

# HISTOPLASMOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL COMO ÚNICA MANIFESTAÇÃO DA DOENÇA EM PACIENTES IMUNOCOMPETENTES

## Apresentação de dois casos

Guido C. Levi<sup>1</sup>, Cristina M. Pozzi<sup>2</sup>, Sônia M. D. S. Hirschheimer<sup>3</sup>,  
William H. Chahade<sup>4</sup>, Hélio R. Gomes<sup>5</sup>, Celso Granato<sup>6</sup>

**RESUMO** - Apresentamos dois casos de histoplasmose em que o acometimento do sistema nervoso central foi a única manifestação clínica da doença. Revisão da literatura permitiu confirmar a raridade dessa forma de patologia, em particular em crianças, sendo o segundo caso aqui apresentado o de mais baixa idade na literatura nacional. São feitos comentários sobre a variedade das apresentações clínicas e os principais diagnósticos diferenciais da doença. São discutidos os resultados laboratoriais, tanto em relação às alterações líquóricas quanto aos resultados sorológicos. Finalmente, é analisada a terapêutica dessa forma de infecção fúngica tanto em relação aos medicamentos utilizáveis quanto à duração prolongada aconselhável para o tratamento específico.

**PALAVRAS-CHAVE:** histoplasmose cerebral, meningite crônica, terapêutica antifúngica.

### **Central nervous system involvement by histoplasmosis as the unique manifestation of this disease in immunocompetent patients: presentation of two cases**

**ABSTRACT** - We present two patients with central nervous system involvement as the unique clinical manifestation of histoplasmosis. A clinical review confirmed the infrequency of this form of the disease, overall in childhood, being one of these cases the youngest in Brazilian reports. Comments about the diversity of clinical presentation and main differential diagnosis are presented. We analyze the serologic and cerebrospinal fluid results and, finally, discuss the drugs and duration of treatment.

**KEY WORDS:** cerebral histoplasmosis, chronic meningitis, antifungal therapy.

A infecção pelo *Histoplasma capsulatum* é relativamente comum em nosso meio. Lacaz e col.<sup>1</sup>, empregando o teste cutâneo da histoplasmina, verificaram positividade de 16,0% no Rio de Janeiro, 19,0% em São Paulo, 19,2% em Goiás e 27,5% no Pará. A maioria dessas infecções, no entanto, é oligo ou assintomática, sendo os casos com manifestação clínica franca uma pequena minoria (menos que 5% nas exposições de baixo nível, porém mais comum após exposições mais intensas<sup>2</sup>). As formas mais frequentemente descritas da histoplasmose são basicamente de dois tipos: 1. Doença progressiva grave, em geral disseminada, em indivíduos com comprometimento da imunidade. Nos anos mais recentes a

maioria desses casos foi descrita em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida<sup>3</sup>, havendo também relatos em pacientes com lupus eritematoso<sup>4,5</sup> e com a síndrome da linfopenia CD<sub>4</sub> idiopática<sup>6,7</sup>. 2. Doença localizada, em geral autolimitada, frequentemente em surtos, acometendo indivíduos imunocompetentes. Esses casos são majoritariamente quadros de acometimento pulmonar, ocorrendo em pessoas expostas a altas concentrações de fungo em ambientes ricos em excrementos de morcegos, como grutas, cavernas e sótãos<sup>8</sup>.

Já o acometimento do sistema nervoso central (SNC) é eventualidade incomum em pacientes sem deficiência de imunidade. Mais infrequente ainda é

<sup>1</sup>Serviço de Moléstias Infecciosas do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo SP, Brasil (HSPE); <sup>2</sup>Serviço de Neuropediatria do HSPE; <sup>3</sup>Serviço de Pediatria do HSPE; <sup>4</sup>Serviço de Reumatologia do HSPE; <sup>5</sup>Centro de Investigações em Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Fleury - Centro de Medicina Diagnóstica, São Paulo SP Brasil (Fleury); <sup>6</sup>Fleury.

Recebido 30 Janeiro 2003, recebido na forma final 28 Abril 2003. Aceito 13 Maio 2003.

