

Síndrome de restauração imune associada à histoplasmose *

Histoplasmosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome

Leny Passos¹

Monica Santos³

Luiz Carlos de Lima Ferreira⁵

Carolina Talhari²

Rodrigo Ribeiro-Rodrigues⁴

Sinesio Talhari⁶

Resumo: Paciente masculino, 27 anos, portador de HIV, com quadro de histoplasmose cutânea disseminada. Terapia antirretroviral oral e anfotericina B por via EV (dose total acumulada 0,5g) foram introduzidas, verificando-se rápida cicatrização das lesões após duas semanas. A anfotericina B foi substituída por itraconazol (200mg/dia). O paciente interrompeu voluntariamente os tratamentos. A terapia antirretroviral foi reintroduzida, havendo aumento da contagem de células T CD4-positivas (No restante do texto, a autora usa o símbolo “+” (T CD4+) ao invés da palavra “positiva”. O que fazer neste caso? Seguimos o padrão do restante do texto ou acatamos essa opção da autora no resumo?!). Neste momento, diagnosticou-se histoplasmose ganglionar. O aumento da contagem de células T CD4-positivas (de novo aqui), associado à redução da carga viral a níveis inferiores ao limite de detecção após a reintrodução da terapia antirretroviral, sugere que essa piora clínica paradoxal seja uma síndrome de restauração imune.

Palavras-chave: Histoplasma; Histoplasmose; Reação em cadeia da polimerase

Abstract: A 27-year-old HIV-positive male patient with disseminated cutaneous histoplasmosis was treated with both HAART and amphotericin B (total accumulated dose of 0.5g). Amphotericin B was later replaced with itraconazole (200mg/day). Two months after therapy had been started and the cutaneous lesions had healed, the patient interrupted both treatments voluntarily and his health deteriorated. HAART was then re-introduced and CD4+ cell count increased sharply at the same time as lymph node histoplasmosis was diagnosed. This paradoxical response ? the relapse of histoplasmosis and concomitant increase in CD4+ cell count and undetectable viral load after resumption of HAART ? suggests that this was a case of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS).

Keywords: *Histoplasma*; Histoplasmosis; Polymerase chain reaction

INTRODUÇÃO

As doenças associadas à reconstituição da imunidade (DARI), também denominadas síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), doença de restauração imune (DRI) ou síndromes de reconstituição imune (SRI), constituem importante capítulo da área médica, particularmente em doentes com AIDS, durante os primeiros meses de tratamento antirretroviral (TARV). Antes dos relatos de SRI em doentes portadores de Aids, foram descritos casos de

pacientes com tuberculose (TB), que apresentavam piora clínica, paradoxal, após o início do tratamento específico. Deitel, em 1984, na avaliação de 23 doentes com linfadenomegalia cervical associada à tuberculose, verificou, em 3 desses casos, aumento ganglionar, inexplicável, nos primeiros 5 meses de quimioterapia.¹ Rao, em 1995, observou fenômeno peculiar, também paradoxal, em 4 enfermos que, durante o tratamento para meningite tuberculosa,

Recebido em 05.11.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 25.11.2010.

* Trabalho realizado na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM) – Manaus (AM), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Especialista em Hematologia – Hematologista da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) – Manaus (AM), Brasil.

² Doutorado – Professora de Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) – Manaus (AM), Brasil.

³ Doutorado – Dermatologista da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM) – Manaus (AM), Brasil.

⁴ Doutorado – Pesquisador do Núcleo de Doenças Infecciosas, Departamento de Patologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) – Vitória (ES), Brasil.

⁵ Doutorado – Patologista da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM) – Manaus (AM), Brasil.

