

Aspergilose pulmonar invasiva

Invasive pulmonary aspergillosis

Luís Andrade*, Luís Pedro Tavares**, Paula Ferreira***, José Luís Krug§

Resumo

A aspergilose é causada por fungos do género *Aspergillus*, que se encontram disseminados no meio ambiente. Apesar da colonização dos seres humanos ser elevada, a doença devido à invasão tecidual é incomum e ocorre principalmente na presença de imunossupressão.

Na maioria dos casos o prognóstico é mau, dadas as características epidemiológicas da população afectada e a patogenia deste tipo de fungos. Desta forma, o diagnóstico e terapêuticas precoces são essenciais para o controlo da infecção e têm repercussão no prognóstico.

Palavras chave: *aspergillus*, aspergilose, voriconazol.

Abstract

Aspergillosis is caused by a fungus of the genus Aspergillus, which is present in the environment. Although human colonization is frequent, disease due to tissue invasion is uncommon and occurs primarily in the setting of immuno-suppression.

In the majority of cases the prognosis is bad, given the epidemiological characteristics of the affected population and the pathogenesis of this fungus. Early diagnosis and management is therefore essential to control infection and has repercussions on the prognosis.

Key words: aspergillus, aspergillosis, voriconazole.

Introdução

O diagnóstico precoce, apesar de difícil, é de grande importância tendo em consideração o mau prognóstico. Os autores apresentam um caso clínico de um doente internado num Serviço de Medicina Interna e, a propósito, realizam uma breve revisão temática.

Caso clínico

Homem de 49 anos, pedreiro, residente em Arouca, que tem hipertermia, arrepios de frio, hipersudorese, tosse associada a expectoração mucopurulenta e dispneia, desde 14/09/05.

No dia 19/09/05 foi observado em consulta de Oncologia e proposto internamento no Serviço de Medicina Interna por agravamento do quadro clínico.

Dos antecedentes realça-se:

- Hábitos tabágicos: 18 UMA;
- Hábitos alcoólicos: 100 g álcool/dia;

- Carcinoma espinocelular do esófago estadio IV (irressecável, com metastização pulmonar e óssea), diagnosticado em Abril/05. Iniciou quimioterapia (Cisplatinium e 5-Fluourouracilo) em Maio/05 e fez último ciclo a 22/08/2005;
- Prótese esofágica colocada a 07/07/2005;
- Pai falecido aos 68 anos (neoplasia do pulmão) e a mãe falecida aos 67 anos (neoplasia da mama).

Ao exame físico, encontrava-se colaborante e orientado, com mau estado geral, mucosas coradas e hidratadas, febril (39,5°C), normotenso (128/66 mmHg), taquicárdico (118 bpm), com pulso rítmico e regular, polipneico (32 cpm) mas sem tiragem; o murmúrio vesicular estava diminuído no 1/3 inferior do hemitórax esquerdo, tinha crepitações dispersas à esquerda, e a auscultação cardíaca era normal; o abdómen estava depressível e indolor à palpação, não sendo evidentes organomegalias ou massas palpáveis; não tinha edemas periféricos e as áreas ganglionares estavam livres.

Após a realização de análises (*Quadro I*), gasimetria (FiO₂ 21%: pH 7,501, paCO₂ 36,9, paO₂ 53,7, HCO₃ 28,2 e Sat. O₂ 90,7%) e Rx tórax (*Fig. 1*) foi internado com o diagnóstico de Pneumonia.

Foi inicialmente medicado com piperacilina/tazobactam e, 2 dias depois, adicionou-se azitromicina. Apresentou discreta melhoria da tosse, dispneia e expectoração, mas manteve febre, pelo que se efectuou

*Interno do Internato Complementar do 5º ano de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Oncologia

§Assistente Hospitalar Graduado e Director do Serviço de Imagiologia

Serviços de Medicina Interna, Oncologia e Imagiologia do Hospital São Sebastião

Recebido para publicação a 12.02.07

Aceite para publicação a 31.05.08

TC tórax (Fig. 2). A existência de extensos infiltrados parenquimatosos com aspectos pseudo nodulares, alguns cavitados, que se estendiam pelo campo pulmonar esquerdo e parte do campo pulmonar direito, sugeriram uma infecção fúngica como hipótese mais provável. Foram realizados exames microbiológicos culturais de sangue e expectoração (negativos) e estudo de precipitinas do *Aspergillus* (positivas) (Quadro II).

