

Relato de Caso – Clínica Médica

Histoplasmose Disseminada em Portador de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida



Fernanda Rodrigues Costa¹, Vitor Maia Teles Ruffini¹, Juliane Penalva Costa Serra¹, Itana Naiara Costa Ribeiro², Morena Oliveira Costa¹, Mateus Santana do Rosário¹.

Palavras-chave: histoplasmose disseminada, HIV, SIDA

Key words: disseminated histoplasmosis, HIV, AIDS

RELATO DE CASO

RSS, 22 anos, masculino, união estável, católico, procedente de Salvador, trabalha com tapeçaria de veículos. Admitido com febre e astenia há 02 meses.

Referia febre diária, sem padrão temporal, sudorese, astenia intensa e perda ponderal de 20 kg no período. No início apresentou diarreia autolimitada com fezes líquidas, sem sangue, muco ou restos alimentares. Curso com piora dos sintomas, procurando atendimento médico em unidade de emergência. Realizou teste rápido para HIV, que foi positivo, e hemograma que evidenciou anemia, recebendo transfusão de hemácias. Foi transferido para unidade hospitalar para investigação do quadro, na qual chegou assintomático.

Negava comorbidades prévias, uso de drogas injetáveis e comportamento sexual de risco. Tinha tatuagem em tórax e criava pássaros há 3 anos. No exame físico admissional, encontrava-se em regular estado geral, descorado e emagrecido (IMC: 14kg/m²), febril (38°C), porém sem sinais de resposta inflamatória sistêmica. Linfonodos palpáveis em cadeia cervical anterior direita indolores, móveis e fibroelásticos, menores que 0,5cm. Cavidade oral com lesões compatíveis com monilíase oral. Exame abdominal evidenciou espaço de Traube ocupado, com baço não palpável à manobra de Schuster e fígado palpável a 3cm do rebordo costal direito, indolor, com borda regular e lisa. Demais sistemas sem alterações.

Foi iniciada investigação para febre prolongada em paciente imunocomprometido. Exames complementares evidenciaram pancitopenia, com anemia microcítica normocrômica (Hb: 8,3); leucopenia com linfocitopenia (Leucograma: 1500) e plaquetopenia (Plaquetas: 82.000). Elevação de transaminases, enzimas canaliculares e LDH (3370). Hipoalbuminemia (Alb: 2,5), hiponatremia (Na: 133), hipocalcemia (Ca iônico: 1,01), alargamento do tempo de protrombina (TP: 68%), hipertrigliceridemia

(TG: 324) e ferritina de 114.757 (VR: 30-400ng/mL). Hemoculturas e urocultura negativas. Hormônios tireoidianos normais. FAN, Anti-Ro, VDRL, sorologias de hepatite B e C não reagentes. Radiografia de tórax sem alterações. Ultrassonografia de abdome total mostrou esplenomegalia. Sorologia para HIV 1 e 2 reagente e linfócitos TCD4+ de 4 células/mm³. Esfregaço de sangue periférico normal. Foi realizado o mielograma, que evidenciou setores granulocítico hiper celular, maturação conservada; eritrocítico hiper celular, maturação normoblástica; megacariocítico normocelular, plaquetogênico e linfomonoplasmocitário sem alterações morfológicas, observando-se a presença de frequentes estruturas semelhantes a histoplasma (Figura 1).

Firmado o diagnóstico de Histoplasmose disseminada (HD), corroborado por sorologia para Histoplasma reagente e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Iniciada terapia antirretroviral (TARV) com Lamivudina, Tenofovir e Efavirenz e terapia antifúngica, composta por terapia inicial com Anfotericina B desoxicolato, na dose de 1mg/kg/dia por via intravenosa, por 14 dias, e posterior terapia de manutenção com Itraconazol, na dose de 400mg/dia, por via oral. Também foi introduzida profilaxia para outras doenças oportunistas, associadas à SIDA. Durante todo o período do tratamento, o paciente evoluiu sem intercorrências, com normalização de transaminases e enzimas canaliculares, além da resolução da hiperferritinemia. Recebeu alta após 32 dias de internamento, em uso de Itraconazol, com orientação de manter acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

Histoplasmose é uma micose endêmica no Brasil, causada por *Histoplasma capsulatum*. Seu espectro clínico varia desde doença assintomática a doença disseminada com risco de vida. Classifica-se em três categorias: pulmonar, sistêmica e disseminada.¹ A HD