⁶ Doutorado – Diretor da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM) – Manaus (AM), Brasil.

desenvolveram novas lesões, progressivas, principalmente sob a forma de tuberculomas cerebrais, os quais regrediam com a associação de corticoides ao tratamento específico.² Na literatura, esses episódios de piora clínica da tuberculose, durante o tratamento, são denominados resposta paradoxal.²⁻⁴

French et al (1992) observaram que, desde a introdução da zidovudina (AZT) para o tratamento da Aids, nos anos 90, surgiram relatos de reações paradoxais, com piora clínica de doenças infecciosas oportunistas e graves reações inflamatórias em alguns pacientes.⁵ Essas reações estavam associadas à recuperação parcial do sistema imune, e à existência de processos infecciosos pré-existentes, com manifestações que variavam de acordo com o patógeno, autolimitadas ou disseminadas, com riscos de sequelas ou morte. Posteriormente, o mesmo grupo relatou que, desde a introdução das associações de antirretrovirais de alta potência (TARV), houve aumento significativo no registro dessas reações paradoxais em todo o mundo.⁶

A introdução da TARV, em 1996, resultou em importante queda na taxa da mortalidade relacionada à AIDS.⁷ Na Europa, em 2 anos, o número de mortes foi reduzido em 50% quando comparado ao período anterior. Como resultado da TARV, verifica-se a diminuição da replicação viral e aumento do número de células T CD4⁺.⁸

Porém, em expressivo número de pacientes, a recuperação da imunidade pode induzir à SRI.^{8,9} A SRI é relatada em 15-25% dos pacientes sob TARV sendo, provavelmente, maior (30-45%) em doentes com infecção oportunista prévia.^{10,11} Segundo Lehloeny & Meintjes (2006), a frequência de manifestações dermatológicas na SRI pode ocorrer em 52% a 78% dos pacientes.¹⁰

Além da tuberculose, outras doenças infecciosas e de diferentes etiologias foram descritas em associação com a recuperação da imunidade. De acordo com Myes et al. (2010), as principais doenças associadas à reconstituição da imunidade são as micobacterioses, micoses, viroses, parasitoses, doenças autoimunes, e onco-hematológicas. Recentemente, foi relatado o primeiro caso de SRI associado à *Leishmania guyanensis*.¹²

Neste artigo, é apresentado um paciente com AIDS e histoplasmose cutânea disseminada que, durante a TARV, utilizada irregularmente, desenvolveu quadro sugestivo de SRI.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 27 anos, natural e procedente de Parintins, Amazonas, foi atendido em setembro de 2007 no Serviço de Dermatologia, com

quadro de histoplasmose cutânea disseminada, confirmada pelo exame histopatológico e cultura (Figuras 1A e 1B). O paciente tinha sorologia positiva para HIV há seis meses e não fazia TARV. Nesta ocasião, apresentava perda ponderal, mal-estar geral e linfadenomegalia axilar e inguinal. A contagem de linfócitos T CD4⁺ era 42 células/mm³ e a carga viral, 153.024 cópias RNA/mL (5,2 Log₁₀ cópias RNA/mL), o que confirmou o diagnóstico de AIDS (Figura 1A, Tabela 1). Nesse momento, face à exuberância do quadro clínico, o caso foi publicado.¹³

O paciente foi tratado com anfotericina B (dose acumulada de 0,5g) e TARV (zidovudina 600mg/dia, lamivudina 300mg/dia e efavirenz 600mg/dia), com boa resposta terapêutica. Após a alta hospitalar e regressão das manifestações cutâneas, a anfotericina B foi substituída por itraconazol (200mg/dia), por via oral, durante 30 dias; a seguir, a dose foi diminuída para 100mg/dia. As manifestações cutâneas regrediram e, meses mais tarde, o paciente interrompeu, voluntariamente, o tratamento antifúngico (Figura 1C). Nesse momento, a contagem de células TCD4⁺ era 434 células/mm³ e a carga viral do HIV-1 indetectável. Em agosto de 2008, o paciente interrompeu, por conta própria, a TARV (394 células T CD4⁺/mm³ e carga viral indetectável). Cinco meses