Tendo em conta o diagnóstico de presunção de Aspergilose pulmonar invasiva, o doente foi medicado com Voriconazol 400 mg bid p.o. no primeiro dia e 200 mg bid p.o. nos dias seguintes. Verificou-se melhoria clínica e analítica consideráveis, tendo tido alta ao 9º dia de internamento e 3º dia após início do tratamento antifúngico, mantendo apenas a medicação com Voriconazol.

A boa evolução clínica foi progressiva e sustentada apesar da resolução imagiológica lenta (Fig. 3, 4 e 5). A terapêutica com Voriconazol foi suspensa às 13 semanas e o doente permaneceu assintomático até Fevereiro de 2006. Foi reinternado no Serviço de Medicina Interna, por derrame pericárdico de natureza neoplásica, vindo a falecer alguns dias depois.

Discussão

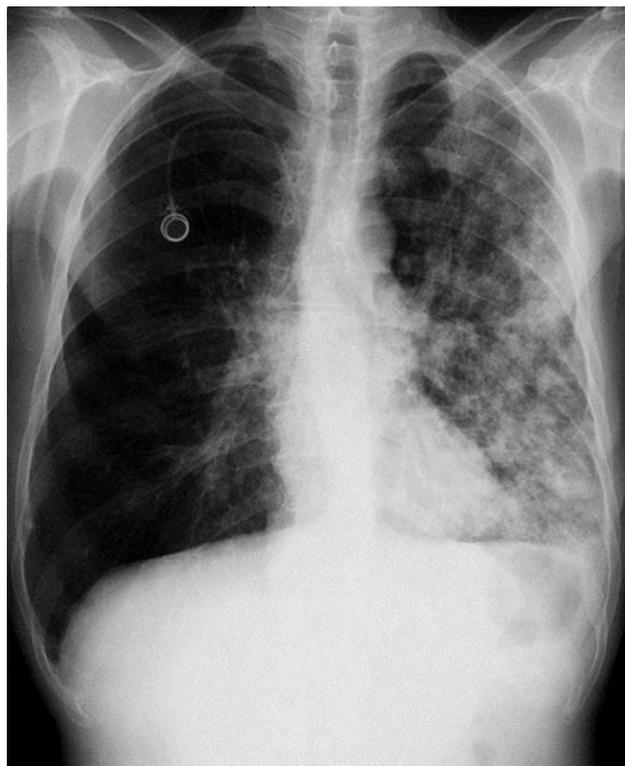
Apesar de não possuímos um diagnóstico definitivo, pensamos estar perante um caso de Aspergilose pulmonar invasiva. As características clínicas do doente, as alterações imagiológicas e a existência de precipitinas positivas levaram a considerar o diagnóstico como muito provável e a instituir a terapêutica o mais rapidamente possível.

A boa resposta à terapêutica e a evolução clínica favorável, reforçam esta nossa “convicção” diagnóstica.

QUADRO I

Evolução analítica

	19/09	21/09	26/09
Hemoglobina (g/dl)	9,2	8,4	8,9
Leucócitos (/µl)	9300	8800	8300
Neutrófilos (/µl)	7100	6400	5600
Linfócitos (/µl)	1000	1500	2000
Plaquetas (/µl)	345000	353000	531000
PCR	—	252	64



Infiltrado parenquimatoso alveolar disperso no pulmão esquerdo.

