

Relato de Caso

Histoplasmose disseminada aguda em indivíduo imunocompetente*

Acute disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient

SIMONE CASTELO BRANCO FORTALEZA, SILVIA KARINE DE ALBUQUERQUE LOPES, TEREZA DE JESUS BANDEIRA, TERESA NEUMA ALBUQUERQUE GOMES NOGUEIRA, MARCELO ALCÂNTARA HOLANDA

A histoplasmose é uma doença fúngica causada pela inalação de esporos de *Histoplasma capsulatum*. A maioria dos indivíduos normais não apresenta doença após pequena inalação, porém exposições mais prolongadas podem levar ao desenvolvimento de infecção pulmonar aguda, crônica ou disseminada. Nos pacientes imunocomprometidos a infecção é disseminada e grave. Relatamos o caso de um paciente de treze anos, imunocompetente, com febre, tosse seca e dispnéia progressiva havia dois meses. O radiograma e a tomografia computadorizada de tórax evidenciavam infiltrado intersticial com micronódulos difusos. O paciente relatava contato intenso com pássaros em sua residência. Foi submetido a biópsia pulmonar a céu aberto, que evidenciou *Histoplasma capsulatum* em tecido pulmonar. A cultura do fragmento da biópsia confirmou a presença de *Histoplasma capsulatum* sp. O paciente foi tratado com anfotericina-B por 28 dias, seguida de itraconazol por seis meses, com resolução do quadro.

Histoplasmosis is a fungal disease caused by inhalation of *Histoplasma capsulatum* fungus. The disease does not normally affect immunocompetent individuals after a single, transient inhalation exposure. However, longer exposure may cause chronic or disseminated acute pulmonary infection. In immunocompromised patients, the infection is disseminated and severe. We report the case of a 13-year-old immunocompetent patient, presenting with fever, cough and dyspnea for one month. The chest X-ray and computed tomography scan revealed interstitial infiltrate and diffuse micronodules. The patient reported having had close and prolonged contact with birds. He was submitted to an open lung biopsy and the tissue culture was positive for *Histoplasma capsulatum* sp. He was treated with amphotericin B for 28 days, followed by treatment with itraconazole for 6 months, and there was complete resolution of the disease.

J Bras Pneumol 2004; 30(3) 270-273

Descritores: Histoplasmose. Imunocompetente. Pássaros.

Key words: Histoplasmosis, Immunocompetence, Birds.

INTRODUÇÃO

A histoplasmose disseminada aguda é uma doença granulomatosa sistêmica, que pode simular pneumonia adquirida na comunidade grave (PAC), causada pelo *Histoplasma capsulatum*. Trata-se de doença de apresentação incomum em indivíduos imunocompetentes e de evolução satisfatória na maioria desses pacientes. Pode ser autolimitada ou subclínica. Em alguns casos, dependendo da intensidade da exposição, imunidade do hospedeiro e retardo no diagnóstico, a evolução pode ser grave⁽¹⁾. Apresentamos o caso de um paciente imunocompetente que evoluiu com forma grave da doença, provavelmente devido

à intensidade da exposição e ao retardo no diagnóstico.

RELATO DO CASO

Um paciente de 13 anos, estudante, do sexo masculino, foi admitido na UTI Respiratória, com tosse seca, febre diária e dispnéia progressiva havia um mês, tratadas com antibióticos, sem melhora. Apresentava-se à admissão com estado geral comprometido, hipocorado (++)/4+, taquipnéico (FR: 32 ipm), taquicárdico (FC: 130 bpm), e com PA de 120 x 80 mmHg. Relatava exposição intensa a pássaros em sua casa (criador de pássaros).

* Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia do Hospital de Messejana, Fortaleza, Ceará.

Residente do 3º ano de Pneumologia do Hospital de Messejana

Endereço para correspondência: Simone Castelo Branco Fortaleza, Rua Silva Jatahi, 1155, apto 501, Meirelles, Fortaleza-CE, CEP: 60170-065,

Tel: 55-85-242-0423 / 9987-5542; E-mail: s.fortaleza@uol.com.br

Recebido para publicação, em 21/5/2003. Aprovado, após revisão, em 13/8/2003.

Negava contato com tuberculose. À ausculta pulmonar, apresentava crepitações grosseiras nos 2/3 inferiores de ambos os campos pulmonares, e à palpação abdominal, esplenomegalia com baço palpável a cerca de 10 cm do rebordo costal esquerdo. Havia linfadenopatia cervical e inguinal. Os exames iniciais revelaram anemia (hemoglobina: 7,8 g/dl e hematócrito: 23,3%), leucopenia (2920/mm³), plaquetopenia (135000/mm³) e hipoxemia (PaO₂: 53 mmHg e SpO₂: 90% - com máscara de Venturi a 50%).