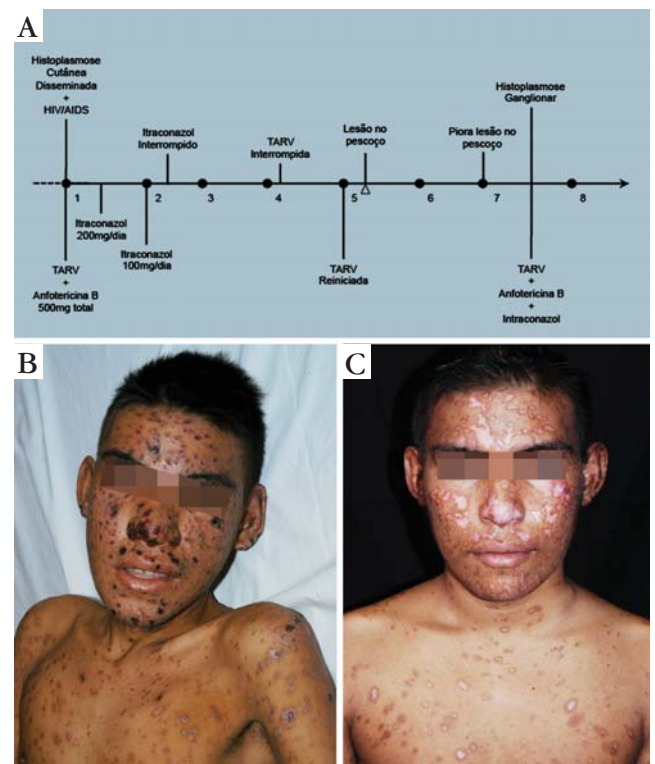


FIGURA 1: A. Fluxograma ilustrando a evolução do caso; B. Paciente antes do início do tratamento; C. Paciente após o tratamento com anfotericina B/itraconazol

após a interrupção, houve piora do seu estado geral (58 células T CD4⁺/mm³ e carga viral 68.821 cópias RNA/mL, 4,8Log₁₀cópias RNA/mL), sendo reintroduzida a TARV. Em janeiro de 2010, o enfermo foi reexaminado, apresentando lesões ganglionares cervicais, simétricas, fistulizadas, sugestivas de escrofuloderma (Figura 2). O exame dermatológico evidenciava lesões cicatriciais disseminadas, sem evidência de reativação dermatológica. O teste tuberculínico foi negativo; a pesquisa de BAAR no escarro e a reação da polimerase em cadeia (PCR) não evidenciaram *Mycobacterium tuberculosis*, descartando a hipótese de escrofuloderma. O exame histopatológico da biópsia ganglionar evidenciou dermatite granulomatosa, com numerosas estruturas arredondadas e basofílicas, compatível com o diagnóstico de histoplasmose (Figuras 3A e 3B). O diagnóstico de *Histoplasma capsulatum* foi confirmado pela PCR (Figura 3C). Nesse momento, o paciente apresentava 303 células T CD4⁺/mm³ e carga viral indetectável (Tabela 1). Introduziu-se tratamento com anfotericina B, por via EV (dose total acumulada 0,5g), verificando-se rápida cicatrização das lesões após duas semanas; a anfotericina B foi, então, substituída por itraconazol na dose de 200mg/dia (Figuras 1A e 4). Seis meses após a alta hospitalar, não havia evidência de reativação do quadro; o enfermo apresentava 360 células/mm³ e carga viral indetectável.

A análise da evolução da contagem de células T CD4⁺, bem como de sua razão (CD4/CD8), mostrou aumento significativo na contagem de linfócitos T CD4⁺: de 58 células/mm³ em janeiro de 2009 para 221 células/mm³ em agosto de 2009 (381%) e 303

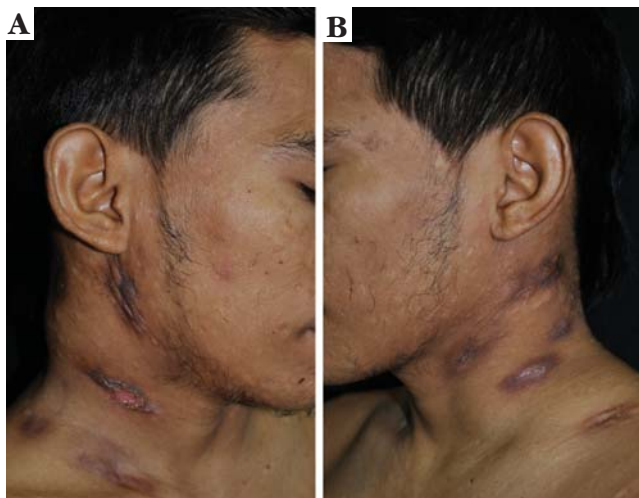


FIGURA 2: A. Histoplasmose ganglionar, após a reintrodução da TARV. Lesões ganglionares, cervicais, simétricas. A. Gomas e ulcerações, lado direito do pescoço, e B. lado esquerdo

