

Causa rara de nódulo pulmonar

A rare cause of pulmonary nodule

Ana Araújo, Miriam Magalhães, Clara Brito, Pedro Soares, Diana Fernandes, Luisa Teixeira, Leonel Pinto, Renato Saraiva

Resumo

O *Histoplasma capsulatum* é um fungo com dimorfismo térmico, causador de micose sistémica chamada Histoplasmose. Esta é a micose endémica mais comum, sendo no entanto uma doença rara na Europa. Os autores descrevem o caso clínico de um doente de 48 anos de idade com queixas de dor torácica em cinturão, mialgias e parestesias dos membros inferiores com um mês de evolução cuja longa investigação clínica levou ao surpreendente diagnóstico de histoplasmose pulmonar sob a forma rara de histoplasmoma sem nunca ter viajado para regiões endémicas.

Palavras chave: *Histoplasma Capsulatum*, histoplasmoma.

Abstract

Histoplasma capsulatum is a thermally dimorphic fungus, causing systemic fungal infection called Histoplasmosis. This is the most common endemic mycosis, which is a rare disease in Europe. The authors describe a case of a 48-year-old patient with complaints of chest pain as a tight belt, myalgia and leg paresthesia evolving for a month. The long clinical investigation led to a surprising clinical diagnosis of pulmonary histoplasmosis in the form of rare histoplasmoma in a patient who had never traveled to endemic regions.

Key words: *histoplasma Capsulatum*, histoplasmoma.

INTRODUÇÃO

Existem duas variantes de *Histoplasma capsulatum*: *capsulatum* e *duboisii*.¹ A distinção entre elas apenas é possível através do exame directo: a var. *capsulatum* desenvolve-se *in vivo* e mede cerca de 2-4 µm enquanto que a var. *duboisii* exibe um diâmetro que atinge os 12-15 µm.² Na sua fase saprófita são indiferenciáveis. A variante *capsulatum*, presente em solos contaminados, é encontrada em alta concentração nas zonas endémicas próximas de habitats de aves e morcegos. Não é causador de infecção na ave, pelo que o seu consumo não transmite a doença.^{3,4} No entanto, as suas fezes constituem um bom meio de cultura e favorecem a sua viabilidade e propagação durante anos.^{3,4} Os morcegos por serem mamíferos funcionam como hospedeiro, podendo disseminar o fungo no seu habitat através de fezes contaminadas.⁴ A histoplasmose, endémica e amplamente distribuída no continente americano, é rara na Europa.⁵ Contudo, têm sido identificados casos esporádicos

no Sul da Europa nomeadamente na Itália.¹ Depois de inalado, o *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* prolifera nas células do sistema macrofago-linfóide do pulmão, atinge os nódulos linfáticos para-hilares e do mediastino com posterior disseminação sistémica por via hemática e activação de resposta imunitária celular do tipo Th1.¹ Manifesta-se de variadíssimas formas, desde assintomática a disseminada, sendo potencialmente fatal se não for tratada nos indivíduos imunocomprometidos nomeadamente transplantados sob imunossupressores, doentes sob altas doses de corticoterapia, com deficiências imunitárias congénitas, linfomas ou infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).^{1,4,6}

CASO CLÍNICO

Doente de 48 anos, do sexo masculino, natural e residente em Leiria, serralheiro de profissão recorreu ao serviço de urgência (SU) do Hospital de Santo André (HSA) em Leiria por queixas de dor torácica em cinturão constante de fraca intensidade com características mecânicas, parestesias e mialgias dos membros inferiores e ataxia da marcha com um mês de evolução. Tratava-se de um doente sem antecedentes patológicos de relevo exceptuando um internamento recente por pneumonia atípica da base direita. Sem hábitos medicamentosos e tabágicos apenas referenciava consumo moderado de bebidas alcoólicas. Do estudo epidemiológico, destacava-se o contacto com doente com tuberculose pulmonar activa e com ani-

Serviço de Medicina 1 do Hospital de Santo André - EPE, Leiria
Recebido para publicação a 08.02.11
Aceite para publicação a 23.10.11



Radiografia do tórax.

FIG. 1

mais nomeadamente pombos e cães.

Ao exame físico, de relevante, foram objectivadas ataxia da marcha com tendência à queda para a esquerda e hipo-reflexia patelar e cutâneo-plantar. Não foram evidentes outras alterações do exame neurológico nomeadamente défice motor ou da sensibilidade. Também não se observaram sinais inflamatórios ou deformações das articulações.