FIG. 1

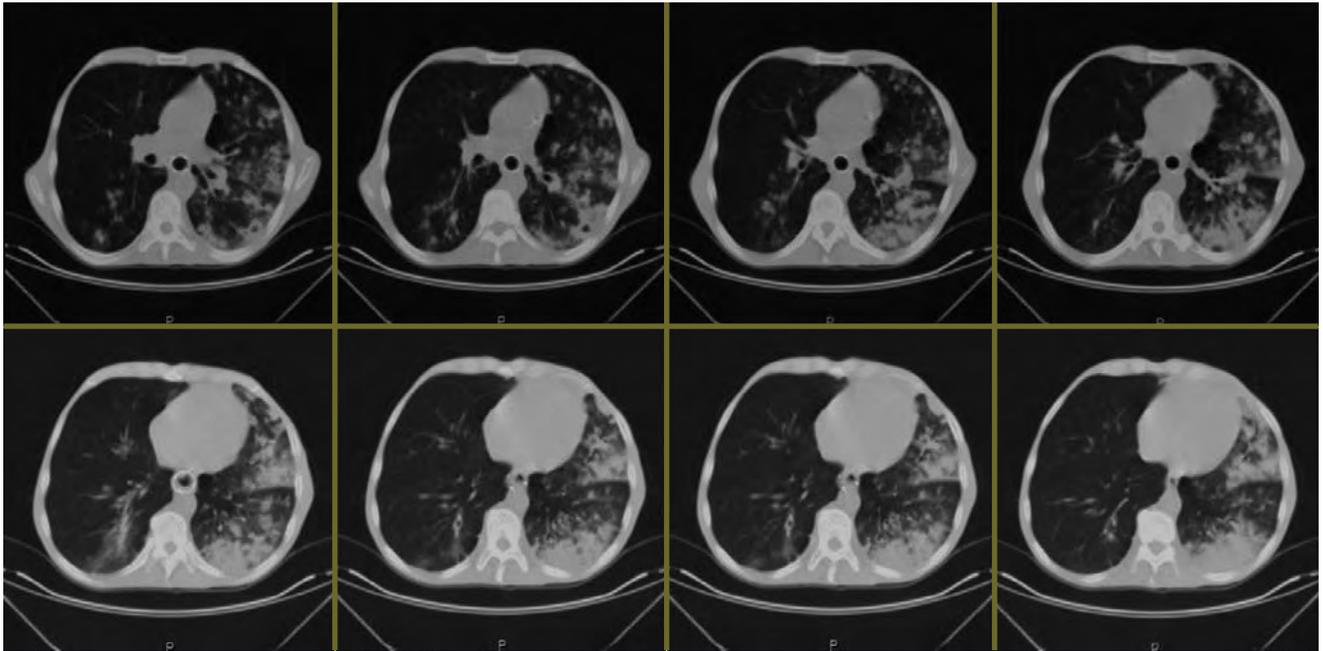
Aspergilose

O *Aspergillus* é um microrganismo ubíquo no meio ambiente, sendo frequente a exposição aos seus esporos.

As manifestações da infecção são numerosas, variando de manifestações alérgicas e colonização crónica, à invasão disseminada tecidual aguda.¹ Esta última, é pouco comum e ocorre fundamentalmente na presença de supressão do sistema imunológico. A sua incidência tem aumentado nos últimos anos, principalmente devido ao aumento da população de risco.¹

É uma das principais patologias fúngicas invasivas nos doentes do foro oncológico (principalmente os que fizeram quimioterapia), nas terapêuticas imunossupressoras crónicas (caso do doente transplantado), na terapêutica com corticóides de longa duração e na presença de infecção pelo VIH.^{2,3,4,5} Menos frequentemente, a invasão crónica por *Aspergillus* tem sido descrita em doentes com tumor sólido e sem aparente imunodepressão.⁶

Tendo em conta as comorbilidades desta população em causa e a patogenia dos fungos, a mortalidade



TC tórax de 22/09/05 que evidencia extensos infiltrados parenquimatosos com aspectos pseudonodulares alguns cavitados que se estendem pelo campo pulmonar esquerdo e parte do direito sugerindo etiologia infecciosa nomeadamente fúngica.

FIG. 2

é muito elevada, pelo que o diagnóstico atempado e a instituição de medidas terapêuticas adequadas devem ser rápidos, mesmo que apenas baseados na suspeição clínica.