é definida como doença sistêmica, sem melhora após 3 semanas, associada a evidências clínicas, radiológicas e/ou laboratoriais de envolvimento de tecidos extrapulmonares²

Após a inalação dos conídeos presentes no solo, ocorre disseminação do *Histoplasma* no interior de macrófagos, através do sistema retículo-endotelial.⁵ A resposta imune ao *Histoplasma* é do tipo celular e leva a ativação dos macrófagos e controle da doença. Contudo, fungos podem manter-se viáveis no corpo por vários anos e serem reativados após imunossupressão.⁵ Por isso, a HD acomete principalmente imunocomprometidos, com grande aumento nos casos relatados após o surgimento da SIDA em 1980, sendo uma doença definidora de SIDA desde 1987.^{1,3-5} A HD ocorre normalmente em valores de CD4 menores que 150 cels/mm.³⁻⁶ Além do HIV, outras causas de imunossupressão aumentam o risco de HD, como inibidores de TNF alfa, corticosteroides, transplantados e neoplasias hematológicas.^{1,5,6}

A apresentação clínica da histoplasmose depende do estado imune do paciente. A maioria dos casos é assintomático ou oligossintomático.⁶ A forma pulmonar e suas complicações são mais comuns em indivíduos imunocompetentes. Já a HD é mais comum em imunossuprimidos, como o paciente descrito.⁵

HD acomete predominantemente órgãos ricos em macrófagos, como fígado, baço, linfonodos e medula óssea. O envolvimento das adrenais é comum. A presença de infiltrados pulmonares, osteomielite, sinovite, endocardite, assim como o acometimento da vesícula biliar, timo, mamas e tireoide são incomuns.^{5,6}

A apresentação clínica do paciente do caso foi clássica. A HD em pacientes com SIDA é caracterizada por febre, anorexia, adinamia, mal-estar e perda de peso. Sintomas gastrointestinais, como dor abdominal e diarreia, podem estar presentes e simular outras infecções oportunistas. O exame físico comumente evidencia hepatoesplenomegalia, linfadenopatia generalizada, palidez, petéquias e lesões em pele e mucosas.^{5,6}

Exames complementares evidenciam corriqueiramente elevação de transaminases, enzimas canaliculares, LDH, VHS, proteína C reativa e ferritina. Hipoalbuminemia e pancitopenia são comuns. Hipercalemia e alterações em radiografia de tórax, como infiltrado retículo-nodular, são incomuns.^{5,6}

A presença de hipotensão ortostática, náuseas, vômitos, hipercalemia, hiponatremia e eosinofilia sugere

insuficiência adrenal secundária a HD.^{5,6} Formas graves podem se apresentar, como sepse, CIVD, insuficiência renal aguda, meningoencefalite e insuficiência respiratória aguda, sendo mais comuns em crianças e portadores de SIDA. A síndrome de ativação macrofágica pode complicar a HD em pacientes com SIDA.⁶

O diagnóstico baseia-se na documentação do fungo nos tecidos ou líquidos corporais e nas reações sorológicas.⁵ Em HD, o método com maior sensibilidade (92%) é a detecção de antígenos na urina e/ou soro. A pesquisa de antígenos pode ser utilizada para monitorar a resposta terapêutica.^{6,7} Sua limitação é a reação cruzada com outras micoses sistêmicas (falsos positivos).⁷ A microscopia direta de sangue periférico, aspirado de linfonodos ou medula óssea, é o método mais simples para diagnóstico, detectando *Histoplasma* na medula óssea em 75% dos casos de HD.⁷ A cultura do sangue, líquidos corporais ou tecidos é o padrão ouro para o diagnóstico, com sensibilidade de 85%. Sua limitação é o tempo para sua realização, de 6 semanas.^{6,7} A sorologia é relativamente sensível (71%) e pode ser utilizada associada a outros métodos, por não diferenciar doença ativa de prévia em amostra isolada. Em imunossupressos pode ocorrer falso negativo.^{6,7} Outros métodos diagnósticos são histopatologia e técnica de PCR.^{5,6} O teste cutâneo com histoplasmina não é diagnóstico.^{5,6,7}