O radiograma de tórax evidenciava infiltrado intersticial em bases e alargamento mediastinal evoluindo posteriormente para infiltrado alveolar difuso (Figura 1). A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR com janela p/ mediastino) mostrava micronódulos difusos com linfadenopatia mediastinal (Figura 2).

Durante a investigação as culturas (sangue e urina), BAAR no escarro, FR, FAN, Ac.Anti-ENA, C3, C4 e anti-HIV foram negativos. A dosagem de imunoglobulinas foi normal. A broncoscopia com biópsia trans-brônquica evidenciou macrófagos e linfócitos, sem granulomas específicos, processo inflamatório e hiperplasia de células caliciformes mucíparas do epitélio respiratório. A punção líquórica lombar mostrou celularidade normal, com pesquisa de fungos, BAAR e bacterioscopia negativos. O mielograma apresentou hiperplasia da série mielóide e eritróide (1,3:1), e hipoplasia dos megacariócitos, com medula óssea reacional a processo infeccioso.

O paciente evoluiu com progressão da dispnéia, necessitando de FIO₂ a 100% (máscara reservatório), e foi então submetido a biópsia pulmonar a céu aberto, cujo exame histopatológico evidenciou fungos compatíveis com *Histoplasma*, o que foi confirmado em cultura de tecido: *Histoplasma capsulatum sp* (Figura 3).

Foi iniciado tratamento com anfotericina-B com dose total de 2 g, em regime hospitalar, continuando-se ambulatorialmente com itraconazol, a 200 mg ao dia por seis meses, com evolução satisfatória e resolução radiológica, mantendo-se o quadro assintomático.

DISCUSSÃO

A histoplasmose pulmonar é uma doença fúngica causada pelo *Histoplasma*, que possui duas variedades reconhecidas como patógenos

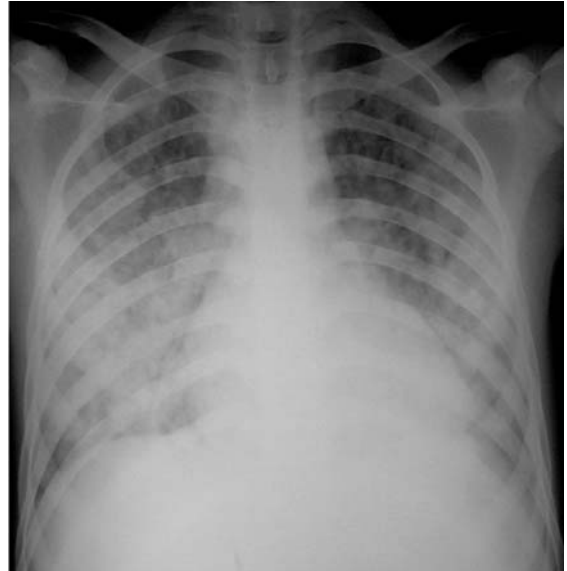


Figura 1. Radiograma de tórax pósterio-anterior mostrando evolução do quadro intersticial para opacidade bilateral com broncograma aéreo. Nota-se alargamento mediastinal

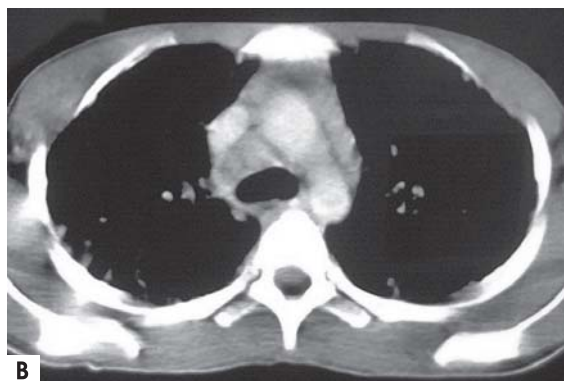
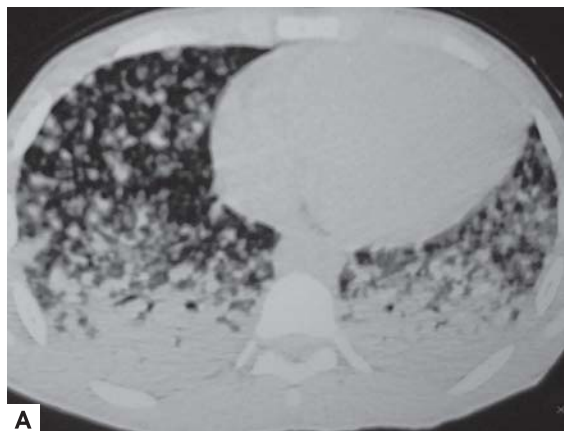


