



Aspergilose pulmonar invasiva aguda, logo após exposição ocupacional a água poluída barrenta, em indivíduo previamente saudável

Vikas Pilaniya¹, Kamal Gera¹, Rajesh Gothi², Ashok Shah¹

1. Department of Respiratory Medicine, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Delhi, India.
2. Department of Radiology and Imaging, Saket City Hospital, Saket, New Delhi, India.

Recebido: 23 fevereiro, 2015.
Aprovado: 28 julho, 2015.

Trabalho realizado no Department of Respiratory Medicine, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Delhi, India.

RESUMO

A aspergilose pulmonar invasiva (API) ocorre predominantemente em indivíduos imunocomprometidos com neutropenia grave. A ocorrência de API aguda após exposição breve, mas maciça, a conídios de *Aspergillus* sp. em indivíduos previamente saudáveis já foi documentada, embora apenas seis casos tenham sido relatados. O diagnóstico foi tardio em todos os seis pacientes afetados, dos quais cinco foram a óbito. Relatamos o caso de um homem de 50 anos de idade, HIV negativo, trabalhador de manutenção de tubulação de água, que apresentou dispneia e febre de início agudo um dia após trabalhar 2 h em uma vala funda contendo água poluída e barrenta. Num período de um mês, seu estado geral se deteriorou acentuadamente, apesar da antibioticoterapia. Exames de imagem mostraram nódulos bilaterais difusos com cavitação, alguns dos quais circundados por opacidade em vidro fosco sugestiva de sinal do halo (uma característica da API). As culturas (de amostras de escarro/aspirado brônquico) e a sorologia foram positivas para *Aspergillus fumigatus*. Após iniciado o tratamento com itraconazol, o paciente melhorou. Concluímos que a exposição maciça a conídios de *Aspergillus* pode levar a API em indivíduos imunocompetentes.

Descritores: Exposição ambiental; Azois; Poluição da água; Imunocompetência; Aspergilose pulmonar invasiva.

INTRODUÇÃO

Os fungos do gênero *Aspergillus* podem causar uma grande variedade de distúrbios respiratórios, dependendo do estado imunológico do paciente. Tais distúrbios podem variar de simples reações alérgicas e colonização saprofítica até a destruição do tecido pulmonar com disseminação sistêmica, designada aspergilose pulmonar invasiva (API), que pode ser fatal. A API tipicamente ocorre em pacientes imunocomprometidos, com ou sem neutropenia. Atualmente, vem sendo observada também em pacientes críticos, sem imunossupressão aparente, em unidades de terapia intensiva. Outros fatores de risco predisponentes incluem quimioterapia (em pacientes com malignidade hematológica aguda), alcoolismo, diabetes mellitus, terapia de imunossupressão (em receptores de transplantes de órgãos) e altas doses de corticosteroides sistêmicos.^(1,2)

Há poucos relatos de API aguda causada por exposição breve, mas maciça, a *Aspergillus* sp. A busca na literatura revelou quatro relatos de seis casos que ocorreram em indivíduos imunocompetentes.⁽³⁻⁶⁾ Também há alguns relatos de API aguda em indivíduos imunocompetentes após quase afogamento em água contaminada.⁽⁷⁾ A raridade de tais cenários nos levou a relatar o caso de um homem previamente saudável de 50 anos de idade que desenvolveu API após trabalhar 2 h em uma vala contendo água poluída barrenta.

RELATO DE CASO

Homem de 50 anos de idade, HIV negativo, ex-fumante, trabalhador de manutenção de tubulação de água junto ao órgão desabastecimento de água do estado de Delhi, Índia, foi encaminhado ao nosso instituto para avaliação de dispneia e febre que haviam evoluído de forma aguda e atingiu um pico num período de três dias. Apresentou-se novamente a nós após um mês, e sua evolução clínica se caracterizava por dispneia progressiva aos esforços, juntamente com tosse e escarro escasso e mucoide, acompanhados de febre baixa intermitente com calafrios e rigores. Ausência de sibilância, dor torácica, palpitações e hemoptise.