Dr. Guido C. Levi - Rua Gil Eanes 45/52 - 04601-040 São Paulo SP - Brasil. E-mail gclevi@uol.com.br

sua ocorrência como única manifestação evidente da doença. A literatura internacional ressalta a baixa frequência desse achado<sup>9,10</sup>. A maior casuística publicada de histoplasmose do SNC, correspondente a 23 episódios em 18 pacientes da Indiana University Medical Center, somente relata oito casos em pacientes sem algum tipo de imunodepressão<sup>10</sup>. Em nosso meio, Machado e col.<sup>11</sup> também descrevem oito pacientes com esse tipo de acometimento, o mais jovem dos quais com 12 anos de idade. Tivemos oportunidade de diagnosticar mais dois casos de histoplasmose com comprometimento do SNC como única manifestação da doença e sem evidências de qualquer forma de imunodepressão. Um dos casos apresenta a particularidade de pertencer a grupo etário excepcionalmente descrito com esse tipo de patologia, já que se trata de criança com oito anos de idade.

Devido à raridade desses quadros e ao interesse em descrições que possam aumentar nossos conhecimentos a seu respeito, consideramos útil a divulgação desses casos, inclusive por alguns aspectos interessantes ligados à sua terapêutica.

## CASOS

**Caso 1.** Mulher de 38 anos de idade, natural e procedente de Cáceres (Mato Grosso). Seu quadro teve início em 5/2/2002, com o aparecimento de calafrios, dores pelo corpo e acentuação de cefaléia que recordou apresentar de forma leve já há algum tempo. No dia seguinte surgiu sonolência, dor occipital, vômitos, repetição de palavras e dificuldade em pronunciar-las. Neurologista solicitou exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) que revelou pequeno aumento na celularidade, às custas de linfomononucleares, e da proteinorraquia. Tomografia computadorizada (TC) de crânio teve resultado normal. Foi então iniciado tratamento básico [rifampicina/isoniazida/pirazinamida (RIP)] para tuberculose. Apresentou melhora clínica sem modificação dos parâmetros liquóricos. Hepatite tóxica levou à troca de terapêutica para esquema de segunda linha, ao qual foi adicionado corticosteróide após mais dois meses sem melhora liquórica. Os exames de LCR efetuados nesse período revelaram pleocitose moderada em torno de 150 células/mm<sup>3</sup>, com predomínio linfomonocitário, hiperproteinorraquia também moderada, ao redor de 100 mg/dL e hipoglicorraquia. Todas as pesquisas de agente etiológico foram negativas. Após sete meses do início do quadro foi vista por um de nós (GCL). A evolução foi considerada não típica de neurotuberculose, decidindo-se então investigar infecção fúngica. Na ocasião, o exame de LCR apresentava 165 células/mm<sup>3</sup>, hiperproteinorraquia moderada (111 mg/dL), aumento moderado do teor de globulina gama (25,2%), diminuição dos teores de glicose (23 mg/dL) e aumento discreto da atividade da adenosina deaminase (ADA) (7 UI/L). A pesquisa de bac-

térias e micobactérias foi negativa, mas as reações imunológicas para histoplasmose no soro (contraímuno eletroforese) e no LCR (contraímuno eletroforese) revelaram-se positivas com títulos de 1/32 e 1/64, respectivamente, a fixação de complemento também foi reagente no LCR. Hemograma e transaminases estavam normais assim como raio X tórax e TC de abdome. Em virtude de habitar longe de São Paulo e da impossibilidade naquele momento de internação para tratamento com anfotericina B, foi iniciada terapêutica com fluconazol oral na dose de 200 mg duas vezes ao dia. Houve melhora rápida da cefaléia e da disposição geral e após dois meses novo exame de LCR mostrou diminuição da celularidade (46 células/mm<sup>3</sup>), os teores de proteínas passaram para 47 mg/dL, com 19,5% de gamaglobulinas, e os de glicose de 23 para 46 mg/dL. Nesta ocasião, a reação de fixação de complemento mostrou-se reagente e a contraímuno eletroforese apresentava título de 1/8. Atualmente, com três meses de uso de fluconazol, permanece totalmente assintomática.

**Caso 2.** Menino de oito anos, natural e procedente de Itapeverica da Serra (São Paulo). Criança previamente hígida que apresentou quadro de dificuldade à marcha, adinamia e emagrecimento ao final de janeiro/2002. Neurocirurgião solicitou TC de crânio sem contraste que evidenciou leve dilatação tetraventricular e raio X de coluna vertebral que foi normal. Após cerca de um mês foi internado devido à piora do quadro, associado a importante dor lombar. Como antecedente familiar, pai portador de diabetes mellitus, com emagrecimento de 30 quilos em um ano,



Fig 1. Ressonância magnética da coluna tóraco-lombar na sequência T1 com contraste, evidenciando intenso realce meníngeo envolvendo a medula espinhal desde o segmento torácico até o saco dural.

