

Surto de histoplasmose em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brasil

Outbreak of histoplasmosis in Pedro Leopoldo, Minas Gerais, Brazil

Geraldo Cunha Cury¹, Alberto Diniz Filho¹, Antônio Gabriel da Costa e Cruz¹
e Adriano Bechara de Souza Hobaika¹

Resumo Um surto de histoplasmose foi identificado em Pedro Leopoldo, cidade do Estado de Minas Gerais, Brasil, em 1997, na qual quatro indivíduos tiveram contato com uma caverna habitada por morcegos. O diagnóstico de histoplasmose pulmonar aguda foi feito com o uso de critérios clínicos, sorológicos, radiológicos e epidemiológicos. Instituiu-se uma terapia antifúngica com cetoconazol (400mg/dia durante 30 dias), havendo remissão dos sintomas em poucos dias.

Palavras-chaves: Histoplasmose. *Histoplasma capsulatum*. Cetoconazol. Relato de casos.

Abstract An outbreak of histoplasmosis was spotted in Pedro Leopoldo, a city in Minas Gerais State, Brazil, in 1997, where four individuals had been in contact with a bat-inhabited cave. Acute pulmonary histoplasmosis diagnosis was made by the use of clinical, serologic, radiographic and epidemiological criteria. An antifungal treatment with ketoconazole (400mg daily for 30 days) was administered resulting in symptoms' remission in a few days.

Key-words: Histoplasmosis. *Histoplasma capsulatum*. Ketoconazole. Case report.

A histoplasmose é uma micose sistêmica cujo agente etiológico é o fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, tendo como formas clínicas mais usuais uma primoinfecção assintomática ou uma infecção pulmonar aguda^{5,7}. Outras formas menos frequentes são uma infecção pulmonar crônica⁷ e a histoplasmose disseminada¹, havendo também casos de histoplasmose ocular presumida⁸ e fibrose mediastinal⁴, ambas sem nenhuma relação direta com a infecção fúngica e talvez causadas por uma resposta localizada de hipersensibilidade ao antígeno do *Histoplasma*⁶.

O *H. capsulatum* cresce bem em solos com elevado conteúdo de nitrogênio, como o encontrado em fezes de aves e morcegos. Assim, áreas frequentadas por aves ou morcegos, tais como cavernas, árvores ocas, construções antigas e sótãos, são fontes importantes de infecção e, além disso, a própria movimentação do solo proporciona o transporte de esporos pelo ar. A infecção pulmonar não confere imunidade protetora, estando o paciente susceptível à reinfecção⁴. Fatores como idade, sexo e raça não

afetam a distribuição da doença, e nas últimas décadas o *H. capsulatum* tem surgido como um patógeno oportunista em pacientes com distúrbios da imunidade celular tais como transplantados, doentes imunodeprimidos, pacientes em corticoterapia prolongada e principalmente pacientes que desenvolveram a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)¹.

A infecção pulmonar aguda apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, sendo que usualmente a intensidade das mesmas está relacionada à quantidade de microconídias inaladas e à imunidade prévia do indivíduo⁶. A maior parte destes casos ocorre ao longo de focos epidêmicos, devido ao contato com fontes maciças de infecção. Esta forma clínica é geralmente autolimitada, e a maioria dos pacientes se recupera espontaneamente.

O município de Pedro Leopoldo, distante 45km da capital Belo Horizonte, não é uma área endêmica, porém, é rica em pequenas grutas e cavernas, algumas delas nunca exploradas, o que propicia e estimula a atividade espeleológica.

1. Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Endereço para correspondência: Prof. Geraldo Cunha Cury. Av. Alfredo Balena 190/10º andar, 30130-100 Belo Horizonte, MG.

Telefax: 55 31 3273-4985.

e-mail: gcury@medicina.ufmg.br.

Recebido para publicação em 7/12/1990.