Quando questionado, relatou ter sido exposto a água poluída barrenta por 2 h enquanto trabalhava em uma vala funda, para consertar uma tubulação de água, um dia antes do início dos sintomas. Porém, negou enfaticamente ter aspirado qualquer quantidade da mesma. O paciente era totalmente saudável antes desse evento e não tinha história de uso de corticosteroides ou qualquer outra medicação. Apresentava carga tabágica de 10 anos-maço: antes de parar de fumar há 10 anos, havia fumado 10 cigarros por dia durante 20 anos. O tipo de cigarro que ele fumou é conhecido como *bidi* (ou *beedi*), que é fabricado na Índia e consiste em tabaco seco ao sol, moído muito fino, enrolado em uma folha marrom de

Endereço para correspondência:

Ashok Shah. Department of Respiratory Medicine, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Delhi, 110007, India.
Tel.: 91 11 2543-3783. Fax: 91 11 2766-6549. E-mail: ashokshah99@yahoo.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Diospyros melanoxylon ou *Diospyros ebenum* — duas plantas de folha larga nativas da Índia.⁽⁸⁾

Ao exame físico, o paciente de meia idade apresentava dificuldade respiratória. Ausência de palidez, hipocratismo digital e cianose. Apresentava taquipneia, com frequência respiratória de 25 ciclos/min, e febre. A excursão diafragmática, embora rápida, era comparável em ambos os lados. Sons respiratórios de mesma intensidade eram audíveis bilateralmente, juntamente com estertores grossos bibasais.

Respirando ar ambiente, o paciente apresentava SpO₂ de 90%, com pH de 7,37, PaCO₂ de 41,2 mmHg e PaO₂ de 46 mmHg. A contagem total de leucócitos foi de 28,6 × 10³ células/μl, sendo que os neutrófilos representaram 89%. Os resultados do eletrocardiograma, da análise da urina e do teste de glicose no sangue, bem como dos testes de função renal e hepática, estavam todos dentro dos limites normais. A radiografia de tórax realizada após o início dos sintomas mostrou consolidações multifocais bilaterais com cavitação em algumas das lesões (Figura 1A). A TCAR de tórax com contraste realizada uma semana após o início dos sintomas revelou múltiplas áreas de consolidação bem como lesões nodulares de tamanhos variados com limites mal definidos. Algumas dessas lesões apresentavam cavitação, enquanto outras eram circundadas por opacidade em vidro fosco, sugestiva de sinal do halo (Figura 1B). A ultrassonografia abdominal revelou hepatomegalia com infiltração gordurosa grau 2. A baciloscopia e as culturas de escarro revelaram ausência de crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* e outros organismos aeróbicos. Porém, as culturas de escarro apresentaram crescimento puro de *Aspergillus fumigatus*.

A espirometria mostrou que o paciente apresentava CVF de 3,01 l (82% do previsto), VEF₁ de 1,88 l (62% do previsto) e relação VEF₁/CVF de 0,62. Esses resultados são indicativos de doença pulmonar obstrutiva moderada sem resposta ao broncodilatador.

A fibrobroncoscopia revelou mucosa hiperêmica com manchas esbranquiçadas e focos de sangramento de mucosa no lobo superior direito. As culturas de escarro pós-broncoscopia e de aspirado brônquico apresentaram crescimento significativo de *A. fumigatus*. No teste cutâneo, o paciente também apresentou reatividade imediata a *A. fumigatus* e *A. niger*. A IgE sérica total foi de 114 quilo unidades de alérgeno por litro (kUA/l; referência < 64 kUA/l), e o imunoenensaio enzimático com fluorescência (ImmunoCAP 100E; Phadia, Uppsala, Suécia) identificou anticorpos IgE e IgG específicos contra *A. fumigatus*. Múltiplas biópsias endobrônquicas e transbrônquicas de ambos os pulmões demonstraram inflamação crônica inespecífica. O aspirado brônquico revelou-se negativo para *M. tuberculosis* e qualquer outro organismo aeróbico.

O paciente foi diagnosticado com API. O diagnóstico foi fundamentado pelo crescimento significativo de *A. fumigatus* observado nas culturas de escarro após a broncoscopia, bem como nas de aspirado brônquico. O paciente iniciou tratamento com itraconazol (200 mg duas vezes ao dia por dois meses), juntamente com tratamento para doença pulmonar obstrutiva na forma de um β₂-agonista inalatório de longa duração e um antagonista muscarínico inalatório. O paciente apresentou notável melhora clínica, e os exames de imagem do tórax mostraram resolução importante das lesões, com fibrose residual (Figuras 2A e 2B). Encontra-se atualmente em tratamento regular para doença pulmonar obstrutiva, cuja gravidade diminuiu consideravelmente, e amplamente assintomático.