Patogénese

Os macrófagos são a primeira linha de defesa contra as conídias de *Aspergillus* inaladas que atingem os alvéolos. Por norma, eles são capazes de destruí-las, mas na presença de um elevado inóculo, de diminuição do número ou disfunção das células imunes (nomeadamente os macrófagos), o fungo consegue sobreviver e proliferar, originando as hifas.^{1,7}

O *Aspergillus* produz proteases, mediadores reactivos oxidativos, fosfolipases e hemolisinas, que facilitam a penetração e destruição da barreira pulmonar, aquisição de nutrientes e a evasão às defesas do hospedeiro. Destas substâncias, destaca-se a gliotoxina, com elevada capacidade de evasão ao sistema imunológico e às defesas, e que:⁸

- Inibe a acção das células T e induz a destruição de monócitos originando um decréscimo marcado da relação monócito-linfócito;
- Inibe a ingestão e destruição do *Aspergillus* pelos macrófagos;

- Inibe a activação pelos fagócitos da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH);
- Induz apoptose de células do Timo, baço e nódulos linfáticos;
- Inibe a activação do factor nuclear kappa B (NF-κB) das células B e T.

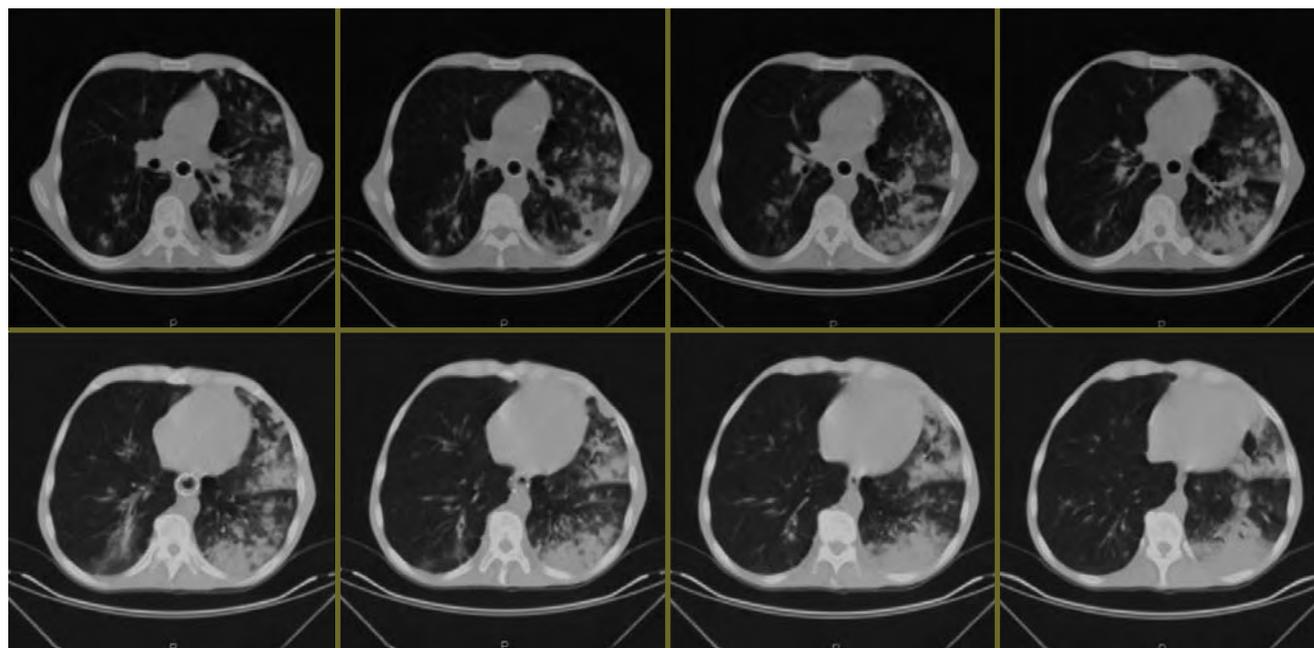
A gliotoxina também suprime a resposta das células T após infecção pelo CMV ou com estimulação pela enterotoxina B estafilocócica. Este facto evidencia a sua capacidade imunomoduladora, aumentando a possibilidade de infecção por outro agente oportunista.^{8,9}

A infecção por *Aspergillus* caracteriza-se, do ponto de vista histopatológico, por invasão e destruição vascular, e subsequente enfarte e necrose dos tecidos.

QUADRO II

Contributos para o diagnóstico

Hemocultura	Negativa
Microbiológico esputo	Amicrobiano
Precipitinas <i>Aspergillus</i>	Positiva



TC tórax de 19/10/05 - diminuição dos infiltrados inflamatórios do parênquima pulmonar.

