a lesão oral pode ser a primeira manifestação da doença, como evidenciado neste caso. Ademais, manifestações orais de histoplasmose podem assemelhar-se a neoplasias malignas, aspecto também observado neste relato.

A Histoplasmose é uma doença fúngica relativamente frequente em indivíduos imunocomprometidos que evidência, usualmente, um importante quadro de debilidade orgânica neste grupo (29). Comumente, a variante Disseminada da doença tem uma repercussão sistêmica extrapulmonar, sendo a cavidade oral uma possibilidade de sítio de acometimento, com maior incidência na língua (30). Pacientes imunocomprometidos, pelas mais diversas causas, são os mais normalmente afetados pela variante Disseminada da Histoplasmose. O paciente acometido pela DC apresenta um inequívoco desequilíbrio imunológico pois, ainda que a enfermidade autoimune crônica esteja sob controle, há uma necessidade diária de fármacos imunomoduladores. A utilização dos fármacos para controle da DC por mais de uma

década, pelo paciente do caso ora relatado, possivelmente tornaram-no susceptível à colonização fúngica do *Histoplasma capsulatum*, determinando a coexistência de duas entidades patológicas concomitantes, a DC e a Histoplasmose.

Contudo, o relato descrito traz questionamentos desafiadores relativos à sequência dos acontecimentos. Teria havido uma colonização fúngica posterior à análise histopatológica que justificasse o fato de não serem identificados microrganismos nas colorações histoquímicas? Seria a lesão lingual realmente uma manifestação oral da DC que foi posteriormente colonizada pelo *Histoplasma capsulatum*? Estaria-se diante de uma Histoplasmose Disseminada oportunística em um paciente imunodeprimido por uma DC vigente há 12 anos? De fato, estes são todos questionamentos intrigantes do estudo e entende-se que a melhor caracterização do caso seja mesmo do advento uma manifestação oral de Histoplasmose Disseminada em um paciente com DC imunologicamente desequilibrado pela terapia de longo prazo. Destaca-se que as duas entidades nosológicas representam ameaças à vida e que, além da DC ainda não ter cura definitiva e assim requerer um controle terapêutico contínuo, a Histoplasmose Disseminada frequentemente exige internação dos pacientes e longos tratamentos antifúngicos endovenosos e orais.

## CONCLUSÃO

O manejo das manifestações orais da DC exige que o cirurgião-dentista realize um diagnóstico diferencial com diversas lesões, incluindo micoses profundas, o que demanda uma abordagem abrangente e detalhada. A manifestação de histoplasmose em pacientes com DC é uma possibilidade relevante, considerando a potencial imunossupressão desses pacientes, devendo ser considerada no diagnóstico sempre. Além disso, este caso demonstra que, embora o exame anatomopatológico possa não detectar o microrganismo na amostra de tecido, a cultura microbiológica deve ser considerada um exame complementar essencial para o diagnóstico de micoses profundas.

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao laboratório de Patologia Oral e Maxilofacial da Universidade Federal de Uberlândia, em nome do Professor Doutor Sérgio Vitorino Cardoso, por toda a contribuição referente às microscopias.



**Autor de correspondência:**

João César Guimarães Henriques  
Rua Dr. Silvio França Mendonça, 250, Sibipiruna,  
CEP 38445-124, Araguari/MG  
Email: joacesarhenriques@yahoo.com.br

**REFERÊNCIAS**

1. Bokemeyer A, Tentrop N, Barth PT, Lenze F, Hengst K, Kleinheinz J, *et al.* Successful treatment of oral Crohn's disease by anti-TNF-alpha dose escalation - a case report. *BMC Gastroenterol.* 2018 Jun 18;18(1):88.
2. Jianzhong H. The genetic predisposition and the interplay of host genetics and gut microbiome in Crohn disease. *Clin Lab Med.* 2014;34:763-70.
3. Oghan F, Pekkan G, Ozveren O. Saddle nose deformity, palatal perforation and truncus arteriosus in a patient with Crohn's disease. *Craniofacial Surg.* 2012 Jan;40(1):17-9.
4. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380:1590-605.
5. Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous Manifestations of Gastrointestinal Disease: Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:244-6.
6. Tan CX, Brand HS, de Boer NK, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J.* 2016 Dez 16;221(12):794-9.
7. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;14(12):4819-31.
8. Strober W, Fuss I, Kitani A. Regulation of experimental mucosal inflammation. *Acta Odontol Scand.* 2001;59:244-7.
9. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. Longterm evolution of oral localisation of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998;114:A956.
10. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre J-P. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2004;2:41-8.
11. Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front Immunol.* 2015;6:6-11.
12. Zhao XS, Wang ZT, Wu ZY, Yin QH, Zhong J, Miao F, *et al.* Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis by clinical and CT enterographic models. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:916-25.
13. Hussey S, Fleming P, Rowland M, Harty S, Chan L, Broderick A, *et al.* Disease outcome for children who present with oral manifestations of Crohn's disease. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011;12(3):167-9.
14. Sanderson J, Nunes C, Escudier M, Barnard K, Shirlaw P, Odell E, *et al.* Oro-facial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease?. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:840-6.
15. Kolho KL, Ainamo A. Progress in the treatment and outcome of pediatric inflammatory bowel disease patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016 Dez;12(12):1337-45.
16. Litsas G. Crohn's disease of the mouth: report of a case. *Eur J Paediatr Dent.* 2011;12:1-3.
17. Jajam M, Bozzolo P, Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *J Clin Exp Dent.* 2017;10:1242-8.
18. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart H, *et al.* Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD000296.
19. Pittock S, Drumm B, Fleming P, McDermott M, Imrie C, Flint S, *et al.* The oral cavity in Crohn's disease. *J Pediatr.* 2001;138:767-71.
20. Triantafyllidis JK, Valvi FZ, Merikas E, Peros G, Galitis ON, Gikas A. Granulomatous cheilitis associated with exacerbations of Crohn's disease: a case report. *J Med Case Rep.* 2008 Feb 25;2:60.
21. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology.* 2010;139:1147-55.
22. William T, Marsch WC, Schmidt F, Kreft B. Early oral presentation of Crohn's disease. *JDDG.* 2007;5:678-9.
23. Eckel A, Lee D, Deutsch G, Maxin A, Oda D. Oral manifestations as the first presenting sign of Crohn's disease in a pediatric patient. *J Clin Exp Dent.* 2017 Jul 1;9(7):e934-e938.
24. Gundacker ND, Rolfe RJ, Rodriguez JM. Infections associated with adventure travel: a systematic review. *Trav Med Infect Dis.* 2017;16:3-10.
25. Akran SM, Koirala J. Histoplasmosis. *Treasure Island;* 2023.
26. Heninger E, Hogan LH, Karman J, Macvilay S, Hill B, Woods JP, *et al.* Characterization of the *Histoplasma capsulatum*-induced granuloma. *J Immunol.* 2006;177(5):3303-13.
27. Azar MM, Hage CA. Laboratory diagnostics for histoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2017;55(6):1612-20.
28. Skrzat A, Kowalczyk DO, Szybka AT. Crohn's disease should be considered in children with inflammatory oral lesions. *Acta Paediatr.* 2016;106:199-203.
29. Falci DR, Monteiro AA, Braz CFC, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, *et al.* Histoplasmosis, na underdiagnosed disease affecting people living with HIV/AIDS in Brazil: results of a multicenter prospective cohort study using both classical mycology testes and *Histoplasma* Urine Antigen Detection. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4):ofz073.
30. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Ruoppo E, Lo Muzio L. A case of oral localized histoplasmosis in an immunocompetent patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(10):753-5.