DISCUSSÃO

A API, observada predominantemente em indivíduos imunocomprometidos, é uma forma de pneumonia causada por *Aspergillus* spp., mais comumente o *A. fumigatus*. Vem sendo observada cada vez mais em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva e em receptores de transplantes de órgãos.^(1,2)

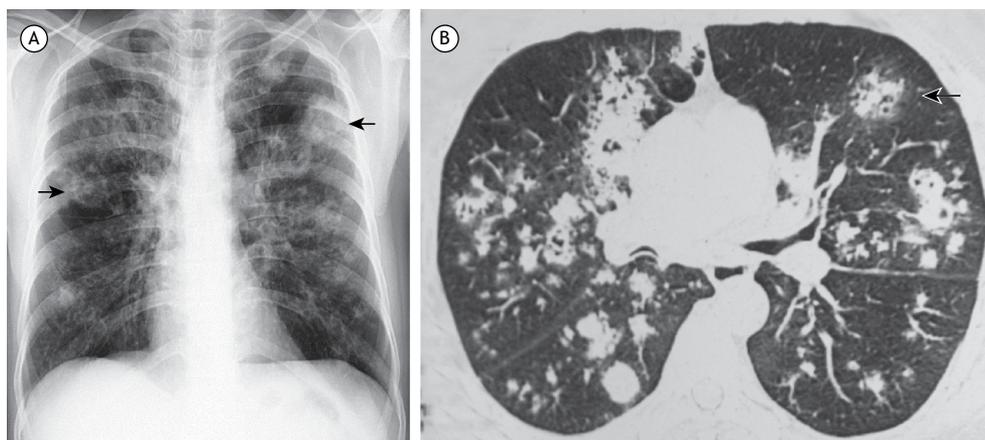


Figura 1. A) Radiografia de tórax, realizada após o início dos sintomas, mostrando consolidações multifocais bilaterais com cavitação em algumas das lesões (setas); B) TCAR de tórax, realizada uma semana após o início dos sintomas, mostrando múltiplas áreas de consolidação bem como lesões nodulares de tamanhos variados, algumas apresentando cavitação e outras circundadas por opacidade em vidro fosco compatível com sinal do halo (seta).

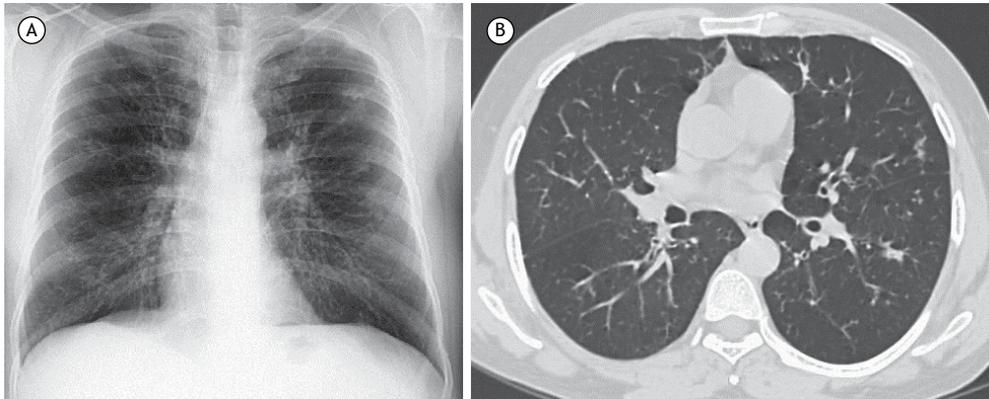


Figura 2. Radiografia de tórax (A) e TCAR de tórax (B), ambas realizadas após dois meses de tratamento, mostrando resolução importante das lesões, com fibrose residual.