FIG. 3

Clínica

Os pulmões são os órgãos mais frequentemente envolvidos pela infecção invasiva, seguindo-se-lhes os seios paranasais e o sistema nervoso central.

No caso da infecção pulmonar, as manifestações clínicas são variáveis; no entanto, os doentes apresentam, muitas vezes, febre, dor torácica, tosse ou hemoptises.

Os sintomas não são sensíveis ou específicos, podendo ser encontrados em outras situações (p.e. pneumonia bacteriana ou tromboembolismo pulmonar), de forma que a situação epidemiológica do doente é de extrema importância no diagnóstico diferencial.

A febre é também um importante sinal de infecção, mas os doentes neutropénicos ou com terapêutica crónica com imunossuppressores ou corticóides nem sempre conseguem iniciar e manter esta resposta à agressão.

Diagnóstico

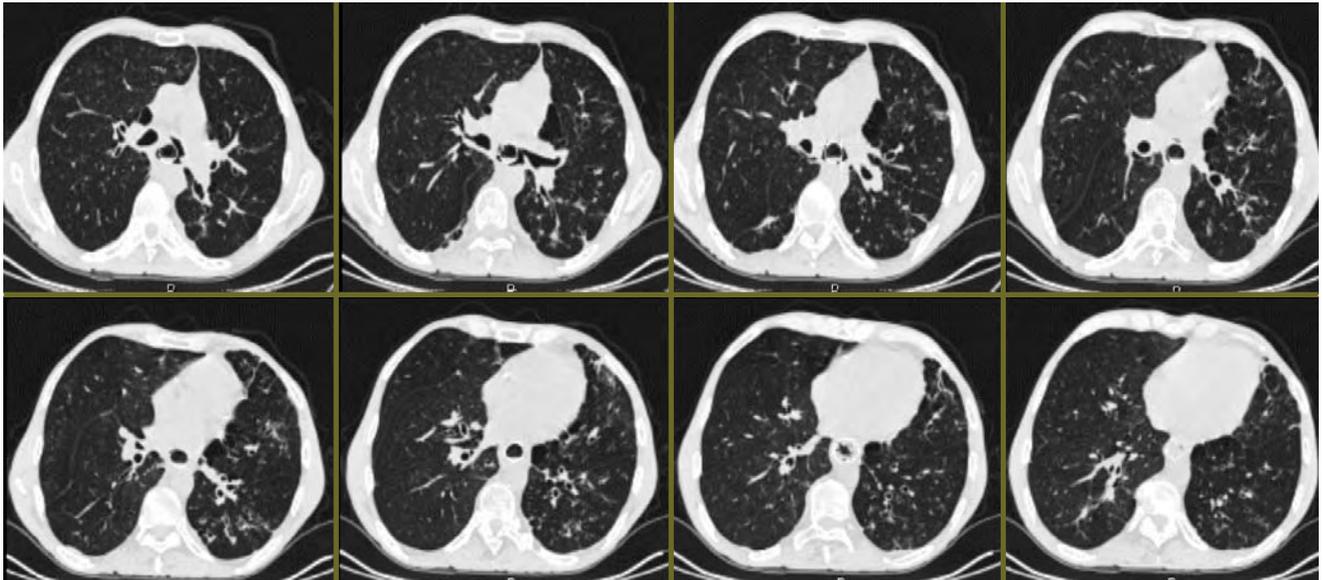
A radiografia (Rx) do tórax nem sempre é sugestiva, podendo evidenciar lesões nodulares ou cavitadas, e infiltrados heterogêneos, ou não ter alterações relevantes.¹⁰ Numa série de 595 doentes com infecção

invasiva por *Aspergillus*, comprovada ou provável, cerca de 10% apresentavam Rx do tórax sem alterações.¹¹

A TC é mais sensível e pode revelar infiltrados parenquimatosos, ou cavitações provocadas por necrose tecidular. A progressão do processo infeccioso caracteriza-se por invasão dos pequenos vasos sanguíneos com enfarte tecidular e hemorragia. Estas lesões podem ser rodeadas por um halo de baixa tonalidade (*sinal do halo*) ou áreas de hemorragia e enfarte pulmonar. No entanto este sinal não é específico e pode aparecer em outras infecções fúngicas ou bacterianas.¹²