Numa primeira abordagem, realizou no SU, análises englobando hemograma, função renal, hepática, ionograma e doseamento da proteína C reactiva (PCR), electrocardiograma (ECG) e tomografia axial computadorizada (TAC)-crânioencefálica (CE) que não demonstraram alterações, assim como uma radiografia do tórax (Fig. 1) que evidenciou infiltrado na base direita com cisurite e uma opacidade suspeita no terço médio-lateral.

Posteriormente internado no Serviço de Medicina 1 para estudo, realizou exames complementares de diagnóstico (ECD) sumarizados no Quadro I. Destes, apenas alguns dos exames imagiológicos mostraram anomalias com significado clínico. A TAC torácica (Fig. 2) identificou no segmento apical do lobo inferior direito uma formação ovalada de contornos indefinidos com cerca de 2,5 cm de diâmetro sugestiva de processo expansivo. Na ressonância nuclear magnética (RMN) dorsal observou-se uma imagem sugestiva de neoplasia pulmonar que se estendia à direita desde D5 até D6-D7 com invasão do pedículo, apófise transversa direita, lâmina e costela direita em D6 e do pedículo direito, processos articulares e lâmina de D5 com invasão do foramen intervertebral

QUADRO I

Exames complementares de diagnóstico

- Serologias (soro):
 - Grupo TORCH
 - *Chlamydia psittaci*
 - *Borrelia burgdorferi*
 - *Mycoplasma Pneumoniae*
 - *Chlamydomphila Pneumoniae*
 - *Legionella Pneumophila*
 - VIH 1 e 2
 - VHC
 - VHB
- Doseamento de vitamina B12 e Ac.fólico
- Doseamento de ANCA's, ANA's, C3, C4 e CH50
- Doseamento da SACE
- RNM CE e da coluna vertebral
- Estudo do LCR:
 - Contagem de células, doseamento de proteínas, LDH e glicose
 - Cultura
 - Imunoelectroforese proteica e pesquisa de bandas oligoclonais
 - VDRL
 - Doseamento da ADA
 - Pesquisa por PCR do HSV1/2, EBV, CMV e enterovirus
 - Sserologias de *Chlamydomphila Pneumoniae*, *Borrelia Burgdorferi*, *Mycoplasma Pneumoniae* e *Legionella Pneumophila*
- TAC torácica
- TAC da coluna vertebral

TORCH: toxoplasmose, rubéola, citomegalovirus, herpes simplex vírus e outros, ANCA: anticorpos anti-citoplasma neutrófilos, ANA: anticorpos anti-nucleares, C: complemento, SACE: enzima de conversão da angiotensina sérica, ADA: adenosinaminase, VDRL: *veneral disease research laboratory*, PCR: *poli-chainereaction*, EBV: epstein-Barr vírus, CMV: citomegalovirus, HSV: herpes simplex vírus, VIH: vírus da imunodeficiência humana, VHB: vírus da hepatite B, VHC: vírus da hepatite C.

direito em D5-D6 e discreta extensão epidural. A TAC da coluna vertebral (Fig. 3) mostrou que a lesão referida na RMN apresentava uma componente osteolítica envolvendo o maciço articular inter-apofisário direito em D5-D6 e a apófise transversa de D6.

Visto que os resultados da investigação clínica apontavam para neoplasia pulmonar foi continuado o estudo no sentido de confirmar o diagnóstico de uma parte e proceder ao estadiamento do processo maligno de outra parte. Para tal, realizou-se broncofibroscopia que negou a evidência de infiltrados ou neoformações com parecer final de pneumonia em regressão ou neoplasia pulmonar periférica. O estudo anatomo-patológico do aspirado brônquico não confirmou a presença de células malignas referindo



TAC torácica.

FIG. 2

apenas existência de agrupamentos de fungos que não foram identificados. A pesquisa e cultura de Bacilos ácido-álcool-resistentes (BAAR) no suco gástrico e no aspirado brônquico foram negativas, assim como a cultura de aeróbios. Também foi efectuada uma biopsia trans-torácica guiada por TAC cuja avaliação histológica negou novamente a presença de malignidade, mostrando apenas fibrose do eixo fibrovascular de suporte com infiltrado inflamatório linfocitário e existência de macrófagos. A cintigrafia osteo-articular permitiu valorizar uma hiperactividade da margem de D6 e da junção D5-D6 com extensão discreta à extremidade contígua do sexto arco costal como potencial de lesão secundária. O doseamento de diversos marcadores tumorais foi normal assim como a ecografia abdominal.