PACIENTES E MÉTODOS

Relatam-se quatro pacientes com diagnóstico de histoplasmose pulmonar aguda acompanhados no período de 13/05/1997 a 28/08/1998. O diagnóstico foi baseado em avaliação epidemiológica, sinais e sintomas clínicos, radiografia de tórax, sorologia por imunodifusão radial dupla, e microscopia de escarro corado pelo método de Grocott-Gomori (prata-

metenamina) em um dos pacientes. O diagnóstico sorológico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1) foi descartado pelo teste imunoenzimático ELISA em todos os pacientes. Além disso, outros exames complementares foram realizados: hemograma e contagem de plaquetas, velocidade de hemossedimentação (VHS), exame de urina e dosagem de aminotransferases.

RESULTADOS

Caso 1 - Vinte e quatro anos, sexo masculino, procedente de Pedro Leopoldo, apresentou-se em 13/05/1997 com queixas de febre, cefaléia, inapetência, dores na coluna cervical e lombar, urina escura e tosse seca freqüente há sete dias. Vinte dias antes havia entrado com três amigos em uma pequena gruta em Pedro Leopoldo, sendo que os mesmos apresentavam sintomas semelhantes (casos 2, 3 e 4). Estava febril (39°C), acianótico, apresentando freqüência cardíaca (FC) de 96bpm, freqüência respiratória (FR) de 20irpm, pressão arterial (PA) de 132x76mmHg, além de roncos bilaterais à ausculta pulmonar. Dentre os exames complementares: VHS em 60' de 90mm, presença de alterações radiológicas, e uma sorologia para *H. capsulatum* positiva (1:1), estando o restante normal. Em 18/05/1997, foi iniciada a terapia antifúngica com cetoconazol oral na dose de 400mg/dia. Já em 05/06/1997, paciente voltou apresentando acentuada melhora (afebril), sendo a terapia antifúngica suspensa em 19/06/1997. Retornou assintomático nas consultas para controle e em 28/08/1998, com radiografia de tórax normal, recebeu alta ambulatorial.

Caso 2 - Dezenove anos, sexo masculino, proveniente de Vespasiano, foi atendido no dia 13/05/1997 com queixas de febre intensa durante todo o dia há treze dias, dores na coluna cervical, perda de peso, tosse seca e emagrecimento. Há 20 dias havia visitado gruta habitada por morcegos. Ao exame físico, o paciente estava bem prostrado, acianótico e febril (38,6°C). Tinha FC de 94bpm, FR de 17irpm e PA de 114x72mmHg. Além disso, apresentava diminuição difusa dos sons pulmonares normais, principalmente à direita. VHS em 60' de 62mm, presença de alterações radiológicas e uma sorologia para *H. capsulatum* positiva (1:4). Paciente foi submetido em 18/05/1997 a um exame de escarro em inclusão com parafina, que apresentou estruturas arredondadas coradas em preto pelo Grocott-Gomori (prata-metenamina) compatíveis com *Histoplasma* sp. Teve início no mesmo dia à terapia antifúngica com cetoconazol, 400mg/dia. Nos dias 05 e 19/06/1997 paciente retornou ao ambulatório assintomático, sendo o cetoconazol suspenso na última data. Em consulta de controle, no dia 03/07/1997, paciente retorna apresentando tosse e rinorréia, porém afebril e sem demais alterações clínicas-radiológicas. Foi submetido neste dia a novo exame de escarro em inclusão com parafina em que a pesquisa de fungos foi negativa. Retornou 7 dias após, com remissão das manifestações. Recebeu acompanhamento ambulatorial regular até quando em 28/08/1998, recebeu alta.

Caso 3 - Dezenove anos, sexo masculino, proveniente de Pedro Leopoldo, admitido no dia 15/05/1997 com queixas de febre, cefaléia, tosse seca, emagrecimento, urina escura e dores nas costas, há dez dias. Relatava visita à gruta há três semanas. O paciente estava prostrado, febril (38°C), acianótico e sem linfadenomegalias. Apresentava FC de 76bpm, FR de 22irpm e PA de 134x86mmHg. Uma série de exames complementares foi solicitada: leucócitos 10.500/mm³, com 13% de bastonetes, 53% de linfócitos e 11% de linfócitos atípicos, exame de urina demonstrando proteinúria (25mg/dl) e leve hematúria, VHS em 60' de 64mm, presença de alterações radiológicas e uma sorologia para *H. capsulatum* negativa, estando o restante dentro dos valores de referência. O cetoconazol foi iniciado em 18/05/1997 na dose de 400mg/dia, sendo que, em 05/06/1997, paciente retornou afebril relatando ganho de peso, melhora da tosse e dor esporádica à inspiração, principalmente à direita. Na mesma data, apresentava conjuntivas hiperemiadas com nódulos periceráticos e ponto branco temporal inferior na coróide do olho direito, denotando um quadro de uveíte. Prescrita corticoterapia local com dexametasona. Em 19/06/1997 paciente retornou ainda em uso do corticóide tópico e do cetoconazol oral, estando porém totalmente assintomático e apresentando cura da uveíte, sendo o cetoconazol suspenso. No mesmo dia obteve alta da Oftalmologia. Em 28/08/1998, paciente recebeu alta ambulatorial com estado clínico-radiológico normal.