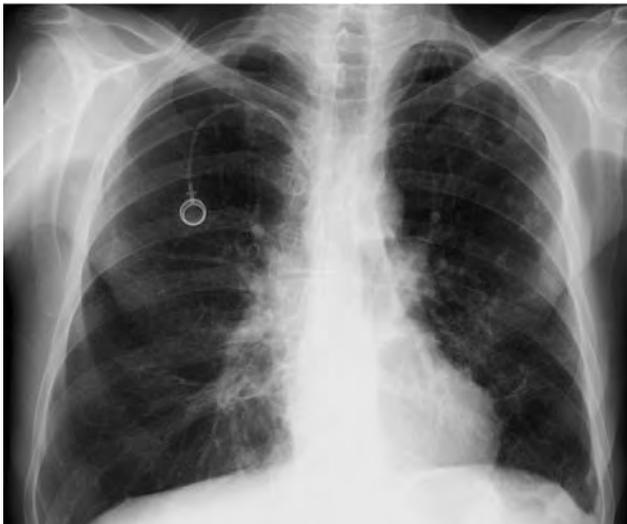
Devido à sua disseminação no meio ambiente, o isolamento na via aérea do doente não é indicativo de infecção invasiva; no entanto, poderá ser um forte indicador, se estivermos na presença de um doente com quadro epidemiológico concordante. O valor predictivo positivo pode atingir os 80 a 90% em doentes com leucemia ou transplante de medula óssea.^{13,14} Em contrapartida, o isolamento do agente na biopsia dos tecidos envolvidos no processo infeccioso permite afirmar o diagnóstico definitivo desta infecção.

Devido à gravidade da doença em causa e o estado debilitado dos doentes, a biopsia por bronco-



TC tórax de 28/12/05 – discretas imagens de fibrose sequelar, resolução do infiltrado parenquimatoso.

FIG. 4



Rx tórax de 16/01/2006 – resolução do infiltrado parenquimatoso, discretas imagens de fibrose sequelar.

FIG. 5

fibroscopia ou toracotomia nem sempre é possível, tornando-se atractiva a ideia de utilização de outros métodos diagnósticos, como é o caso da *polimerase chain reaction (PCR)* do *Aspergillus* e a detecção de antígenos por *ELISA* (como o galactomanano). O galactomanano é um dos principais constituintes do

Aspergillus, sendo libertado durante o crescimento das hifas. A sua detecção por *ELISA* é precoce, permitindo a determinação do antígeno 5 a 8 dias antes das manifestações clínicas, alterações imagiológicas ou positividade dos métodos de cultura. Os estudos têm mostrado uma sensibilidade de 81 a 94% e especificidade de 89 a 94%.¹⁵ No entanto, a utilização de piperacilina/tazobactam poderá originar falsos positivos, devido à presença do galactomanano na fórmula do antibiótico.¹⁶ Por outro lado, este teste ainda possui alguns problemas não resolvidos, entre os quais o *cut-off*.

Os métodos que utilizam a PCR permitem detectar fragmentos do *Aspergillus*, apresentando valores de sensibilidade superiores ao da detecção do antígeno. Contudo, ainda não foram testados na detecção de *Aspergillus* em fluidos corporais em situações de suspeita de *Aspergilose* invasiva, devendo ser avaliados em futuros estudos prospectivos.

Terapêutica

Dado o mau prognóstico, a administração atempada de terapêutica é de extrema importância prognóstica.

Correcção do processo imunossupressor subjacente

A correcção da alteração imunológica deverá ser

uma prioridade e, na presença de neutropenia febril, a interrupção da quimioterapia ou a administração de factores de crescimento mielóide devem ser considerados.

Terapêutica médica

A anfotericina B e o voriconazol são os antifúngicos de primeira linha no combate à Aspergilose pulmonar invasiva.¹⁷

A anfotericina B convencional tem sido o fármaco mais utilizado (1 a 1,5 mg/kg/dia). Um dos seus efeitos laterais mais dramáticos é a nefropatia, verificando-se, por norma, o aumento da creatinina para 2,5 a 3,0 mg/dl, devendo essa subida ser encarada como uma ocorrência *normal*. No entanto, se os valores subirem para além dos valores referidos, a anfotericina poderá ser reduzida para 0,7 a 1,0 mg/kg/dia ou modificar-se para as formulações enriquecidas com lípidos, que provocam menos efeitos laterais (nomeadamente nefropatia) mas são muito mais caras, não devendo ser usadas como primeira linha.