A ocorrência de API em um indivíduo previamente saudável é muito incomum, e a API causada por exposição ambiental maciça, mas breve, ao *Aspergillus* sp. é bastante rara; na literatura, identificamos quatro relatos descrevendo um total coletivo de seis casos.⁽³⁻⁶⁾ As descrições clínicas desses seis pacientes e do nosso paciente encontram-se resumidas na Tabela 1.⁽³⁻⁶⁾ Todos os seis pacientes apresentavam história de exposição a material úmido que provavelmente abrigava *Aspergillus* sp., o que potencialmente resultou em inalação maciça de conídios. Houve um atraso considerável no diagnóstico em todos os seis casos. Dos seis pacientes, cinco foram a óbito,⁽³⁻⁶⁾ e o diagnóstico foi estabelecido apenas na autópsia em quatro.^(3,5,6) As culturas de escarro ou aspirado brônquico foram positivas para *A. fumigatus* em três dos seis pacientes.⁽⁴⁻⁶⁾ Em nosso paciente, o *A. fumigatus* também foi cultivado no escarro coletado na admissão. As radiografias de tórax mostraram infiltrados irregulares/homogêneos em cinco pacientes,⁽³⁻⁶⁾ com cavitação no lobo superior direito em um.⁽⁶⁾ Nosso paciente também apresentou nódulos cavitados difusos bilaterais com limites mal definidos. A TCAR de tórax, realizada em apenas um dos seis pacientes,⁽⁶⁾ revelou infiltrados intersticiais bilaterais. Em nosso paciente, a TCAR demonstrou múltiplos nódulos de tamanhos variados com limites mal definidos, alguns dos quais apresentavam cavitação, enquanto outros eram circundados por opacidade em vidro fosco sugestiva de sinal do halo, que é uma característica da API e, portanto, facilitou o diagnóstico. Quatro dos seis pacientes foram submetidos a biópsia^(3,4,6): biópsia com agulha em um; biópsia pulmonar a céu aberto em um; e biópsia brônquica em dois. Hifas de *Aspergillus* foram identificadas em apenas dois dos seis pacientes^(4,6); a partir de fragmento de biópsia pulmonar a céu aberto em um e a partir de fragmento de biópsia brônquica no outro.

Sabe-se que fungos ocorrem em águas poluídas. Um estudo realizado na Malásia identificou fungos em água residuária proveniente de uma estação de tratamento de esgoto,⁽⁹⁾ sendo que os isolados de *Aspergillus* spp. foram os segundos mais comuns. Outro estudo, realizado na Dinamarca, destacou os

perigos da inalação de aerossóis, inclusive os conídios de *Aspergillus* spp., por trabalhadores que lidam com água residuária.⁽¹⁰⁾ O lodo pútrido de águas residuárias propicia condições aquecidas e úmidas, que são ideais para o crescimento de mofo.⁽¹⁰⁾ Nosso paciente foi exposto a água barrenta poluída por 2 h enquanto trabalhava em uma vala funda. Uma vez que os sintomas começaram já no dia seguinte, essa água foi muito provavelmente a fonte de sua exposição a conídios de *Aspergillus*.

Episódios de quase afogamento, especialmente em águas poluídas, podem também resultar em API aguda em indivíduos imunocompetentes.⁽⁷⁾ Os *Aspergillus* spp. costumam ser recuperados em corpos d'água e são uma possível causa de doença invasiva em vítimas de quase afogamento, pois o tecido pulmonar pode ser danificado devido à imersão e a um grande inóculo de *Aspergillus* que pode ser depositado no mesmo sob tais circunstâncias.⁽⁷⁾

Nosso paciente apresentou reatividade cutânea imediata a antígenos de *Aspergillus*, e também testou positivo para anticorpos IgE e IgG específicos contra *A. fumigatus*, o que sugere sensibilização prévia. Como sua profissão implicava trabalhar em tais ambientes regularmente, é provável que ele tenha sido previamente exposto a antígenos de *Aspergillus*. A investigação sorológica desempenha um papel coadjuvante no diagnóstico de API. Embora a doença tipicamente ocorra em indivíduos imunocomprometidos, anticorpos IgG contra antígenos de *Aspergillus* são detectados em 29-100% dos pacientes com API, sendo tal sensibilização proporcionalmente maior em pacientes não neutropênicos. Porém, o fato de os anticorpos levarem uma média de 10,8 dias para aparecer durante a fase aguda da doença reduz sua utilidade diagnóstica.⁽¹¹⁾