Caso 4 - Dezoito anos, sexo masculino, proveniente de Vespasiano, atendido em 15/05/1997 com queixas de insônia, emagrecimento, sudorese, cefaléia, dores na coluna, tosse seca infreqüente e febre, há mais ou menos dez dias. Havia entrado em pequena gruta há três semanas. Estava afebril, acianótico, com FC de 82bpm, FR de 18bpm e PA de 126x82mmHg. Não possuía alterações na ausculta pulmonar. As alterações dos exames laboratoriais se restringiam à presença de alterações radiológicas e uma sorologia para *H. capsulatum* positiva (1:1). O paciente, por se achar em boas condições, não se submeteu à terapia antifúngica prescrita, porém, devido à relativa piora dos sintomas e à piora radiológica, optou pelo início da mesma em 09/06/1997. Em 19/06/1997, retornou já sem sintomas, e em 17/07/1997 veio ao ambulatório pela última vez, ainda em uso de cetoconazol, assintomático, não retornando posteriormente.

Tabela 1 – Características clínico-radiológicas dos quatro indivíduos que tiveram contato com a gruta em Pedro Leopoldo, Minas Gerais, maio de 1997.

Caso	Exame clínico-radiológico	Exame de escarro	Sorologia	Observações*
1	Febril (39°C), roncocal bilaterais à ausculta pulmonar, presença de alterações radiológicas**	não realizado	positiva (1:1)	boa evolução
2	Febril (38,6°C), diminuição difusa dos sons pulmonares normais, principalmente à direita, presença de alterações radiológicas**	estruturas sugestivas de <i>Histoplasma</i> sp	positiva (1:4)	boa evolução
3	Prostrado, febril (38°C), sem alterações na ausculta pulmonar, 1.365 bastonetes/mm ³ e 1.155 linfócitos atípicos/mm ³ , presença de alterações radiológicas**	não realizado	negativa	apresentou quadro de uveíte
4	Afebril, não possuía alterações na ausculta pulmonar, exames auxiliares sem alterações, presença de alterações radiológicas**	não realizado	positiva (1:1)	só iniciou tratamento após piora clínica-radiológica

* Os quatro pacientes foram tratados com cetoconazol (400mg/dia por 30 dias), sem apresentarem efeitos adversos;

** Os quatro pacientes apresentavam radiografia de tórax demonstrando imagens micronodulares difusas bilaterais e alargamento dos hilos pulmonares.

DISCUSSÃO

Após uma anamnese, em que foram valorizados os aspectos epidemiológicos, observou-se que os indivíduos tinham como *hobby* a espeleologia, e que haviam tido contato com uma gruta nunca antes explorada e habitada por grande quantidade de morcegos, localizada em Pedro Leopoldo. Assim, fica evidente a existência de um foco primário de infecção, além do envolvimento de pessoas diferentes com este mesmo foco, fatores relevantes no esclarecimento do diagnóstico etiológico da patologia dos pacientes, visto que, mesmo na ausência de critérios sorológicos, o tratamento foi instituído, como observado no caso 3. Os testes de laboratório apresentam rendimento diferente, dependendo da forma clínica da doença. O diagnóstico baseado na demonstração do fungo leveduriforme em cultura, exame direto de secreções ou estudo histopatológico de órgãos, é mais facilmente obtida nas formas disseminada e crônica da doença². Nos casos de histoplasmose pulmonar aguda, é infreqüente o achado do fungo em escarro, sendo o encontro de leveduras no escarro relacionado freqüentemente à presença de *Candida* sp, saprófita comum da cavidade oral². Assim, no exame de escarro em inclusão com parafina feito no caso 2, apesar de sugerir a presença de *Histoplasma* sp e constituir um dado a mais no julgamento clínico, não se pode afirmar com certeza tal fato².