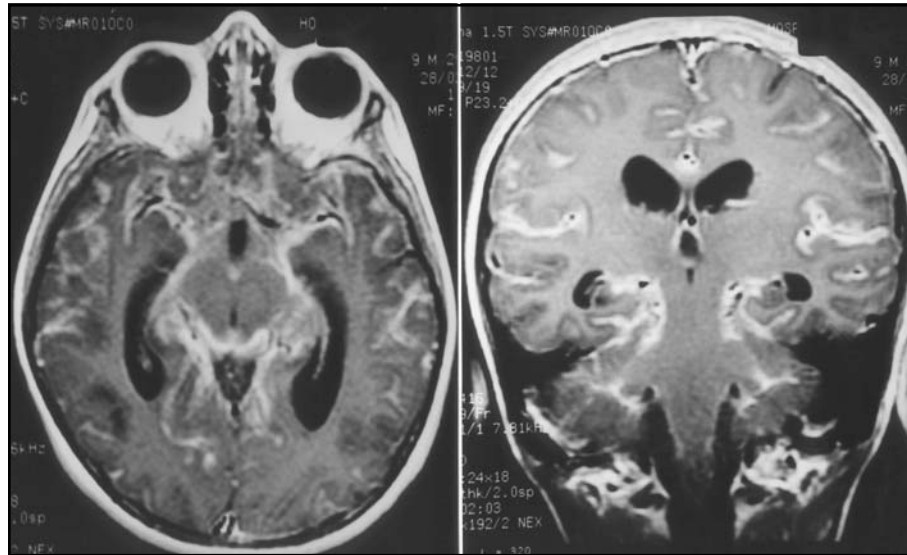


Fig 2. Ressonância magnética do crânio na seqüência T1 com contraste. A (plano axial): realce meníngeo difuso envolvendo principalmente as cisternas da base e sulcos cerebrais. B (plano coronal): realce meníngeo anormal envolvendo principalmente as fissuras silviana e inter-hemisférica, e sulcos cerebrais.

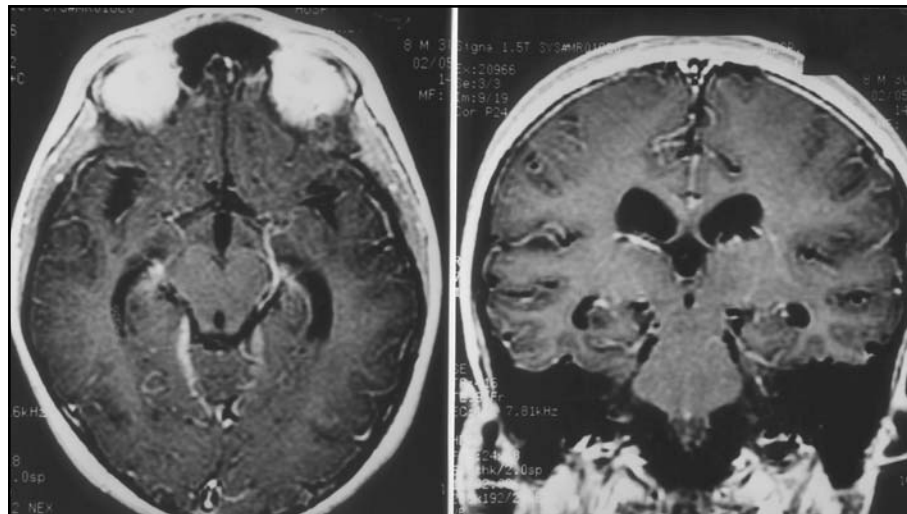


Fig 3. Ressonância magnética do crânio na seqüência T1 com contraste, sem alterações após dois meses de tratamento: A, plano axial; B, plano coronal.

alcoólatra, em acompanhamento neurológico por crises convulsivas. Epidemiologia para tuberculose era negativa. Relata contato com aves. Ao exame neurológico de entrada apresentava-se com fácies de dor, em atitude análgica com flexão de tronco para frente durante a marcha que se realizava a passos curtos e base pouco alargada. Hipotrofia muscular global, leve hipertonia e hiperreflexia profunda nos membros inferiores. Rigidez de nuca e sinal de Lasègue presentes. Musculatura paravertebral tensa e dolorosa à palpação. Ressonância magnética de encéfalo e coluna tóraco-lombar evidenciou realce meníngeo anormal sugestivo de processo inflamatório / infeccioso (Figs 1 e 2). Exame do LCR evidenciou pleocitose moderada com