O voriconazol tem sido usado cada vez mais, como alternativa válida à anfotericina, como terapêutica de 1ª linha no tratamento desta infecção. Alguns estudos têm demonstrado que o voriconazol origina melhores respostas, menor mortalidade e menos efeitos laterais relativamente à anfotericina B. Uma outra vantagem é a formulação oral útil para tratamentos de longa duração em doente ambulatorio.^{18,19}

O itraconazol é aceite como uma alternativa nas situações de aspergilose pulmonar de ligeira a moderada intensidade. A formulação oral tem sido usada como terapêutica sequencial (400 mg/dia), após administração de anfotericina endovenosa.

A duração exacta da terapêutica não é conhecida, dependendo do grau de recuperação da imunidade. Vários autores recomendam a manutenção do tratamento por 6 meses ou até à resolução clínica e imagiológica das lesões pulmonares.¹

A resposta à terapêutica é variável, dependendo do grau de imunossupressão e da recuperação do sistema imunológico durante a terapêutica.

Terapêutica cirúrgica

A cirurgia poderá ser usada na remoção de tecido infectado ou na exérese de uma cavidade em doentes com lesão pulmonar isolada e hemoptises recorrentes ou infecção bacteriana concomitante. Além do controlo local da infecção, a cirurgia fornece ainda material

para avaliação microbiológica, permitindo dessa forma um diagnóstico definitivo. Contudo, estes doentes estão geralmente muito debilitados e apresentam alterações hematológicas (como trombocitopenia) que dificultam a realização de cirurgia. ■

Bibliografia

1. Kieren A Marr, Thomas Patterson, David Denning. Aspergillosis pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16:875-894.
2. Andriole VT. Aspergillus infections: problems in diagnosis and treatment. *Infect Agents Dis* 1996 ;5(1):47-54.
3. Castagnola E, Bucci B, Montinaro E, Viscoli C. Fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: an approach to a rational management protocol. *Bone Marrow Transplant* 1996 ;18 (Suppl 2):97-106.
4. Jantunen E, Anttila VJ, Ruutu T. Aspergillus infections in allogeneic stem cell transplant recipients: have we made any progress?. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(12):925-929.
5. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002 ;100(13):4358-4366.
6. Ohmagari N, Raad II, Hachem R, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in patients with solid tumors. *Cancer* 2004 ;101(10):2300-2302.
7. Graciete Freitas. Micoses subcutâneas e sistêmicas. In: Wanda F Canas Ferreira, João Carlos F de Sousa. *Microbiologia*. Lidel. 2002; Vol 2: 329-343.
8. Segal, B. Mouldy oldy: how fungus lives among us. *Blood* 2005; 105:2239.
9. Stanzani M, Orciuolo E, Lewis R, Kontoyiannis DP, Martins SL, St John LS, Komanduri KV. Aspergillus fumigatus suppresses the human cellular immune response via gliotoxin-mediated apoptosis of monocytes. *Blood* 2005;105(6):2258-2265.
10. 8. Rau WS. Aspergillus infections of the lung: radiological signs. *Mycoses* 1997;40 (2):25-32.
11. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, Rinaldi MG, Stevens DA, Graybill JR. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000 ;79(4):250-260.
12. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985 ;157(3):611-614.
13. Yu VL, Muder RR, Poorsattar A. Significance of isolation of Aspergillus from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Results from a three-year prospective study. *Am J Med* 1986;81(2):249-254.
14. Horvath JA, Dummer. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996;100(2):171-178.
15. Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transpl Infect Dis* 2003;5(4):158-166.
16. Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4744-4748.
17. Forrest GN, Walsh TJ. Approaches to management of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. *Supportive Cancer Ther* 2004; 2:21.
18. Denning DW, Ribaud P, Milpied N et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002 ;34(5):563-571.
19. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408-415.