Figura 2. a) Tomografia computadorizada de tórax evidenciando micronódulos difusos e consolidação bibasal posterior; b) Presença de linfonodomegalia paratraqueal na janela aorto-pulmonar

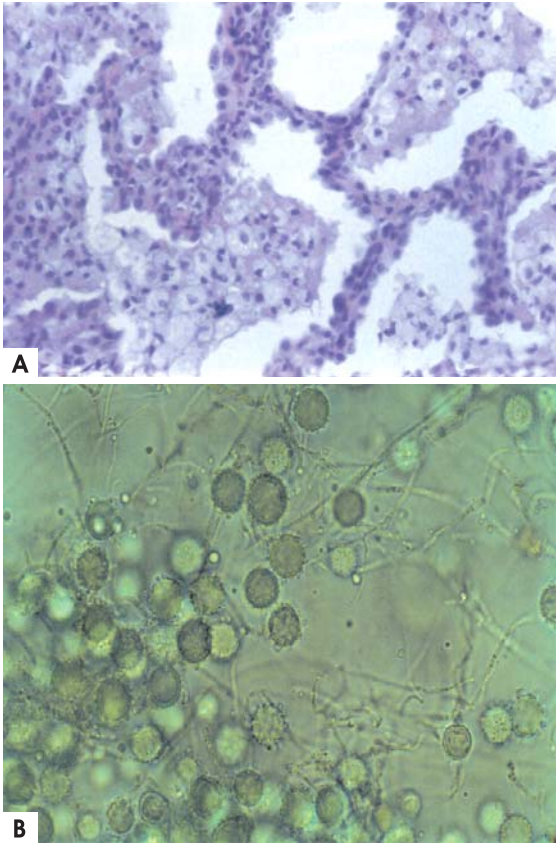


Figura 3. a) Histologia: alvéolos contendo macrófagos plenos de leveduras de *Histoplasma* (HE-400X); b) Microbiologia (cultura): micromorfologia das estruturas de *Histoplasma capsulatum* com numerosos macroconídeos mamilonados conhecidos como estalogmosporos

humanos: *capsulatum* e *duboisii*. Ela é endêmica em certas áreas da América Latina e da América do Norte, com alguns casos relatados na Europa e Ásia. As razões para essa distribuição podem ser o clima moderado, grau de umidade e características do solo⁽¹⁾. A variedade *capsulatum* é comum em solos que contêm fezes de morcegos e aves.

Em 1905 o fungo foi isolado pela primeira vez, caracterizado em sua forma dimórfica e sua patogenicidade foi demonstrada em animais experimentais^(2,13). O primeiro caso diagnosticado em seres humanos vivos foi em 1932, em uma criança de seis meses de idade, a qual morreu de histoplasmosse disseminada aguda^(3,13). Os grupos de maior risco para acometimento são os imunodeficientes⁽⁵⁾. Ela pode ser classificada de acordo com seu curso clínico, nas formas aguda, crônica e disseminada⁽⁶⁾.

Na infecção pulmonar aguda os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, calafrios, tosse seca, dor torácica pleurítica ou subesternal, mal-estar, mialgia e artralgia, e também eritema nodoso e multiforme⁽⁷⁾. O período de incubação e a gravidade da doença dependem da intensidade da exposição e da imunidade do hospedeiro⁽¹⁾. A evolução pode ser desfavorável em imunocompetentes com intensa exposição e/ou retardo no diagnóstico, o que pode ter ocorrido no presente caso. As complicações tardias podem resultar de intensa resposta imune do hospedeiro, com aumento de linfonodos mediastinais ou hilares e fibrose, levando à compressão de estruturas adjacentes e complicações secundárias. O radiograma de tórax pode ser normal ou evidenciar infiltrados difusos com linfadenopatia hilar e mediastinal, ou opacificações miliares difusas⁽⁶⁾.

A infecção pulmonar crônica pode assemelhar-se à tuberculose pulmonar. Este é um dos motivos que, associado à dificuldade de realização de exames micológicos, justifica os poucos casos diagnosticados no Brasil⁽⁸⁾. A patogenia e a evolução são muito complexas, e apresentam duas lesões básicas à histopatologia: pneumonite intersticial (lesão precoce) e organização do tecido lesionado com proeminência de células gigantes e cavitação progressiva (crônica); os sintomas e achados radiográficos refletem os dois tipos ou estágios da doença. Os sintomas sistêmicos mais graves ocorrem nos estágios de pneumonite, enquanto hemoptise e dispnéia progressiva aparecem no estágio de cavitação, com possível progressão para insuficiência respiratória⁽⁶⁾.