120 células/mm<sup>3</sup>, predomínio linfomonocitário (84%) e hiperproteiorraquia de 500 mg/dL. Raios-X de tórax sem alterações. Iniciado esquema tríplice (RIP) para tuberculose e dexametasona, sendo substituído por anfotericina B após positividade de reação de fixação de complemento para histoplasmose tanto no LCR (32U) como no sangue (1/128). Todas as demais pesquisas imunológicas e culturas foram negativas, enzimas hepáticas estavam normais. Completou 42 dias de anfotericina B e ao final, controle líquórico mostrou 9 células/mm<sup>3</sup>, predomínio linfomonocitário (94%), proteinorraquia de 37 mg/dL e fixação de complemento para histoplasmose positiva 2U. Ressonância magnética de encéfalo e medula normais, sem realce meníngeo (Fig 3).

Recebeu alta assintomático, com fluconazol 200 mg/dia (está em uso há oito meses) e exame neurológico normal. Com seis meses de uso de fluconazol a contraímunoelctroforese no soro para histoplasmose foi reagente 1/16, LCR com 3 células/mm<sup>3</sup>, proteinorraquia 26 mg/dL e fixação de complemento para histoplasmose reagente 2 U.

## DISCUSSÃO

Inicialmente cabe ressaltar o que estes dois casos têm em comum: em ambos a suspeita diagnóstica inicial foi de neurotuberculose, e ambos foram tratados para essa patologia, no primeiro caso inclusive por vários meses. Pela semelhança dos quadros clínico e laboratorial e pela sua maior frequência, a neurotuberculose vem a se constituir no principal diagnóstico diferencial do acometimento do SNC pelo *H. capsulatum*, vindo a seguir esse mesmo tipo de patologia tendo outros fungos como agente etiológico. Por essa possível confusão diagnóstica, é necessário frisar a importância de ter em mente as infecções fúngicas, entre elas a histoplasmose, como causas a investigar nos casos com diagnóstico presuntivo de tuberculose do SNC em que não se verifica resposta positiva ao tratamento específico, justamente como ocorreu na primeira paciente.

Quanto ao segundo caso, cremos ser o de menor idade de histoplasmose do SNC descrito até hoje em nosso meio, mostrando o potencial dessa patologia de acometer inclusive crianças com poucos anos de idade, e frisando a necessidade de incluir esta infecção fúngica entre as possibilidades diagnósticas na investigação de meningoencefalites e meningites crônicas da infância.

Quanto ao quadro clínico de nossos casos, fica realçada a ampla variedade de apresentações que a doença pode ter. A primeira paciente chegou a nós relativamente bem, confirmando a afirmação de Machado e col.<sup>11</sup> de ser o quadro clínico por ocasião do diagnóstico em geral relativamente benigno. Tira-boschi e col.<sup>12</sup> ressaltam que o acometimento do SNC, embora ocorra em 10 a 25% dos pacientes com doença disseminada, pode não ser diagnosticado caso não haja procura ativa nesse sentido. Já o caso da criança se apresentou de forma mais grave, caracterizado por quadro de instalação subaguda com sintomas gerais e alteração de marcha seguido de importante quadro algico lombar, sem alterações do sensório, crises convulsivas ou sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, manifestações essas mais tipicamente encontradas em quadros de meningite. Da mesma forma, as alterações radiológicas observadas foram inespecíficas, no entanto compatíveis com processo inflamatório / infeccioso, com franca

aracnoidite difusa, lembrando também os achados da neurotuberculose.

Do ponto de vista laboratorial, o exame do LCR é imprescindível para o diagnóstico de processos meningíticos<sup>13</sup>. Os achados liquóricos são inespecíficos nas meningites causadas por fungos, e, habitualmente verificam-se pleocitose, predominantemente linfocitária, podendo, entretanto, ser observado percentual variado de neutrófilos, hiperproteinorraquia, com expressivo aumento das globulinas gama e hipoglicorraquia<sup>14</sup>. A pleocitose e a hipoglicorraquia são tanto mais intensas quanto maior for a atividade inflamatória provocada pelo microorganismo. De modo geral, a identificação de fungos através do exame micológico direto, assim como o seu crescimento em meio de cultura específico tem baixa sensibilidade, dificultando o diagnóstico. A exceção deve ser feita no envolvimento meningítico pelo *Cryptococcus neoformans*. As reações imunológicas atualmente empregadas para o diagnóstico liquórico das meningites por fungos são a fixação de complemento, a contraímunoelctroforese e a imunodifusão. A sensibilidade delas varia de acordo com os diferentes autores<sup>15,16</sup>, mas permite melhor abordagem terapêutica quando positivas. No seguimento terapêutico, a observação da diminuição dos títulos de anticorpos é sinal de sucesso no tratamento.