Estes novos dados não permitiram excluir com segurança a existência de uma neoplasia maligna pelo que o doente foi enviado ao Centro Hospitalar de Coimbra (Hospital de referência do HSA) para realizar biopsia a céu aberto da lesão pulmonar. O relatório da intervenção cirúrgica confirmou a presença de uma formação arredondada na zona da cisura, envolvendo o lobo superior e inferior com trajecto fistuloso para a parede torácica (sem drenagem percutânea visível) que drenou pús. A análise histológica da peça removida mostrou inúmeros pequenos organismos; os aspectos morfológicos observados traduziam uma lesão inflamatória fibrinóide com formação de abscessos acompanhada de reacção tecidual granulomatosa



TAC da coluna vertebral.

FIG. 3

sugestiva de infecção fúngica compatível com *Histoplasma capsulatum*.

Assim feito o diagnóstico de histoplasmose pulmonar, o doente foi submetido a terapêutica anti-fúngica dirigida e corticoterapia. Na fase de indução, foi tratado com anfotericina B lipossómica na dose de 4 mg/kg nos primeiros sete dias e 0,8 mg/kg nos sete dias seguintes. Na fase de consolidação, recebeu tratamento com itraconazol na dose de 400 mg diários divididos em duas tomas durante nove meses.

O *follow-up* do doente revelou franca melhoria da clínica com regressão das queixas algicas e neurológicas. Estas foram paulatinas e exigiram tratamento sintomático com gabapentina. O controlo imagiológico mostrou resolução do processo inflamatório com persistência de espessamento pleural posterior a direita.

DISCUSSÃO

Como já foi referido, a histoplasmose desenvolve-se em indivíduos que vivem ou viajaram para regiões endémicas. De facto, junto aos solos contaminados, existem inúmeros esporos em suspensão no ar.⁴ O *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, depois de estabelecido, persiste no solo indefinidamente mesmo depois de as aves terem migrado. A maioria dos esporos encontra-se nas camadas superficiais pelo que são facilmente levadas pelo vento⁴ a quilómetros de

QUADRO II

Testes imunológicos

Imunodifusão e imunofixação do Complemento:

- (+) em 80% dos pacientes
- Falsos positivos (Reacção cruzada com *Blastomyces dermatidis* e *Coccidioides immitis*)
- Falsos negativos (Imunodeprimidos, doença disseminada)
- Título de 1/32 sugere infecção activa

Imunoprecipitação:

- Detecção de anticorpos (Ac) anti-glicoproteínas H e M
- Ac anti-M (+) em 50 a 80 % dos doentes, detectáveis durante anos
- Ac anti-H (+) em 10 a 20% dos doentes, indetectáveis aos 6 meses

Detecção de antígeno (histoplasmina):

- Técnica aplicável no LCR, sangue, urina e secreções respiratórias
- (+) no soro em 85% dos infectados
- (+) na urina em 95% dos infectados
- Os testes cutâneos não distinguem infecção recente da infecção antiga (não recomendado)

(+): Positividade

distância⁵ e trazidos para zonas não endémicas pelos viajantes, agarrados ao calçado.⁷ A criação de pombos do utente pode ter sido responsável pelo desenvolvimento de um bom meio de cultura para esporos. É conhecido ainda que a madeira em decomposição pode abrigar o fungo e dispersá-lo no ar quando cortada⁸ pelo que a sua condição de serralheiro pode também ter proporcionado a sua exposição. O veículo para os esporos inalados pelo nosso doente mantém-se incerto, não havendo registo de sintomatologia nos seus familiares e colegas de trabalho.

A sua transmissão é essencialmente aérea, sendo as outras vias de infecção (cutânea e gastrointestinal) muito raras.⁹ Os conídeos são inalados e chegam aos alvéolos pulmonares onde vão desencadear a infecção primária. As manifestações clínicas são várias e dependem do tamanho do inoculo, da resposta do hospedeiro e vitalidade pulmonar.^{1,3,4,10} As exposições maciças podem levar a doença pulmonar grave com insuficiência respiratória e necessidade de tratamento. Nestes casos, as alterações radiológicas são de resolução lenta.

O diagnóstico desta doença assenta na visualização directa do fungo como aconteceu no caso clínico apresentado ou na positividade de culturas e/ou das

serologias (Quadro II).^{1,3} Destaca-se que na forma aguda respiratória, raramente se consegue confirmar o diagnóstico pela dificuldade em observar e cultivar o micro-organismo nas secreções (em aproximadamente 15% dos casos).^{1,3}