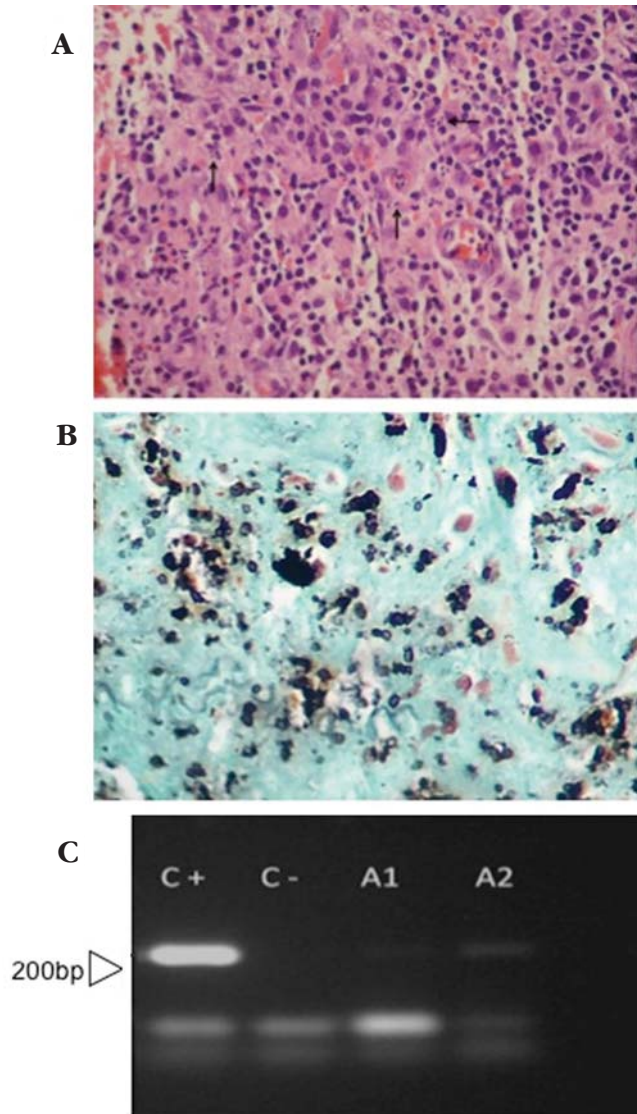


FIGURA 3: A. Diagnóstico histopatológico e molecular de *Histoplasma capsulatum*. A. Lâmina histopatológica corada pela hematoxilina e eosina (aumento de 400x, setas apontam para a presença do patógeno); B. Lâmina histopatológica corada pela técnica de Grocott (aumento de 400x); e C. Resultado de eletroforese em gel de agarose da; detecção de amplicon específico para *Histoplasma capsulatum* (200pb, amostra C+ = controle positivo, C- = controle negativo, A1 e A2 = amostras do paciente)

células/mm³ em janeiro de 2010 (522%) (Gráfico 1). Quando a razão CD4/CD8 foi analisada, perfil semelhante foi encontrado. Com exceção do momento do diagnóstico inicial de AIDS (setembro/2007) e da reintrodução da TARV (janeiro de 2009), as determinações de carga viral do HIV-1 mantiveram-se abaixo do limite mínimo de detecção (Tabela 1). Considerando-se o aparecimento da histoplasmose ganglionar, o aumento da contagem de células T CD4⁺ e a redução da carga viral a níveis



FIGURA 4: A. Histoplasmose ganglionar, após a reintrodução da TARV. Lesões ganglionares, cervicais, simétricas. A. Gomas e ulcerações, lado direito do pescoço, e B. lado esquerdo

abaixo do limite de detecção após a reintrodução da TARV, essa paradoxal piora clínica foi interpretada como SRI.