O fato das neuromicoses apresentarem, em geral, evolução mais longa traz como consequência, um quadro liquórico mais exuberante e muitas vezes não compatível com o quadro clínico apresentado, levando ao que temos chamado de "dissociação clínico-laboratorial", ou seja, um perfil liquórico bastante alterado para o quadro clínico apresentado.

Em ambos os casos apresentados fora feito um primeiro diagnóstico presuntivo de meningoencefalite tuberculosa. Esta conclusão diagnóstica inicial não é de todo incorreta, pois clinicamente essa entidade evolui de maneira subaguda e apresenta características liquóricas gerais que diferem sutilmente do padrão liquórico do envolvimento neurológico por fungos. Costumamos observar, nas meningoencefalites tuberculosas, pleocitose com perfil misto, hiperproteinorraquia pouco menos intensa que nos quadros micóticos e hipoglicorraquia mais acentuada. Além disso, um marcador bastante útil nesses casos é a determinação da adenosina deaminase (ADA) que está significativamente aumentada nas meningoencefalites tuberculosas<sup>17</sup>. Além do mais, muitos serviços não dispõem de metodologia imunológica para o diagnóstico específico de micoses e a introdução de terapêutica anti-tuberculosa deve ser

iniciada assim que se suspeite do diagnóstico. Dessa forma, a hipótese diagnóstica de neuromicose só é formulada após perceber-se que a terapêutica antituberculosa administrada não surte nenhum efeito. Os dois pacientes apresentavam quadro liquórico compatível com meningite por fungos, que pode ser mais especificamente determinada pelos métodos imunológicos utilizados. Além disso, a terapêutica antimicótica levou à melhora do perfil liquórico e diminuição dos títulos de anticorpos. Somente a interpretação criteriosa dos dados clínicos e laboratoriais conduz ao diagnóstico mais preciso. A determinação concomitante dos títulos de anticorpos no soro e no LCR é útil e permite avaliar se uma eventual ruptura da barreira hemato-encefálica não é a responsável pela presença de anticorpos séricos no sistema liquórico.

Finalmente, cabe comentar alguns aspectos relacionados à terapêutica. A anfotericina B é considerada a droga de escolha<sup>2</sup>, apesar de sua baixa penetração no SNC, talvez daí decorrendo a mortalidade relativamente elevada e o relato de recaídas até anos após tratamento aparentemente bem sucedido<sup>18</sup>. No entanto, mesmo com os azólicos (itraconazol e fluconazol) são também descritas recaídas<sup>5,19</sup>. Wheat e col.<sup>10</sup> ressaltam que cura total e definitiva após terapêutica anti-fúngica é obtida em menos de 50% dos casos. Assim sendo, embora a criança tivesse respondido bem à anfotericina B, após seis semanas de uso desse medicamento, optou-se por manutenção por muitos meses de droga anti-fúngica por via oral, no caso o fluconazol, como preconizado na literatura<sup>5</sup>.

Já a primeira paciente, por impossibilidade prática de administração da anfotericina B, recebeu medicação oral desde o início. Embora o itraconazol tenha ação contra o *H. capsulatum* superior à do fluconazol<sup>5</sup>, preferiu-se este último (bem como para a manutenção do segundo caso) devido a sua melhor penetração no LCR<sup>20</sup>. Essa opção foi também embasada em alguns relatos de sucesso terapêutico na literatura nesta forma da doença<sup>12,21-23</sup>. Embora esperássemos obter resposta favorável, como costuma ocorrer na maioria dos pacientes sem imunossupressão<sup>2</sup>, fomos agradavelmente surpreendidos pela rapidez da melhora clínica e laboratorial, em particular por ter nossa paciente adulta respondido a dose diária de 400 mg, sendo esta a dose mínima preconizada na literatura, preferindo a maioria dos autores iniciar posologias diárias mais elevadas, na faixa de 600 a 800 mg<sup>2,21,24,25</sup>. Embora a experiência com fluconazol na histoplasmose do SNC seja ainda pouco extensa, nossos resultados sugerem que ele possa ser uma útil alternativa terapêutica para esse tipo

de patologia mesmo na fase de indução terapêutica. Obviamente nossos pacientes deverão ser monitorados a longo prazo para a detecção de uma possível recaída da doença, eventualidade essa não excepcional mesmo em pacientes imunocompetentes<sup>2</sup>.