Na presente situação, a dificuldade no diagnóstico residiu na falta de suspeita da doença. De facto, a história epidemiológica do paciente e a sua raridade na Europa fizeram com que nunca a histoplasmose tenha sido colocada como hipótese de diagnóstico na abordagem do doente. Numa primeira avaliação médica, o doente apresentava essencialmente clínica neurológica compatível com compromisso transversal medular na zona de D6-D7 pelo que foram pensadas hipóteses de diagnóstico relacionadas com agressão medular na região referida. No decorrer da investigação, a visualização de um nódulo pulmonar com invasão medular mudou a orientação diagnóstica. Os nódulos pulmonares, de etiologia variada, dividem-se em dois grandes grupos: os malignos que englobam as neoplasias primárias e secundárias e os benignos que englobam infecções granulomatosas como a tuberculose ou histoplasmose, malformações arteriovenosas, afecções inflamatórias como os nódulos reumatóides e neoplásicas benignas como os lipomas ou os fibromas. O impacto vital das neoplasias malignas e as características do nódulo encontrado, nomeadamente o seu aspecto espiculado e invasivo impunham a exclusão do diagnóstico de neoplasia maligna como primeiro objectivo. A alta incidência de tuberculose em Portugal impunha também o seu estudo visto representar a causa mais frequente de nódulo benigno.

A posteriori, parece lógico associar o primeiro internamento do doente à expressão aguda desta micose já que a inalação maciça de esporos leva ao desenvolvimento de infecção pulmonar aguda que cursa com quadro clínico sobreponível ao da pneumonia, podendo mostrar um infiltrado com padrão intersticial ou reticulo-nodular na radiografia do tórax.⁵

Os histoplasmomas, nódulos granulomatosos pulmonares, relacionam-se com a cicatrização da lesão primária com resposta fibrótica excessiva e crescem lentamente atingindo diâmetro de 3 a 4 cm em 10 a 20 anos.¹¹ São infrequentes e geralmente diagnosticados após remoção cirúrgica através do exame histopatológico da peça.¹² Unis e colaboradores¹⁰ observaram ainda que estes localizam-se predominantemente no lobo inferior e no pulmão direito em concordância com o nosso caso clínico.

A ablação cirúrgica é normalmente curativa no caso de histoplasmoma.¹ No entanto, o nosso doente manteve queixas neurológicas no período pós cirúrgico pelo que se optou por instituir terapêutica antifúngica dirigida e corticoterapia no intuito de travar potencial fibrose e reduzir a reacção imunitária/inflamatória associada.

CONCLUSÃO

A Histoplasmose é uma entidade extremamente rara em Portugal. Este caso realça a importância de considerar esta patologia no diagnóstico diferencial de doente com lesão nodular pulmonar, mesmo com história epidemiológica negativa. Relembra-se que a grande mobilidade humana é responsável pelos casos observados na Europa. ■

Bibliografia

1. Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmose. Rev da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2009; 42 (2): 192-198.
2. Vieira R, Botelho MM, Lima C, Lázaro A, E Martins ML. Intra-abdominal abscess: A clinical manifestation of African Histoplasmosis. Journal de Mycologia Medica 2009;19: 134-137.
3. <http://emedicine.medscape.com/article/299054> (consultado em Setembro de 2010).
4. Martins EML, Marchiori E, Damato SD, Pozes AS, da Silva ACG e Dalston M. Histoplasmose pulmonar aguda: relato de uma microepidemia. Radiol Bras 2003; 26 (3).
5. Filho AD, Wanke B, Cavalcanti MAS, Martins LMS e Deus ACB. Histoplasmose no Nordeste do Brasil. Relato de três casos. Rev Port de Pneumol 2009; XV (1): 109-114.
6. Kauffman CA. Diagnosis of Histoplasmosis in immunosuppressed patients Current opinion in Infectious Disease 2008; 21:421-425.
7. Outbreak of histoplasmosis among travelers returning from El Salvador-Pennsylvania and Virginia. Morb Mort Wkly Rep 2008; 57(50):1349-1353.
8. Davies SF, Colbert, R. L. Concurrent human and canine histoplasmosis from cutting decayed wood. Annals of Internal Medicine 1990;113 (3) : 252-253.
9. Wheat J. Histoplasmosis: Recognition and treatment. Clin Infect Dis 1994; 22, (supl2): 19-27.
10. Unis G, Severo LC. Chronic pulmonary histoplasmosis mimicking tuberculosis. J. Bras Pneumol 2005; 31 (4): 318-324.
11. Unis G, Pêgas KL, Severo LC. Histoplasmoma pulmonar no rio Grande do sul. Ver. Da sociedade de medicina tropical 2005; 38 (1): 11-14.
12. Severo LC, Rizzon CFC, ROesch EW, Porto NS. Histoplasmose pulmonar aguda: episódio em casal de adultos. Revista da associação Médica do Rio Grande do sul 1993;37:281-283.