O sinal do halo é definido como um nódulo ou massa circundada por opacidade em vidro fosco na TCAR e é a manifestação mais precoce da API. Esse sinal é transitório, observado principalmente durante os estágios iniciais, e tende a desaparecer com o tempo.⁽¹²⁾ É, portanto, imperativo realizar TCAR nos

Tabela 1. Descrições clínicas de casos de aspergilose pulmonar invasiva aguda, após exposição maciça a conídios de *Aspergillus*, em indivíduos imunocompetentes.

Referência	Caso	História de exposição aguda	Status tabágico	Outras comorbidades	Sintomas respiratórios	Exames de imagem	Culturas	Confirmação diagnóstica	Marcadores sorológicos	Tratamento	Desfecho
Strelling et al., ⁽³⁾ realizado no Reino Unido em 1966	1	Irmãs que brincaram muitas horas em um celeiro durante os meses que antecederam a doença, expondo-se assim a esporos naturais e artificiais; óleo de linhaça; torta para gado; e grãos.	Não referido	Nenhuma	Dispneia, febre e tosse	A radiografia de tórax mostrou infiltrados irregulares bilaterais, mais nos lobos médios.	Escarro, negativos para fungos	Biópsia pulmonar com agulha, nenhum organismo foi identificado	Não referidos	Não referido	Óbito (em ambos os casos); coloração positiva para fungos foi observada na autópsia
	2				Dispneia e febre	A radiografia de tórax mostrou infiltrados homogêneos bilaterais.	Escarro e LBA, negativas para fungos; tecido pulmonar, positiva para <i>Aspergillus fumigatus</i>	Não referida	IgE total, 6.630 kUA/l (referência < 260 kUA/l); imunodifusão, positiva para <i>Aspergillus</i> sp. anticorpos contra <i>Aspergillus</i>	Anfotericina B	Óbito; nenhuma autópsia foi realizada
Meeker et al., ⁽⁴⁾ realizado nos EUA em 1991	3	Exposição a feno velho e úmido duas semanas antes da apresentação	Não referido	Nenhuma	Febre baixa, calafrios e tosse seca	A radiografia de tórax mostrou infiltrados intersticiais e nodulares difusos.	Aspirado brônquico, positiva para <i>A. fumigatus</i>	Não referida	Sorologia, negativa para <i>Aspergillus</i>	Anfotericina B	Óbito; cultura de biópsia pulmonar post-mortem positiva para <i>A. fumigatus</i>
Batard E et al., ⁽⁵⁾ realizado na França em 2003	4	Exposição a poeira vegetal um dia antes da apresentação	Fumante atual (de 10 cigarros por dia)	Não referido	Febre, cefaleia, mialgia e tosse seca	A radiografia de tórax mostrou infiltrados intersticiais miliares bilaterais.	LBA, positiva para <i>A. fumigatus</i>	Biópsia brônquica, hifas	Título positivo de anticorpos contra <i>Aspergillus</i>	Anfotericina B	Óbito; histopatologia post-mortem sugestiva de pneumonia por <i>Aspergillus</i>
Arendrup et al., ⁽⁶⁾ realizado na Dinamarca em 2006	5	Ambos expostos a lascas de casca de árvore no dia em que os sintomas começaram	Fumante atual (de 20 cigarros por dia)	Doença cardíaca	Febre e tosse seca	A radiografia de tórax e a TCAR mostraram infiltrados intersticiais bilaterais.	LBA, negativa para fungos	Biópsia brônquica, não sugestiva de <i>Aspergillus</i>	Resultado positivo no teste de precipitina para aspergilose	Itraconazol	Melhora
Presente estudo	6			DPOC leve e esôfago de Barrett	Tosse seca, dor torácica pleurítica e sudorese	A radiografia de tórax mostrou pneumonia cavitária no lobo superior direito.	LBA, negativa para fungos	Biópsia brônquica, não sugestiva de <i>Aspergillus</i>	IgE total, 114 kUA/l (referência < 64 kUA/l); reatividade no teste cutâneo para <i>A. fumigatus</i> e <i>A. niger</i> ; positividade para anticorpos IgE e IgG específicos contra <i>A. fumigatus</i>		
	7	Trabalhou 2 h em uma vala funda contendo água barrenta poluída, 1 dia antes do início dos sintomas	Ex-fumante que parou de fumar há 10 anos (carga tabágica, 10 maços-ano)	Doença pulmonar obstrutiva moderada não diagnosticada	Dispneia, tosse e febre	A radiografia de tórax mostrou cavitação bilateral; a TCAR de tórax mostrou múltiplas lesões nodulares mal definidas acometendo ambos os pulmões, com cavitação, algumas circundadas por opacidade em vidro fosco (sinal do halo).	Escarro e aspirado brônquico, positivos para <i>A. fumigatus</i>	Inflamação crônica inespecífica		Itraconazol (200 mg duas vezes ao dia por 2 meses)	Melhora clínica e radiológica