A histoplasmosse disseminada é uma forma menos comum da doença e ocorre principalmente em pacientes com imunidade defeituosa (transplantados e aidéticos) e nos extremos etários⁽¹⁾. A gravidade dos sintomas e a histopatologia espelham imunocompetência do indivíduo. Os sinais e sintomas predominantes são febre, calafrios, mal estar, perda de peso, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia periférica, possível ulceração de mucosa da orofaringe em 25% a 75% dos casos, alterações da medula óssea (anemia, leucopenia, trombocitopenia) e anormalidades eletrolíticas. Existem alguns casos relatados com alterações cardíacas (endocardite), gastrointestinais

(sangramento devido a ulcerações na mucosa) ou no sistema nervoso central (meningite linfocítica crônica) ^(1,6). O radiograma de tórax pode evidenciar alterações de infecção primária anterior ou pneumonite intersticial com disseminação hematogênica.

O diagnóstico de doença pulmonar causada por fungo é feito através do cultivo do organismo causador em escarro, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar ou biópsia de tecido pulmonar ⁽⁹⁾. Pode também ser feito por cultura ou exame histopatológico de outros órgãos e tecidos envolvidos (sangue, medula óssea, fígado, linfonodos, pele ou mucosas), através de colorações especiais (Grocott)⁽⁵⁾, sorologias, fixação do complemento ou imunodifusão ⁽⁶⁾. A biópsia pulmonar a céu aberto tem grande importância como método diagnóstico quando outros exames menos invasivos não esclarecem o diagnóstico. A mortalidade nos casos graves não tratados é de 80%, podendo ser reduzida para menos de 25% com terapia antifúngica ^(10,11). Muitos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda não necessitam de tratamento específico, apresentando resolução espontânea, porém o tratamento é indicado em todos os casos de histoplasmose disseminada progressiva ^(1,13). Verifica-se uma mortalidade de 50% entre os pacientes com doença grave, mesmo quando tratados com anfotericina-B, enquanto que 98% dos casos menos graves respondem à terapia ⁽¹²⁾.

Recomenda-se o uso de antifúngico (anfotericina-B, itraconazol ou cetoconazol), por seis a doze meses⁽¹⁾. Apresentamos este caso por se tratar de uma patologia de apresentação rara

em indivíduos imunocompetentes, e para alertar para pesquisa desse diagnóstico em casos de PAC de difícil resolução.

REFERÊNCIAS

1. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, Loyd J, Kauffman C. Practice Guidelines for Management of Patients with Histoplasmosis. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30:688-695.
2. DeMonbreum WA. The cultivation and cultural characteristics of Darling's *Histoplasma capsulatum*. *Am J Trop Med* 1934; 14:93-125.
3. Dodd K, Tompkins EH. A case of histoplasmosis of Darling in a infant. *Am J Trop Med* 1934; 14:127-137
4. Severo LC. Micoses Sistêmicas. *Conduas em Pneumologia* 2001:453-456.
5. Dismukes WE. Histoplasmose. *Cecil Tratado de Medicina Interna* 1997; 20: 2004-2008.
6. Ozols II, Wheat LJ. Erythema nodosum in an epidemic of histoplasmosis in Indianapolis. *Arch Dermatol* 1981; 117: 709-712.
7. Severo LC, Rizzon CFC, Roesch EW et al. Chronic pulmonary histoplasmosis in Brasil: report of two cases with cavitation diagnosed by transthoracic needle biopsy. *Rev Inst Med Trop S Paulo*1997;39:293-297.
8. Fishman, A. P., *The pulmonary Mycosis, Pulmonary Diseases and Disorders* 1980; 2 :1164-1181
9. Furcolow ML. Comparison of treated and untreated severe histoplasmosis. *JAMA* 1963; 183:121-127
10. Dismukes WE, Brdsher RWJr, Cloud GC, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. *NIAID Mycosis study Group. Am J Med* 1992; 93: 489-497.
11. Wheat L. Histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Current Topics in Medical Mycology* 1996; 7: 7-18
12. Klein NC, Cunha BA. New antifungal drugs for pulmonary mycoses. *Chest* 1996;110:525-532.
13. Severo LC, Zardo IB, Roesch, EW, Hartmann AA. Acute disseminated histoplasmosis in infancy in Brazil: report of a case and review. *Rev Iberoam Micol* 1988; 15: 48-50.