DISCUSSÃO

Em pacientes com SRI ocorre redistribuição de células T de memória (CD45RO⁺) do tecido linfoide para os órgãos, com restauração mais rápida de células T CD4⁺ e CD8⁺ inflamatórias em relação às células T regulatórias, fenômeno que leva a desequilíbrio da resposta imune.¹⁴ Este desequilíbrio expressa-se por aumento significativo da resposta tecidual inflamatória frente a antígenos ou a agentes infecciosos diversos, após produção exacerbada de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias.¹⁴

Muller et al (2010) realizaram meta-análise de 54 estudos relativos à SRI, abrangendo mais de 13.000 pacientes em 22 países.¹⁵ Verificaram que a SRI é mais frequente em pacientes que iniciam TARV, com linfócitos T CD4⁺ ≤ 50 células/mm³. A análise da série histórica da contagem de linfócitos T CD4⁺ do caso aqui relatado mostra que, em setembro de 2007 (introdução da TARV), o paciente apresentava 42 células T CD4⁺/mm³ e, em janeiro de 2008, houve aumento de 10,3 vezes (434 células T CD4⁺/mm³). Este aumento expressivo na contagem de linfócitos T CD4⁺ estava associado à redução significativa da carga viral, reduzida para 5,2 Log₁₀ cópias de RNA/mL, abaixo do limite de detecção.

Os casos de SRI podem ser divididos em dois grupos: o primeiro, caracterizado por piora, paradoxal, de doença oportunista pré-existente, na vigência de tratamento antirretroviral, e o segundo em que, sob a TARV, ocorre, pela primeira vez, a SRI - esse quadro é denominado *unmasking type*.¹⁰

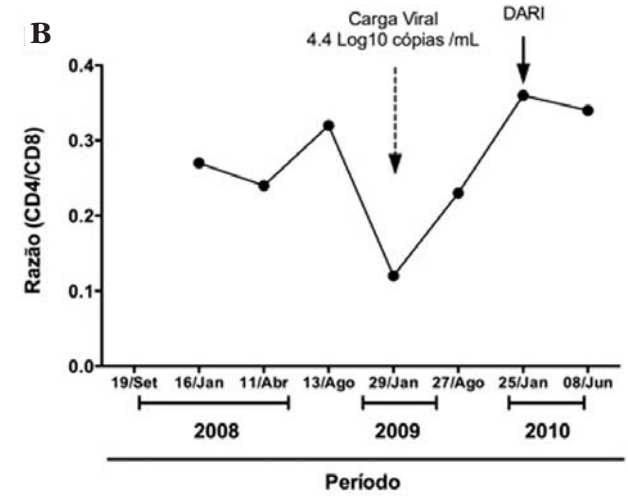
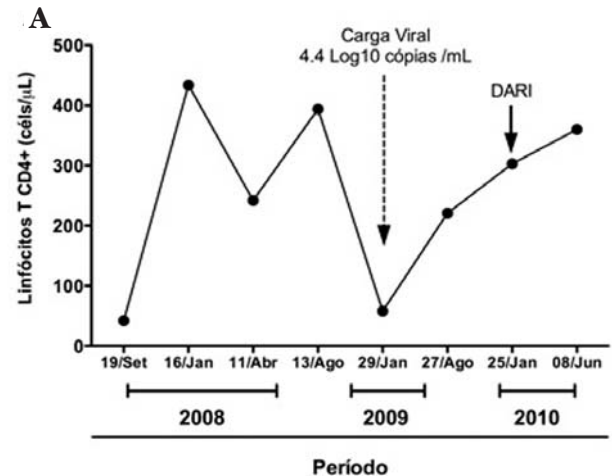


GRÁFICO 1: Status imunológico do paciente. A. Evolução da contagem de células T CD4⁺ e B. Evolução da razão CD4/C8. Setas destacam a degradação do quadro imunológico do paciente após a descontinuação voluntária da TARV e o aparecimento da DARI, após a reintrodução da TARV e o aumento abrupto da contagem de células T CD4⁺

Segundo Meys et al.⁹, as doenças associadas à reconstituição da imunidade compreendem quatro subtipos: 1) Síndrome inflamatória de reconstituição inflamatória da imunidade, relacionadas a micobacterioses e outras doenças infecciosas; 2) Doenças que ocorrem durante a reconstituição da imunidade, com patogênese não associada à inflamação - o sarcoma de Kaposi é um exemplo; 3) Doenças autoimunes - doença de Graves e doenças de etiologia desconhecida, tais como a sarcoidose, constituem exemplos desse subgrupo; 4) Doenças frequentemente observadas em pacientes sob TARV, dentre elas o herpes simples, herpes zóster, molusco contagioso e HPV.