kUA: quilo unidades de alérgeno.

estágios iniciais da API, pois esse marcador radiológico fundamental pode não ser visível posteriormente. Em nosso paciente, o sinal do halo levantou a suspeita de API e possibilitou a rápida introdução de um antifúngico, o que provavelmente ajudou nosso paciente a sobreviver. Embora sejam mais comuns na API, os sinais do halo também podem ser observados em outras infecções fúngicas, virais ou bacterianas e até mesmo em algumas doenças sistêmicas ou neoplásicas.⁽¹²⁾

Como a API geralmente ocorre em hospedeiros imunocomprometidos, a mesma raramente é lembrada no diagnóstico daqueles que são imunocompetentes. Isso frequentemente leva a atrasos consideráveis no diagnóstico e, conseqüentemente, a desfechos ruins. Nosso relato destaca a importância da suspeição de API em pacientes imunocompetentes que, em cenários comparáveis, possam ter sofrido exposição breve, mas maciça, a conídios de *Aspergillus*, levando a API aguda.

REFERÊNCIAS

- Walsh TJ, Anaisie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327-60. <http://dx.doi.org/10.1086/525258>
- Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;70(3):270-7. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291>
- Strelling MK, Rhaney K, Simmons DA, Thomson J. Fatal acute pulmonary aspergillosis in two children of one family. *Arch Dis Child*. 1966;41(215):34-43. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.41.215.34>
- Meeker DP, Gephardt GN, Cordasco EM Jr, Wiedemann HP. Hypersensitivity pneumonitis versus invasive pulmonary aspergillosis: two cases with unusual pathologic findings and review of the literature. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):431-6. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/143.2.431>
- Batard E, Renaudin K, Morin O, Desjars P, Germaud P. Fatal acute granulomatous pulmonary aspergillosis in a healthy subject after inhalation of vegetal dust. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:357-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-003-0939-x>
- Arendrup MC, O'driscoll BR, Petersen E, Denning DW. Acute pulmonary aspergillosis in immunocompetent subjects after exposure to bark chippings. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(10):945-9. <http://dx.doi.org/10.1080/00365540600606580>
- Ratermann KL, Ereshefsky BJ, Fleishaker EL, Thornton AC, Buch KP, Martin CA. Fulminant invasive pulmonary aspergillosis after a near-drowning accident in an immunocompetent patient. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1225-9. <http://dx.doi.org/10.1177/1060028014537611>
- Malson JL, Sims K, Murty R, Pickworth WB. Comparison of the nicotine content of tobacco used in bidis and conventional cigarettes. *Tob Control*. 2001;10(2):181-3. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.10.2.181>
- Fakhrul-Razi A, Alam MZ, Idris A, Abd-Aziz S, Molla AH. Filamentous fungi in Indah Water Konsortium (IWK) sewage treatment plant for biological treatment of domestic wastewater sludge. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2002;37(3):309-20. <http://dx.doi.org/10.1081/ESE-120002830>
- Hansen ES, Hilden J, Klausen H, Rosdahl N. Wastewater exposure and health—a comparative study of two occupational groups. *Occup Environ Med*. 2003;60(8):595-8. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.60.8.595>
- Page ID, Richardson M, Denning DW. Antibody testing in aspergillosis—quo vadis? *Med Mycol*. 2015;53(5):417-39. <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myv020>
- Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1144-55. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir122>