Foi obtido consentimento informado dos pacientes para inclusão de seus casos nesta publicação bem como aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa da Instituição.

**Agradecimentos** - Somos gratos as Sras. Edna Rother e Cleuza de Mello Rangel pelo auxílio nas referências bibliográficas.

## REFERÊNCIAS

- Lacaz CS. Histoplasmose. In Lacaz CS, Porto E, Martins JE, Heins-Vaccari E, Melo NT. Tratado de micologia médica Lacaz. 9.Ed. São Paulo: Sarvier, 2002:594-617.
- Wheat J. Histoplasmosis. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine* 1997;76:339-354.
- Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine* 1990;69:361-374.
- Sullivan AA, Benson SM, Ewart AH, Hogan PG, Whitby RM, Boyle RS. Cerebral histoplasmosis in an Australian patient with systemic lupus erythematosus. *Med J Aust* 1998;169:201-202.
- McKinsey DS, Kauffman CA, Pappas PG, et al. Fluconazole therapy for histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:996-1001.
- Spira TJ, Jones BM, Nicholson JK, et al. Idiopathic CD<sub>4</sub> + T-lymphocytopenia: an analysis of five patients with unexplained opportunistic infections. *N Engl J Med* 1993;328:386-392.
- Duncan RA, von Reyn CF, Alliegrò GM, Toossi Z, Sugar AM, Levitz SM. Idiopathic CD<sub>4</sub> + T-lymphocytopenia: four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:393-398.
- Paula A, Aidé MA. Histoplasmose no Brasil. *J Bras Med* 1979;37:67-82.
- Negróni R. Histoplasmose. In Veronesi R, Focaccia R (EDS). Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu, 1997:1120-1129.
- Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system: a clinical review. *Medicine* 1990;69:244-260.
- Machado LR, Nóbrega JP, Livramento JA, Vianna LS, Spina-França A. Histoplasmose do sistema nervoso central: aspectos clínicos em oito pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51:209-212.
- Tiraboschi I, Casas Parera I, Pikielny R, Scattini G, Micheli F. Chronic *Histoplasma capsulatum* infection of the central nervous system successfully treated with fluconazole. *Eur Neurol* 1992;32:70-73.
- Moreno de Carvalho OA. Meningites crônicas. In Machado LR, Livramento JA, Nóbrega JPS, Gomes HR, Spina-França A, (EDS). Neuroinfecção 98. São Paulo: Clínica Neurológica HC/FMUSP, 1998:115-118.
- Davis LE. Tuberculous meningitis. In Davis LE, Kennedy PGE. Infectious diseases of the nervous system. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000:481-498.
- Ordóñez N, Arango M, Gómez B, et al. Valor de las pruebas inmunológicas en el diagnóstico de la histoplasmosis meníngea. *Rev Neurol (Barc)* 1997;25:1376-1380.
- Livramento JA, Machado LR, Nóbrega JPS, Vianna LS, Spina-França A. Histoplasmose do sistema nervoso central: estudo do líquido cefalorraqueano em oito pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51:80-86.
- Ribera E, Martínez-Vasquez JM, Ocana I, Segura RM, Pascual C. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987;155:603-607.
- Gelfand JA, Bennett JE. Active histoplasma meningitis of 22 years duration. *JAMA* 1975;233:1294-1295.
- Negróni R, Palmieri O, Koren F, Tiraboschi IN, Galimberti RL. Oral treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis with itraconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1987;9(Suppl):S47-S50.
- Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR, Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989;149:2301-2308.
- Knapp S, Turnherr M, Dekan G, Willinger B, Stingl G, Rieger A. A case of HIV - associated cerebral histoplasmosis successfully treated with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:658-661.
- Tabbal SD, Harik SI. Images in clinical medicine: cerebral histoplasmosis. *N Engl J Med* 1999;340:1176.
- Rivera IV, Curless RG, Indacochea FJ, Scott GB. Chronic progressive CNS histoplasmosis presenting in childhood: response to fluconazole therapy. *Pediatr Neurol* 1992;8:151-153.
- Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* 1994;330:263-272.
- Powderly WG. Histoplasmosis. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1996;2:28-30.