O tratamento instituído no paciente relatado segue as recomendações do Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis.² Segundo este, as formas moderadas a graves de HD (presença de imunossupressão grave, sepse, disfunção orgânica, envolvimento do SNC e pancitopenia) devem ser feitas com tratamento inicial com Anfotericina B (AnfoB), por 1-2 semanas, seguido de Itraconazol por pelo menos um ano.² AnfoB lipossomal (3mg/kg/dia) deve ser a formulação de escolha, por ter maior taxa de resposta e menor mortalidade, quando comparada à outras. Quando não disponível, o uso de AnfoB desoxicolato (0,7-1mg/kg/dia) é aceitável em pacientes com baixo risco de disfunção renal. Itraconazol deve ser utilizado na dose de 600mg/dia, por 3 dias, seguindo-se a dose de 400mg/dia, devendo-se preferir a formulação líquida, que é melhor absorvida, e monitorar seu nível sérico. Fluconazol, Cetoconazol, Voriconazol e Posaconazol são agentes de segunda linha.²

Pacientes com HD leve podem ser tratados com uso exclusivo de Itraconazol. Isto é raro na HD, na qual a maioria dos pacientes tem formas graves.²

A suspensão do Itraconazol em HD e SIDA pode ser considerada após um ano, caso o paciente esteja em uso de TARV, com TCD4 maior que 150cels/mm³, hemoculturas negativas e antigenúria inferior a 2ng/ml. Caso contrário, mantém-se Itraconazol 200mg/dia indefinidamente.²

O início da TARV deve ser imediato, já que a síndrome de reconstituição imune é rara. E, quando ocorre, tende a ser leve.²

FIGURA

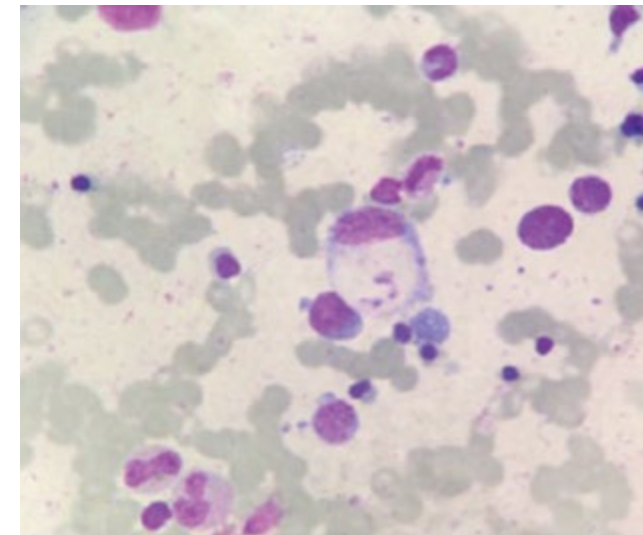


Figura 1 - *Histoplasma* sp. no interior de macrófago em amostra de aspirado de medula óssea. Fotografia cedida por Dr. Valdir Santana Lisboa.

REFERÊNCIAS

1. MAHA, A. A. et al. Systemic Histoplasmosis: A 15-Year Retrospective Institutional Review of 111 Patients. *Medicine*, Minnesota, v. 86, n. 3, p. 162-169, may. 2007.
2. WHEAT, L.J. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, Indianapolis, v. 45, n. 7, p. 807-825, oct. 2007.
3. COUPPIÉ, P. et al. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Study of Prognostic Factors. *Clinical Infectious Diseases*, French Guiana, v.38, n. 1, p. 134-138, dec. 2004.
4. DAMASCENO, S. L. et al. Disseminated histoplas-

mosis in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. *Mycoses Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases*, Fortaleza, v. 57, n. 7, p. 1-8, aug. 2013.

5. FERREIRA, M. S; BORGES, A. S. Histoplasmose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberlândia, v. 42, n. 2, p. 192-198, mar/abr. 2009.

6. KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis a clinical and laboratory update. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, Michigan, v. 20, n. 1, p. 115-132, jan. 2007.

7. KUROWSKI, R.M.D.; OSTAPCHUK, M.M. D. Overview of histoplasmosis. *American Family Physician*, Louisville, v. 66, n.12, dec. 2002.

1- Serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Izabel.

2- Serviço de Neurologia do Hospital Santa Izabel.

Endereço para correspondência:
nanda.rcosta@hotmail.com