TABELA 1: Status imunológico e virológico do paciente

Data	2007		2008		2009		2010	
	19/Set	16/Jan	11/Abr	13/Ago	29/Jan	27/Ago	23/Jan	08/Jun
Visita/Internação	1	2	3	4	5	6	7	8
Carga Viral*	5,2	ALD***	ALD	ALD	4,8	ALD	ALD	ALD
CD4**	42	434	242	394	58	221	303	360
CD8**	--	1617	1020	1238	475	971	849	1051
CD4/CD8	--	0,27	0,24	0,32	0,12	0,23	0,36	0,34

* - Carga Viral do HIV expressa em Log10 número de cópias de RNA/mL

** - Contagem de linfócitos T CD4 e CD8 expressa em número de células/ μ L

*** - ALD = Abaixo do limite mínimo de detecção

O caso relatado enquadra-se no primeiro subgrupo, ou seja, síndrome de reconstituição inflamatória da imunidade. Apresenta características particulares, principalmente no que se relaciona ao diagnóstico diferencial entre recidiva da histoplasmose, secundária à falha terapêutica dos antirretrovirais ou consequente à suspensão da profilaxia do antimicótico, e síndrome de reconstituição imune. A ausência de lesões ativas sobre as cicatrizes e o aparecimento de lesões ganglionares, muitas fistulizadas, na região cervical, são similares ao que se observa nos casos de

tuberculose e histoplasmose sob tratamento antirretroviral.¹ A redução da carga viral, o aumento da contagem de linfócitos T CD4+ em relação ao momento do diagnóstico de AIDS e a rápida resposta ao tratamento específico permitem estabelecer o diagnóstico diferencial entre recidiva consequente à queda da imunidade e SRI. O conhecimento desses quadros de piora paradoxal é de grande importância para o paciente e para o clínico que o acompanha, pois evita exames desnecessários, mudança de tratamento antifúngico ou troca de antirretrovirais. □

REFERÊNCIAS

- Deitel M, Saldanha CF, Borowy ZJ, Ronald AC, Krajden S. Treatment of tuberculous masses in the neck. *Can J Surg*. 1984;27:90-3.
- Rao GP, Nadh BR, Hemaratnan A, Srinivas TV, Reedy PK. Paradoxical progression of tuberculous lesion during chemotherapy of central nervous system tuberculosis. *J Neurosurgery*. 1995;83:359-62.
- Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL, Japour AJ. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet*. 1998;351:252-5.
- Park JA, Park SS, Park SE. A paradoxical reaction during antituberculosis therapy for congenital tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2009;13:e279-81.
- French MA, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS*. 1992;6:1293-7.
- French MA. HIV/AIDS immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009;48:101-7.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362:22-9.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20:221-4.
- Meys R, Gotch FM, Bunker CB. Human papillomavirus in the era of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus: an immune reconstitution-associated disease. *Br J Dermatol*. 2010;162:6-11.
- Lehoenya R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune inflammatory syndrome. *Dermatol Clin*. 2006;24:549-70.
- Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:946-53.
- Chrusciak-Talhari A, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C, Silva RM Jr, Ferreira LC, Botileiro SF, et al. Case Report: Tegumentary Leishmaniasis as the Cause of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Patient Co-infected with Human Immunodeficiency Virus and *Leishmania guyanensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81:559-64.
- Talhari C, Talhari S, Massone C. Widespread crusted lesions in a patient with HIV--quiz case. *Arch Dermatol*. 2009;145:1447-52.
- Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS*. 2001;15(Suppl 2):S11-5.
- Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:251-61.

MAILING ADDRESS / ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Carolina Talhari
Av. Pedro Teixeira, nº 25
CEP 69040-000 Manaus (AM) – Brasil
E-mail: carolinatalhari@gmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Passos L, Talhari C, Santos M, Ribeiro-Rodrigues R, Ferreira LC, Talhari S. Síndrome de restauração imune associada à histoplasmose. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4 Supl 1):S168-72.