O teste cutâneo e os testes sorológicos para detecção de anticorpos séricos (fixação de complemento e imunodifusão radial) possuem uma sensibilidade e especificidade razoáveis, podendo apresentar reações cruzadas com outras doenças fúngicas e não fúngicas¹⁰. Portanto, em pacientes com a forma aguda pulmonar, o melhor exame é a sorologia, devendo ser realizada por ocasião das queixas iniciais, e repetida após 2 a 4 semanas, apresentando ascensão de títulos de anticorpos específicos^{2, 6}. Assim, a tríade de dados clínicos, epidemiológicos e sorológicos permitiu definir o diagnóstico nos casos de histoplasmose pulmonar aguda. Não houve repetição da sorologia devido à não disponibilidade de recursos financeiros dos pacientes em fazê-lo.

As radiografias de tórax feitas pelos pacientes apresentaram em geral imagens hipotransparentes de padrão micronodular, difusas, em ambos os campos pulmonares, e alargamento dos hilos pulmonares, de aspecto lobulado, caracterizando linfadenomegalia.

Um dos pacientes apresentou um quadro de uveíte que poderia ser imputado ao *Histoplasma*, mas a inexistência de provas conclusivas que pudessem esclarecer a etiologia desta e a presença de diagnósticos diferenciais não permitiram a confirmação do dado³.

Embora tratando-se de uma análise descritiva, vale ressaltar que o cetoconazol mostrou-se útil de modo a evitar a progressão da doença nos quatro pacientes, mesmo que a remissão espontânea da mesma possa ocorrer na maioria dos casos⁹. É importante ressaltar que um dos pacientes (caso 4) iniciou o tratamento vinte dias após a primeira consulta, depois de sofrer uma piora clínica-radiológica, o que indicava a necessidade de tratamento específico. Ao contrário

deste, os outros pacientes iniciaram o tratamento uma semana após a primeira consulta, logo após o diagnóstico sorológico. Porém, todos os pacientes apresentaram melhora substancial por volta de dez dias após o início do tratamento e, além disso, não foi observada nenhuma reação colateral ao medicamento a curto e longo prazos, tendo sido o cetoconazol uma alternativa eficaz e barata para tratamento dos casos.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a colaboração dos Professores Ênio Roberto Pietra Pedroso e Cid Sérgio Ferreira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MT, Nishioka SA, Rocha A. Histoplasmose em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30:119-124, 1997.
2. Bradsher, RW. Histoplasmosis and blastomycosis. *Clinical Infectious Diseases* 22 S2:S102-S111, 1996.
3. Feman SS, Tilford RH. Ocular findings in patients with histoplasmosis. *Journal of the American Medical Association* 253:2534-2537, 1985.
4. Gurney JW, Conces DJ. Pulmonary histoplasmosis. *Radiology* 199:297-306, 1996.
5. Meals LT, McKinney WP. Acute pulmonary histoplasmosis: progressive pneumonia resulting from high inoculum exposure. *Journal of the Kentucky Medical Association* 96:258-260, 1998.
6. Negroni R. Histoplasmose. In: Veronesi F, Focaccia R (eds) *Tratado de Infectologia*, 9ª edição, Atheneu, São Paulo, p. 1120-1129, 1997.
7. Pedreira Júnior WL, Carvalho CR, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Romeiro-Neto MM. Histoplasmose pulmonar - considerações a propósito de quatro casos. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* 42:123-126, 1987.
8. Suttorp-Schulten MS. The etiology of the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Ocular Immunology and Inflammation* 5:71-72, 1997.
9. Wheat J. Histoplasmosis: recognition and treatment. *Clinical Infectious Diseases* 19 S1:S19-S27, 1994.
10. Wheat J, French ML, Kamel S, Tewari RP. Evaluation of cross-reactions in *Histoplasma capsulatum* serologic tests. *Journal of Clinical Microbiology* 23:493-499, 1986.